

• 病例报告 •

甲状旁腺亚次全切除术治疗 MEN1 型相关甲状旁腺功能亢进 1 例

宁家昕^{1,2} 谢东辉¹ 李建坤¹ 缪刚^{1,2}

[关键词] 多发性内分泌腺瘤病 1 型; 甲状旁腺功能亢进; 外科手术

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.013

[中图分类号] R581 [文献标志码] D

Less-than-subtotal parathyroidectomy in MEN1-related primary hyperparathyroidism: a case report

Summary This case reported a case of multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1). The patient was admitted to hospital on January 17 2020 due to persistent ostealgia and the elevated calcium level in the last 2 years. Laboratory tests showed elevated parathyroid hormone(PTH) and serum calcium level, which were 2295 ng/L(normal, 10-69 ng/L) and 3.15 mmol/L(normal, 2.03-2.54 mmol/L). Ultrasound of the neck found a solid nodule under the left inferior pole of thyroid, while 99mTc-MIBI SPECT/CT showed enhancement at the same place. Subsequently, cranial MRI found a tumor in sellar area, and abdominal MRI showed a tumor in left adrenal gland. Finally, the patient was diagnosed as MEN1.

Key words multiple endocrine neoplasia type 1; hyperparathyroidism; surgical procedures, operative

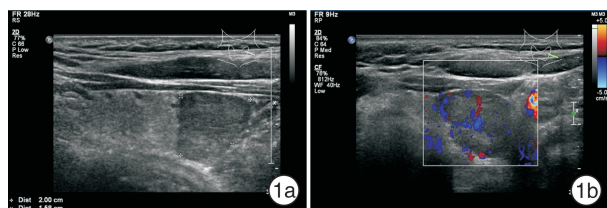
1 病例报告

患者,女,50岁,因骨痛伴血钙升高2年于2020年1月17日收入我院。患者2年前无明显诱因出现持续性骨痛,以背部关节处最为明显,疼痛可耐受,后又因外部轻度撞击导致右侧3~6肋骨骨折,予保守治疗。外院查血生化检验示钙离子3.15 mmol/L(正常值2.03~2.54 mmol/L),未查甲状旁腺激素(PTH)。既往诊断2型糖尿病4年,高血压4年,脂肪肝、高脂血症4年。否认其他疾病病史,无特殊家族史。

体检:双眼视物清晰,视力无减退,无视野缺损,甲状腺区未触及肿物,肋椎关节叩击痛阳性,双侧肾区未扪及肿物,双侧肾区叩击痛阴性。实验室检查:钙离子2.98 mmol/L,PTH 2295 ng/L(正常值10~69 ng/L),血肌酐202 μmol/L。血垂体激素水平检验示催乳素50.9 μg/L(正常值3.1~14.1 μg/L),其余垂体激素水平均正常。皮质醇昼夜节律:0时血清皮质醇101 μg/L(正常值<50 μg/L)、上午8时血清皮质醇204 μg/L(正常值50~250 μg/L)、下午4时血清皮质醇174 μg/L(正常值25~125 μg/L),24 h血清皮质醇高峰于上午8时出现。行小剂量地塞米松抑制试验不可抑制,大剂量地塞米松抑制试验皮质醇降至50%以下。甲状旁腺超声:甲状腺左叶下极下方见2.0 cm×1.6 cm的实性结节(图1),考虑增大的甲

状旁腺。99mTc-MIBI SPECT/CT:甲状腺左叶下极下后方可见2.1 cm×1.5 cm的放射性增高结节(图2、3),考虑功能增高的甲状旁腺组织。大脑鞍区MRI平扫:鞍区可见大小2.0 cm×2.6 cm×2.1 cm的占位(图4),考虑垂体大腺瘤可能。肾上腺MRI平扫:左侧肾上腺结合部见类圆形肿块影(图5),大小2.4 cm×2.5 cm。考虑左侧肾上腺占位,腺瘤可能。

结合患者病史、影像学及实验室检查结果,诊断为多发性内分泌腺瘤病1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)。综合评估患者病情后行甲状旁腺瘤(左下)+甲状旁腺(左上)切除术。术中送冷冻切片病理回报:左下甲状旁腺瘤,生长活跃。术后病理回报:左下甲状旁腺肿瘤(图6a),2.0 cm×1.5 cm×1.2 cm大小,生长活跃(图6b),未侵及周围甲状腺组织。免疫组织化学:TTF-1(-),Tg(-),Ki67(3%+),CK8(+++),P53(5%,符合野生型),CT(-),SYN(-),CGA(-),CD56(-),PTH(+++)。左上甲状旁腺见正常甲状旁腺组织。



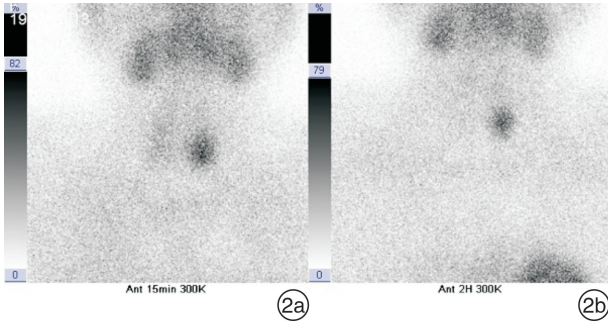
1a: 结节呈实性,形态欠规则,边界清晰;1b: 结节内部混合血流信号。

图1 甲状旁腺超声检查

¹北京医院普通外科甲状腺乳腺病外科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院(北京,100005)

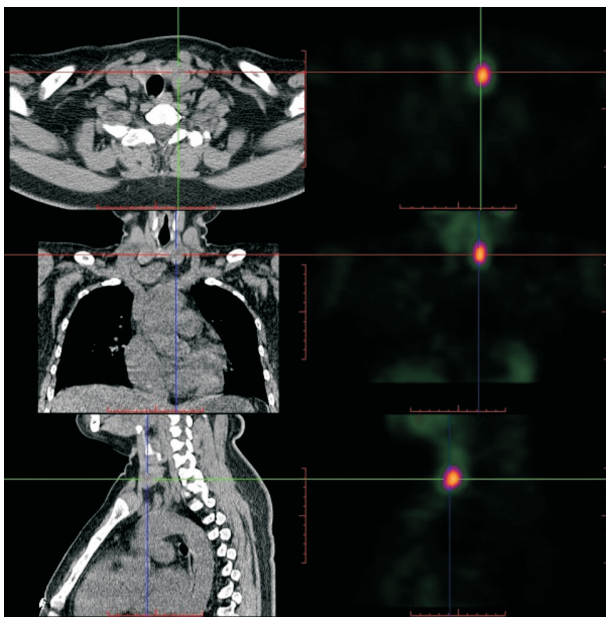
²北京协和医学院研究生院

通信作者:缪刚,E-mail:miaogang72@hotmail.com



2a:15 min 早期相可见甲状腺左叶下极部位一局灶放射性增高灶;2b:2 h 延迟相甲状腺影像较前明显减淡,原甲状腺左叶下极部位放射性增高灶未见明显变化。

图 2 99mTc-MIBI 甲状旁腺显像



显示放射性增高结节位于甲状腺下极下方。

图 3 99mTc-MIBI 同机 CT 断层融合显像

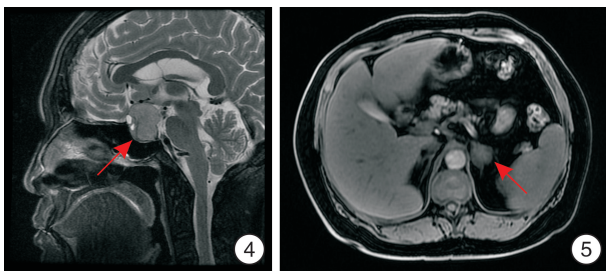
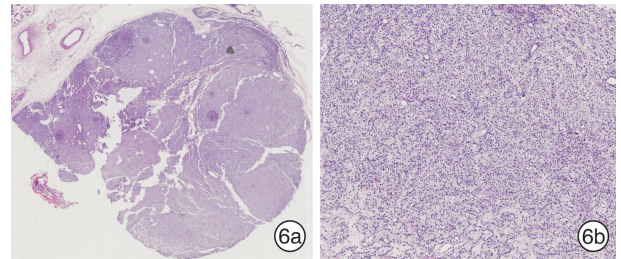


图 4 鞍区 MRI 平扫 T2 相矢状位可见明显鞍区占位;图 5 肾上腺 MRI 平扫 T1 相横断位可见左侧肾上腺类圆形肿块影

术后当日查血 PTH < 3 ng/L, 钙离子为 2.74 mmol/L。患者术后第 1 天出现双手麻木, 后逐渐加重至面部、双手、双足麻木, 予葡萄糖酸钙静点后症状明显好转, 改为口服钙剂补钙。术后第 3、5、7、10 天查 PTH 分别为 35.7、56.6、78.9、

70.8 ng/L, 血钙离子浓度分别为 2.02、1.87、1.86、2.00 mmol/L。术后第 11 天甲状旁腺功能减退症状较前明显好转, PTH 及钙离子浓度已基本恢复正常。出院后患者定期于我院门诊复查, 目前 PTH、血钙离子浓度均已恢复正常水平, 未再出现骨痛等甲状旁腺功能亢进症状。



6a:25 倍放大下可见增大的甲状旁腺;6b:200 倍放大下可见细胞增生活跃。

图 6 左下甲状旁腺病理检查

2 讨论

多发性内分泌腺瘤病(MEN)是两个或多个内分泌腺体发生肿瘤的综合征^[1]。MEN 主要分为 MEN1 型和 MEN2 型。MEN1 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 患病率约为 2/100 000^[2]。其致病的分子机制是抑癌基因 MEN1(menin)失活, 该基因位于染色体 11q13, 编码 menin 蛋白质, 支架蛋白 menin 可以抑制肿瘤增殖^[3]。目前认为 MEN1 发病机制遵循 Kundson 提出的“二次打击学说”, MEN1 型患者从患病的亲代遗传了一份失活的 MEN1 基因拷贝, 即第一次打击, 随着时间的推移患者体细胞的另一个 MEN1 等位基因发生突变, 形成第二次打击后最终发病。MEN1 患者的症状主要取决于肿瘤累及的器官, 导致高钙血症的甲状旁腺肿瘤是 MEN1 最常见的肿瘤, 发生在 95% 的 MEN1 患者中^[3]。因此 MEN1 最常表现为原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT), 其外显率在 40~50 岁时超过 90%^[4], 表现为骨密度降低(骨痛、骨折)、肾结石和高钙血症症状(多尿、烦渴、便秘)等。

手术切除受影响的甲状旁腺是 MEN1 相关的 PHPT 的首选治疗方法。手术目的是:①尽可能长时间地将血钙维持在正常水平;②尽量避免医源性低钙血症和其他手术并发症的发生;③为未来疾病复发进行二次手术提供便利。但甲状旁腺切除的最佳范围仍有争议, 大多数争议和研究集中于进行全甲状旁腺切除术(total parathyroidectomy, TPX)+异位自体甲状旁腺移植还是切除至仅剩余 0.5~1.0 个腺体的甲状旁腺次全切除术(subtotal parathyroidectomy, SPX)。而切除少于 3 个腺体的甲状旁腺亚次全切除术(less-than-subtotal para-

thyroidectomy, LPX)则在既往的研究中表现出更高的术后持续性疾病(术后 6 个月内的高钙血症)和复发(术后 6 个月之后出现的高钙血症)的风险^[5-7]。但 Kartini 等^[8]认为在没有获得 ≥ 2 种一致影像学结果的前提下进行手术是 LPX 表现出高风险的主要原因。Montenegro 等^[9]研究认为,如果将一致的超声和 99mTc-MIBI SPECT/CT 结果作为进行 LPX 的适应证,则仅有 23% 的患者能接受 LPX 治疗。

据研究统计,接受 TPX 和 SPX 术后出现持续性甲状旁腺功能亢进的患者比例分别为 0~25%、0~22%,出现复发的患者比例分别为 0~55.5%、0~64.7%^[7]。因此接受 TPX、SPX 的患者术后依然要承担较高的持续性疾病和复发的风险;同时,由于切除了全部或近乎全部的甲状旁腺,接受 TPX、SPX 的患者术后出现永久性甲状旁腺功能减退(术后持续时间长于 6 个月)的风险明显高于接受 LPX 的患者,分别达到 17.8%~75%、0~60%^[7]。而永久性甲状旁腺功能减退作为甲状旁腺切除后的主要并发症,严重降低了患者的生活质量。据 Bergenfelz 等^[10-11]报道,永久性甲状旁腺功能减退不仅与肾功能不全、恶性肿瘤、心血管意外事件的发生风险增加有关,还与死亡率增加有关。

近年来随着超声、99mTc-MIBI SPECT/CT 等影像学检查技术的广泛应用,基于术前影像学定位的 LPX 得到越来越多的医生和患者的选择。在 Versnick 等^[12-14]的研究中,所有接受 LPX 的患者在术前都接受了至少 2 种影像学检查(甲状旁腺超声、99mTc-MIBI 或四维 CT),并且获得了 ≥ 2 的一致影像学结果;同时这些研究表明,接受基于术前影像学定位的 LPX 患者术后发生永久性甲状旁腺功能减退的风险更低,并且不会增加术后发生持续性疾病和复发的风险。

在本例患者的诊治过程中,根据患者术前的一致甲状旁腺超声及 99mTc-MIBI SPECT/CT 结果,最终行 LPX。患者已在我院门诊连续随访 14 个月,每月定期复查血钙、PTH,均在正常范围内,未出现持续性疾病、复发以及永久性甲状旁腺功能减退。基于本例患者的诊治过程以及术后随访,我们认为基于术前影像学定位的 LPX 治疗 MEN1 相关的 PHPT 是可行的。①LPX 仅切除病变甲状旁腺及同侧正常甲状旁腺,其手术时间、切口大小、探查范围均少于或小于 TPX 和 SPX;②患者在接受手术后能在较短时间内恢复正常的血钙水平,同时避免了疾病持续状态、复发和永久性低钙血症的发生,提高了生活质量;③由于 MEN1 本身的疾病特性, MEN1 相关 PHPT 患者需要二次手术的风险远高于散发的 PHPT 患者,首次有限的选择性手术并不会进行对侧颈部探查,避免了因双侧颈部

探查造成的广泛术后粘连,为二次手术治疗提供了便利,也降低了二次手术导致喉返神经损伤等手术并发症的发生概率。但不是所有的患者都适合 LPX,在相关研究中^[12-14],仅对术前获得 2 种或以上一致影像学结果的单腺体病变或同侧双腺体病变患者进行 LPX,当无法获得一致影像学结果或病变累及双侧、三个或以上腺体时,应该首先考虑进行 TPX 或 SPX。因此,成功的 LPX 离不开术前对受累腺体的精确定位。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):2990-3011.
- [2] Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12):5658-5671.
- [3] Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(1):22-32.
- [4] Rizzoli R, Green J 3rd, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy[J]. *Am J Med*, 1985, 78(3):467-474.
- [5] Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism[J]. *Surgery(Oxford)*, 2011, 29(9):451-458.
- [6] Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 89(3):143-150.
- [7] Nastos C, Papaconstantinou D, Kofopoulos-Lymeris E, et al. Optimal extent of initial parathyroid resection in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: A meta-analysis[J]. *Surgery*, 2021, 169(2):302-310.
- [8] Kartini D, Dasawala F, Ham MF. Less than subtotal parathyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 1: A case report and review of the literature[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2020, 77:337-340.
- [9] Montenegro F, Brescia M, Lourenço DM Jr, et al. Could the Less-Than Subtotal Parathyroidectomy Be an Option for Treating Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Hyperparathyroidism? [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2019, 10:123.
- [10] Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy[J]. *Surgery*, 2020, 167(1):124-128.
- [11] Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, et al. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(10):1313-1318.

以夜间惊恐样发作为主要症状的 REM 型阻塞性睡眠呼吸暂停 1 例*

张萍¹ 厉雪艳¹ 孔晓艺¹ 陈贵海¹ 葛义俊¹

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;惊恐发作;REM 睡眠

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.014

[中图分类号] R766 [文献标志码] D

A case of REM obstructive sleep apnea with nocturnal panic-like episode as the main symptom

Summary Obstructive sleep apnea (OSA) is a common clinical syndrome. The symptoms such as suffocation and hypoxia that appear at night in patients with OSA are often similar to the symptoms of panic attacks and are easily overlooked, which increases the clinical misdiagnosis rate. A case of REM OSA who was misdiagnosed as a panic attack is reported. The case will be analyzed and discussed in order to raise the awareness and attention to this disease.

Key words sleep apnea, obstructive; panic attacks; REM sleep

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是临床上常见的睡眠呼吸疾病,其人群发病率达 3%~7%^[1]。因其间歇性低氧血症、高碳酸血症及睡眠紊乱导致高血压、心律失常、糖尿病等多系统疾病^[2]。除躯体疾病外,OSA 还常伴有焦虑抑郁等精神症状^[3],特别是发生在 REM 睡眠期的 OSA。惊恐发作指反复发作的强烈焦虑或惊恐感,其中夜间惊恐发作为表现为睡眠过程中从惊恐状态下骤醒,伴呼吸急促、胸闷、心悸等症状。OSA 患者夜间出现的憋气、缺氧症状与惊恐发作症状相似,临床存在误诊的情况,导致病情延误,甚至治疗不当出现严重后果。现将我院收治的 1 例以夜间惊恐样发作为主要症状的 REM 型患者的诊治经过报告如下。

1 病例报告

患者,女,54 岁,主诉“发作性夜间心慌、胸闷伴濒死感 2 年余加重 2 周”于 2019 年 6 月 20 日入院。患者 2017 年 3 月初凌晨突然惊醒,出现心慌、胸闷、全身大汗、濒死感等症状,持续数分钟。家人

将其送至当地医院急诊,行心电图、胸片、血生化等检测未见异常,予以输液后症状改善。此后夜间惊醒症状反复发作,每个月 2~3 次,并出现睡眠困难,并多梦、紧张、害怕。因担心夜间发作,患者曾睡前饮酒 2 周余,发作频率加重后停止饮酒。后入院再次行心电图及血生化等检查未见异常。2017 年 11 月患者夜间发作频率增加至 1~2 次/周,就诊专科医院,诊断为“惊恐发作”。予以舍曲林 50 mg 每日 1 次、丁螺环酮 10 mg 每日 3 次治疗,患者自觉担心、害怕等症状有所改善,但夜间仍有惊醒、心悸、胸闷症状发作。2018 年 8 月患者因失眠症状加重,自行服用氯硝西洋 0.5 mg 每晚 1 次,夜间发作频率明显增加。患者睡眠中无明显打鼾,主要为张口呼吸,夜间眠浅易醒,晨起常感觉口干。既往史:高血压 4 年,口服左旋氨氯地平 2.5 mg 每日 1 次,血压控制尚可;否认糖尿病、肝炎等病史。丈夫于 2017 年年初因车祸去世。

躯体及神经系统检查未见异常。上气道体检未见扁桃体肥大,舌体大小基本正常,BMI 值为 22.3 kg/m²。精神检查:交谈中明显紧张,反复交代夜间发作时症状,害怕突然死去,担忧,睡眠质量差,因症状均在夜间发作,不敢独自卧床,交谈中未引出幻觉妄想,自知力存在。其他辅助检查未见明

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81671316);安徽高校自然科学研究项目(No:KJ2019A0270)

¹安徽医科大学附属巢湖医院睡眠障碍科(安徽巢湖,238000)

通信作者:葛义俊,E-mail:geyijun1984@126.com

[12] Versnick M, Popadich A, Sidhu S, et al. Minimally invasive parathyroidectomy provides a conservative surgical option for multiple endocrine neoplasia type 1-primary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2013, 154(1):101-105.

[13] Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, et al. Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Select-

ed Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 [J]. *World J Surg*, 2016, 40(12):2964-2969.

[14] Choi HR, Choi SH, Choi SM, et al. Benefit of diverse surgical approach on short-term outcomes of MEN1-related hyperparathyroidism [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):10634.