

三发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌及颈部淋巴结结节病 1 例

宫喜翔¹ 卢永新² 杨丽萍¹ 孙阳² 李世华¹ 童宗武²

[关键词] 甲状腺肿瘤; 结节病; 继发性甲状旁腺功能亢进

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.020

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] D

Tertiary hyperparathyroidism accompanied with thyroid carcinoma and cervical lymph node sarcoidosis: a case report

Summary A 63-year-old female with 3 years of hemodialysis and 1 year of joint pain was treated with calcimimetics and other drugs for a long time. The bone and joint pain did not improve, and the serum PTH continued to rise. The left thyroid nodule was found during the preoperative localization examination of parathyroid gland. Preoperative examination showed that PTH 1258.9 ng/L, Ca 2.48 mmol/L, P 2.32 mmol/L, ALB 36.70 g/L, ALP 227.00 IU/L. Cervical ultrasonography showed thyroid nodules in the left lobe(TI-RADS 4b), parathyroid hyperplasia and enlargement, and abnormal lymph nodes in the III region of the left neck. Postoperative pathology: ①Thyroid papillary carcinoma on the left side, the size of the tumor was about 0.7 cm; ②There were 3 lymph nodes in III region, of which 1 showed metastasis, and 1 consistent with sarcoidosis; ③4 parathyroid glands showed proliferative lesions, including the formation of pseudotumor-like nodules on the left upper parathyroid gland with hyperparathyroidism and no cancer invasion; ④There were 6 lymph nodes in the central region, of which 3 showed metastasis; ⑤There was 1 prelaryngeal lymph node and showed metastasis; ⑥There were 8 lymph nodes in II region, of which 1 showed metastasis; ⑦There were 21 lymph nodes in IV region, all of which had no metastasis.

Key words thyroid neoplasms; sarcoidosis; secondary hyperparathyroidism

继发性甲状旁腺功能亢进是尿毒症规律透析患者几乎必然的并发症,随着致病因素的持续刺激和疾病的发展,部分患者可进展为三发性甲状旁腺功能亢进。甲状腺癌是近年发病率上升最快的恶性肿瘤。目前国内偶可见继发性甲状旁腺功能亢进合并甲状腺癌的报道,但尚无三发性甲状旁腺功能亢进(tertiary hyperparathyroidism, THPT)合并甲状腺癌及颈部淋巴结结节病的报道。2018年6月,我科诊治1例三发性 THPT 亢进合并甲状腺癌及颈部淋巴结结节病患者,现报告如下。

1 病例报告

患者,女,63岁,规律透析3年,关节疼痛1年,长期服用西那卡塞等药物治疗,骨关节疼痛无好转,血清PTH持续升高,行甲状旁腺术前定位检查时发现左侧甲状腺结节。既往有先天性独肾、高血压、肾结石及重度骨质疏松。术前检查:PTH 1258.90 ng/L;Ca 2.48 mmol/L;P 2.32 mmol/L;ALB 36.70 g/L;ALP 227.00 IU/L。颈部B超:甲状腺左叶中下部结节, TI-RADS 4b类(图1a);4枚甲状旁腺增生肿大(图1b,1c);左侧颈部III区异常淋巴结(图1d)。2018年6月实施手术,手术首先切除左侧甲状腺腺叶,术中冷冻提示为甲状腺乳

头状癌,遂切除左侧上、下旁腺并行左侧中央区淋巴结清扫,探查左侧III区,见球形肿大淋巴结,质硬,遂清扫左侧II、III、IV区淋巴结,取肿大较明显的III区淋巴结送冷冻提示:未见癌转移;行右侧上、下甲状旁腺切除后结束手术。术后病理:①左侧甲状腺乳头状癌,肿瘤大小约0.7cm;②III区淋巴结剩余组织未见癌转移,符合结节病(图2);③左侧上甲状旁腺、左侧下甲状旁腺、右侧上甲状旁腺、右侧下甲状旁腺呈增生性病变,其中左侧上甲状旁腺假瘤样结节形成,伴甲状旁腺功能亢进改变,未见癌侵犯,见图3;④中央区淋巴结6枚,其中3枚可见癌转移3/6(+);⑤喉前淋巴结1枚,可见癌转移1/1(+),见图4;⑥III区淋巴结2枚,其中1枚可见癌转移1/2(+);⑦II区淋巴结8枚,其中1枚可见癌转移1/8(+);⑧IV区淋巴结21枚,均未见癌转移。

2 讨论

终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)规律透析患者由于钙离子平衡紊乱导致代偿性甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)过度分泌,而发生继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)。随着钙离子平衡紊乱持续刺激,甲状旁腺不再单纯的反应性的分泌增多,而出现不受调控的自主分泌亢进,称为THPT^[1]。目前SHPT的治疗主要有药物治

¹ 玉溪市人民医院耳鼻咽喉头颈外科(云南玉溪,653100)

² 玉溪市人民医院肾内科

通信作者:宫喜翔, E-mail: m18287701204@163.com

疗及手术治疗两种,而对药物治疗效果不佳的 SHPT 和 THPT 则以手术治疗为主。结合术前检查,本例患者具备目前国内较为公认的手术指征^[2],手术顺利切除颈部 4 个病变的旁腺,其中左

上旁腺术后病检提示为假瘤样结节增生,此种增生类型的甲状旁腺其分泌已不再受血钙浓度和骨化三醇的调节、控制,具有自主的高分泌功能^[3],应定义为 THPT。

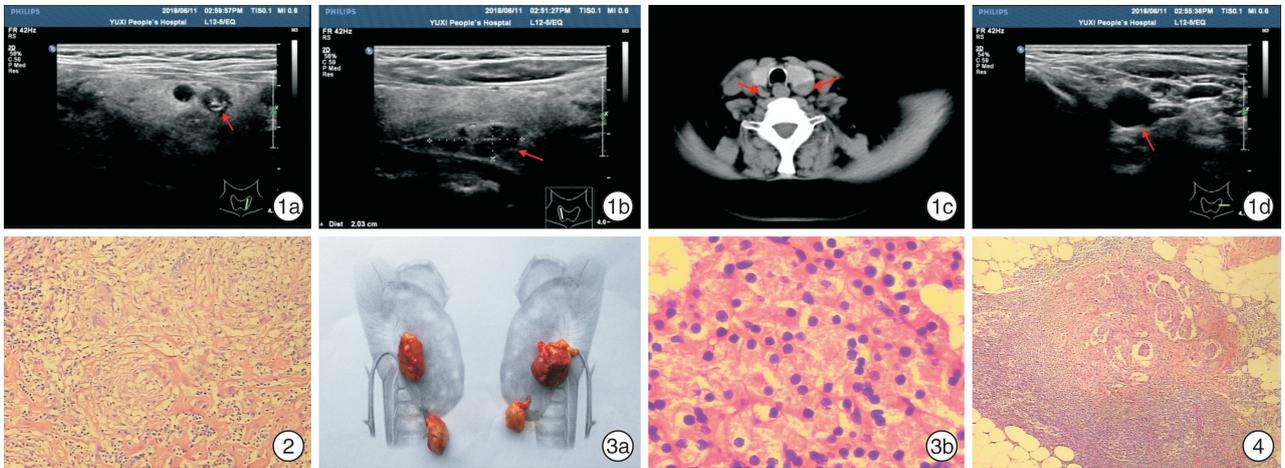


图 1 影像学检查 1a:颈部 B 超甲状腺左叶多发结节,红色箭头所示结节边缘呈毛刺状,其内见多个细点状散在钙化, TI-RADS 4b 类;1b:术前 B 超定位提示甲状旁腺增生肿大,红色箭头示肿大的右侧上甲状旁腺;1c:颈部 CT 检查示位于甲状腺腺叶后背侧增生肿大的甲状旁腺;1d:左侧颈部 III 区淋巴结肿大,边界清楚轮廓规整,内部髓质回声增强偏向一侧,红色箭头指示肿大淋巴结; **图 2 术后病理** III 区肿大的淋巴结内见类上皮结节,抗酸染色(-)(苏木精-伊红染色×100); **图 3 病变的甲状旁腺表现** 3a:病变的甲状旁腺呈非对称性的腺体增大,术后还原其与甲状腺的相对位置示意;3b:病变的甲状旁腺内主细胞增多,主细胞体积增大,胞核呈圆形,大而深染,嗜酸细胞数量明显增多(苏木精-伊红染色×100); **图 4 镜下所见** 淋巴结内见乳头状结构,浸润性生长,乳头间质砂砾体形成(苏木精-伊红染色×100)。

在目前大多数医生的认知中,THPT 仅发生于或多发生于 SHPT 肾移植后,然而,从定义上看,血 PTH 水平升高伴高钙血症即为 THPT^[1],肾移植仅仅是去除了钙离子代谢紊乱这一刺激因素,从而使病变旁腺的特点显现出来。实际上,甲状旁腺在长期钙磷代谢紊乱的刺激下已经发生了不可逆的病理改变,临床使用活性维生素 D、西那卡塞等药物治疗无效或效果不佳的难治性患者,应该高度怀疑 THPT。纵观国内外指南,SHPT 的手术指征几乎都倾向于对钙敏感受体激动剂、维生素 D 及其类似物等药物抵抗,内科治疗无效的高钙血症方考虑手术治疗。因此可以认为,SHPT 是甲状旁腺对钙离子平衡紊乱的反馈性调节,其病理变化在去除了刺激因素之后是可逆的,其对内科治疗敏感,且通过内科治疗可以控制,需要实施手术的多是甲状旁腺已经发展为具有自主高分泌功能的 THPT 患者。

大多数人一般有 4 枚甲状旁腺,而这些甲状旁腺的分泌功能并不均等,钙离子代谢紊乱后继发的病变程度也不同步,在这些腺体中,只要有 1 枚腺体发生了 THPT 的改变,其对药物治疗的效果无疑是欠佳的。Tominaga 等^[3]的研究还发现,当单个甲状旁腺的重量达到或超过 500 mg 时,其病理

类型多为结节样增生,此时的旁腺维生素 D 受体和钙敏感受体数量明显减少,对药物治疗已产生抵抗。虽然目前还没有研究阐明甲状旁腺质量和体积之间的线性关系,但是质量的增加必然伴随体积的增大,且腺体体积是可以进行无创的检查方法进行测量的,因此,大多数国家的指南中都将腺体的大小作为手术指征评估的内容之一。随着超声诊断技术的成熟,临床可以应用高分辨率超声结合生化指标的变化,更早期的评估甲状旁腺病变,对 THPT 作出早期和及时的判断、干预,避免严重的靶器官损害的发生。

甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤,也是头颈部最常见的恶性肿瘤,近年来甲状腺癌在全球范围内发病率逐年增高,其中主要以甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma,PTMC)的增长最为明显,非甲状腺微小乳头状癌或其他类型的甲状腺癌的增长相对较稳定。SHPT 是 ESRD 患者普遍的并发症,SHPT 合并甲状腺癌在国内外偶可见报道,且病理类型均为乳头状癌。Lin 等^[4]研究发现伴有 SHPT 的 ESRD 患者罹患甲状腺癌的风险要比不伴有 SHPT 的 ESRD 患者高 10.1 倍,因此认为,单纯的免疫功能降低不能解释伴有 SHPT 的 ESRD 患者甲状腺癌发生率显著升高,SHPT 是

甲状腺癌的危险因素。Miki 等^[5]的研究还发现伴有甲状腺癌的 SHPT 患者其 C-PTH 水平明显高于不伴甲状腺癌者,提示 PTH 在甲状腺癌的发生中可能发挥一定的作用,但其机制尚有待进一步研究。

PTMC 病程进展缓慢,预后良好,但是常早期出现颈淋巴结转移,并成为局部复发的主要原因^[6]。PTMC 淋巴结转移多首先出现在中央区,侧颈淋巴结转移也不少见。有研究显示:男性、中央区转移、术前 B 超诊断阳性、中央区淋巴结转移数目为侧颈转移的危险因素,且随着中央区转移淋巴结数目增多,侧颈转移的概率增加^[7]。本例患者虽不具备上述特征,但其喉前(dolphian)淋巴结阳性也是肿瘤进展或侧颈转移的重要预测因素^[8]。淋巴结转移使 PTC 患者的 TNM 分期更晚并影响局部复发率,可视为较差预后的重要预测因子。因此,对于具有不利特征的患者,必须采取积极的手术处理和紧密的随访,术中对转移淋巴结的正确处理可降低复发。本例患者术前 B 超诊断被证实为假阳性,术后病检提示同侧中央区淋巴结转移数量共 4 枚,侧颈 II、III 区淋巴结亦发生了转移,可见,术前 B 超检查评估淋巴结阴性并不能完全除外 PTMC 有淋巴结转移。由于左侧 III 区肿大的淋巴结为结节病,术中冷冻提示并非转移淋巴结,因此没有切除右侧甲状腺,这样的手术方式使得右侧中央区淋巴结的转移情况无法明确,也限制了 I¹³¹ 在后续可能需要的对远处转移或局部转移/残留病灶处理中的应用,因此更应该进行紧密的随访和监测。

结节病是一种病因不明、多器官受累的肉芽肿性疾病,任何器官均可受累,表现为外周淋巴结肿大者占 28%,多位于颈部,受累的淋巴结多呈分散、无痛、中等硬度。发病因素可能与感染、遗传因素、变态反应和自身免疫有关。Brincker 等(1974)研究发现,在丹麦 1962—1971 年间登记的 2544 例结节病患者中 48 例发生了恶性肿瘤,并据此他们推断结节病患者恶性肿瘤发生率增加^[9]。此后又有学者陆续报道结节病合并恶性肿瘤的临床研究,提供了更多的证据支持结节病患者罹患恶性肿瘤的风险增加的观点,并阐述了其可能的发病机制^[9]。结节病伴发的恶性肿瘤以 B 淋巴细胞瘤、乳腺癌、宫颈癌最为常见,这些恶性肿瘤可出现在结节病诊断之前、之后或两者同时发现^[10]。目前国内外尚未见结节病合并甲状腺癌的报道,二者在本病例中同时发生是否与 SHPT 及 THPT 导致的免疫失调相关尚不可知,当然,也不除外本例结节病与甲状腺癌同时发生确属偶然。但基于以上的发现,在后续的随访当中应当对患者的淋巴系统、乳腺、生殖系统肿瘤的筛查等给予一定程度的关注。

同时提醒临床医生,在恶性肿瘤诊断明确、影像学上出现多发淋巴结肿大或新增的病灶,要考虑伴结节病存在可能,如有条件,最好在术前获得可疑淋巴结的病理诊断,以对肿瘤进行准确的分期,在此基础上实施规范的手术。

总之,ESRD 患者由于并发 SHPT 及罹患甲状腺癌的风险较高,应尽早规律地进行颈部 B 超检查,以便早期发现并及时处理内科治疗效果欠佳的甲状旁腺和甲状腺病变。PTMC 的良好预后建立在规范手术的基础上,对淋巴结转移更具时效性和准确度的判断,有利于制定更加个体化的精准手术决策。淋巴结结节病可以和恶性肿瘤同时或先后发生,在对恶性肿瘤淋巴结转移进行评估时需注意甄别。

参考文献

- [1] Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism[J]. J Clin Densitom, 2013, 16(1): 64-68.
- [2] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 慢性肾功能衰竭继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 481-486.
- [3] Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism [J]. Semin Surg Oncol, 1997, 13(2): 78-86.
- [4] Lin SY, Lin WM, Lin CL, et al. The relationship between secondary hyperparathyroidism and thyroid cancer in end stage renal disease: a population based cohort study[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(3): 276-280.
- [5] Miki H, Oshimo K, Inoue H, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. J Surg Oncol, 1992, 49(3): 168-171.
- [6] Ito Y, Miyauchi A, Jikuzono T, et al. Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping[J]. World J Surg, 2007, 31(4): 838-848.
- [7] 孙姗姗, 卞雪艳, 郭文字, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结转移的危险因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 658-662.
- [8] Isaacs JD, Lundgren CI, Sidhu SB, et al. The Delphian lymph node in thyroid cancer[J]. Ann Surg, 2008, 247(3): 477-482.
- [9] Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(5 Pt 1): 1668-1672.
- [10] Blank N, Lorenz HM, Ho AD, et al. Sarcoidosis and the occurrence of malignant diseases[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(10): 1433-1439.

(收稿日期: 2019-09-10)