

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002655

尿毒症患者继发甲状旁腺功能亢进症 伴甲状腺乳头状癌 1 例并文献复习

陈星宏¹, 赵代伟¹, 高庆军², 张翊伦³

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院甲状腺外科, 贵阳 550004;

3. 贵州省第二人民医院甲状腺外科, 贵阳 550004)

Secondary hyperparathyroidism with papillary thyroid cancer of uremic patients: a case report and literature review

Chen Xinghong¹, Zhao Daiwei¹, Gao Qingjun², Zhang Yilun³

(1. Graduate School, Guizhou Medical University; 2. Department of Thyroid Surgery, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University; 3. Department of Thyroid Surgery, The Second People's Hospital of Guizhou Province)

【中图分类号】R582

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-03-24

继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 作为尿毒症患者的一个常见并发症, 主要是由代谢紊乱引起的甲状旁腺增生, 从而引起骨痛、皮肤瘙痒等临床症状。目前针对 SHPT 的治疗方法主要采用透析、药物及手术治疗。难治性 SHPT 患者需行外科治疗^[1]。术后会发生一定程度的低钙血症、高钾血症、复发、甲状旁腺功能降低等并发症, 若不及时处理则会导致严重后果。甲状腺癌是头颈部最为常见的恶性肿瘤, 其中甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 最为常见, 占全部甲状腺癌的 85%~90%^[2]。临床上, SHPT 合并 PTC 少见, 现将贵州省肿瘤医院收治的 1 例 SHPT 合并 PTC 患者的临床特征、手术方式及疗效进行报道, 同时结合最新相关文献探讨其流行病学特点、发病机制及其相关内在联系、治疗方案、并发症的预防与治疗。

1 病例资料

男性患者, 43 岁, 5 年前发现肌酐升高 ($700^{+} \mu\text{mol/L}$), 行规律血液透析治疗, 每周 3 次; 因发现甲状旁腺激素

(parathyroid hormone, PTH) 升高伴下肢疼痛及皮肤瘙痒于 2019 年 11 月 18 日收入贵州省肿瘤医院。入院查体: T 36.5°C , P 63 次/min, R 20 次/min, BP 181/113 mmHg。查体未见明显异常, 颈部未扪及明显包块。饮食、睡眠可, 大便正常, 体质量无明显增减。相关检查结果显示: PTH 1 610.00 pg/mL, 血清钙 2.56 mmol/L, 无机磷 2.04 mmol/L, 血清钾 6.29 mmol/L, 肌酐 1 318.00 $\mu\text{mol/L}$, 碱性磷酸酶 218.00 U/L, 脑利钠肽 425.53 pg/mL, 超敏 TSH-UL 1.95 mIU/L。甲状腺超声结果显示: 甲状腺右叶下极下方 (图 1A)、甲状腺左叶下极下方 (图 1B) 探及低回声实性结节, 大小分别为 17 mm × 12 mm、15 mm × 11 mm, 均为类椭圆形, 回声欠均, 可见片状强光斑。甲状腺超声示: 甲状腺左叶多发囊实性结节 (图 2B), 实性为主, 实性部分回声欠均, 最大者约 25 mm × 23 mm, 纵横比小于 1, 其内见点状、强光斑; 甲状腺右叶多发囊实性结节 (图 2C), 形态尚规则, 纵横比 < 1, 其中一个大小约 12 mm × 13 mm; 甲状腺右叶中极近峡部囊实性结节, 实性为主, 实性部分回声尚均质, 结节周边瓣环状强光斑, 大小约 8 mm × 7 mm, 纵横比 < 1; 甲状旁腺静态显像示: 双侧甲状腺下极水平区均可见显像剂异常滞留, 考虑增生性甲状旁腺。考虑患者入院时血清钾及脑利钠肽较高, 给予规律血液充分透析、左卡尼汀改善心肌代谢, 复测脑利钠肽 21.02 pg/mL, 血清钾 5.3 mmol/L。

作者介绍: 陈星宏, Email: 761336535@qq.com,

研究方向: 甲状腺与甲状旁腺基础与临床研究。

通信作者: 赵代伟, Email: zhaodw@hotmail.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201013.1400.012.html>

(2020-10-14)

2 诊疗过程

根据患者术前检验学及影像学检查,排除手术禁忌证行手术治疗,手术开始前测外周静脉 PTH 2 165.00 pg/mL,遂先行甲状旁腺全部切除术,查外周血 PTH 477 pg/mL,选取右上甲状旁腺作为移植标本,切取 60 mg 分成 4 份回植于左侧前臂掌侧中下段 1/3 处皮下;再予以切除甲状腺左叶及清扫左侧中央区脂肪淋巴组织,患者术中出现高钾血症(8.9 mmol/L)致心律失常,转入 ICU 行血液透析。术后病理结果显示:共 4 枚甲状旁腺均为结节状增生改变(图 1C),甲状腺左叶为甲状腺乳头状癌(1 cm × 0.5 cm,图 2D),无淋巴结转移,术后 1 d 复查 PTH 95.97 pg/mL,血清钙 2.34 mmol/L,术后 6 d PTH 15.86 pg/mL,血清钙 2.44 mmol/L。

3 讨论

慢性肾衰竭如今已发展成为威胁人类健康的重大疾病。统计资料显示,慢性肾衰竭每年发病率达(98~198)/100 万^[3]。慢性肾衰竭常见并发症之一为 SHPT。SHPT 是指钙离子平衡紊乱导致的代偿性 PTH 过度分泌,是慢性肾脏疾病中最常见且最严重的并发症^[4]。严重的 SHPT 会导致皮肤瘙痒、肌肉疼痛、组织钙化、纤维性胃炎和骨折^[5]。这些不良反应可影响患者生活质量并增加死亡率^[6-7]。目前甲状腺癌的发病率增长迅速,在我国每年以 20% 的速度持续增长。甲状腺癌是一种

起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤,也是人体内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其中 PTC 占甲状腺癌的 85%~90%。然而,临床上 SHPT 合并 PTC 十分少见。

SHPT 的发病机制主要是由于慢性肾功能衰竭导致矿物质代谢失调,引起低钙血症、高磷血症、骨化三醇缺乏、骨源性激素成纤维细胞生长因子 23 升高和 PTH 分泌增加,从而导致甲状旁腺增生,继而导致 SHPT^[8-9]。甲状腺乳头状癌发病则主要与电离辐射、摄入过多碘、雌激素水平、特殊基因改变(如 BRAF、Ras)等因素相关^[10-11]。研究发现,SHPT 患者合并甲状腺癌的发病率高于一般人群。这说明 2 种疾病之间可能存在某种关联^[12-13]。肾功能不全、免疫力下降、相似的细胞增生状态、抑制免疫细胞功能可能诱发恶性肿瘤的发生发展^[14]。由于 SHPT 合并 PTC 患者在临床中十分少见且甲状腺与甲状旁腺解剖位置紧邻,在治疗 SHPT 时应应对甲状腺进行超声检查,若超声检查提示甲状腺癌可能,则进一步行甲状腺细针抽吸细胞学检查(fine needle aspiration, FNA),或在行 PTX 的同时切除病灶同侧的甲状腺腺叶行冰冻病理学检查明确病灶的性质,以免漏诊甲状腺癌^[15]。同时,在治疗甲状腺相关疾病时应行 PTH 检查,避免漏诊甲状旁腺相关疾病。

SHPT 合并 PTC 的治疗及其相关并发症的防治是个值得探讨的问题。SHPT 的治疗主要是透析、药物和手术治疗。在大多数情况下,通过透析和药物治疗(磷酸盐螯合剂、钙补充剂、维生素 D、维生素 D 类似物或钙模拟物)可以成功控制症状^[16]。如果 SHPT 持续多年,钙和维生素 D 受体发生变化,出现结节增生和腺体内腺瘤样改变,发展成自主性甲状旁腺

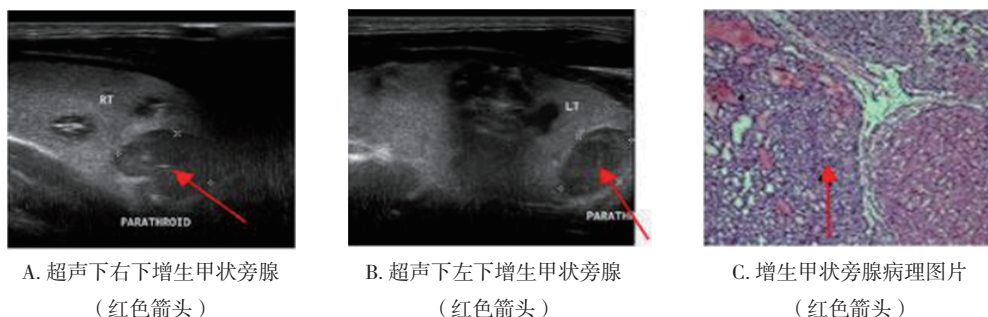


图 1 甲状旁腺超声及病理相关图片

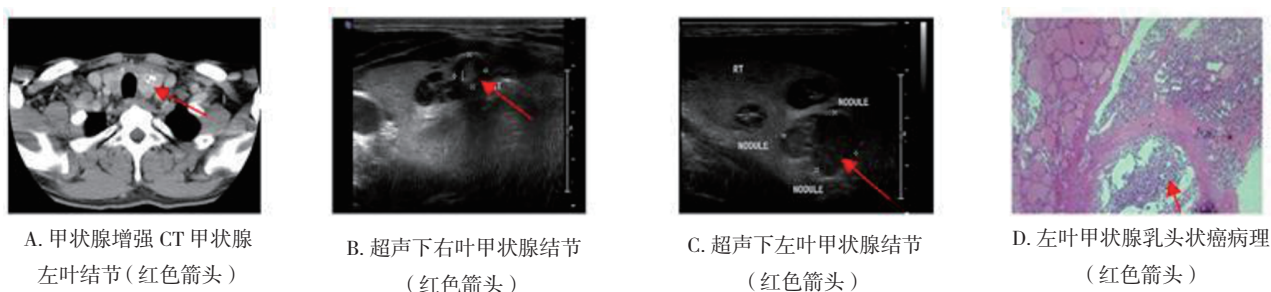


图 2 甲状腺影像学及病理学图片

组织,药物治疗则难以奏效,此时不得不行外科手术治疗。目前国内针对 SHPT 的手术指征尚不统一,主要为:①全段 PTH 持续性 >800 pg/mL;②药物治疗无效的高磷和(或)高钙血症;③出现血管进展性异位钙化、钙化防御,或有严重骨痛、皮肤瘙痒等主观症状;④至少具备 1 枚甲状旁腺增大的影像学证据;⑤以往对钙敏感受体激动剂、活性维生素 D 及其类似物治疗抵抗^[17]。当出现上述症状时考虑行手术治疗。

甲状旁腺的手术治疗主要有 3 种选择:甲状旁腺次全切除术(subtotal parathyroidectomy, S-PTX)、甲状旁腺全切除术(total parathyroidectomy, T-PTX)和甲状旁腺全切除联合自体移植术(total parathyroidectomy combining autotransplantation, T-PTX+AT)。S-PTX 操作相对简单,术后低钙血症发生率低,但术后复发率明显高于 T-PTX、T-PTX+AT,主要是因为 S-PTX 保留腺体的质量无统一标准(1/8~3/4 不等),且无法保证保留的腺体内无结节状增生组织,复发后再次手术的风险较高^[18]。T-PTX 可明显降低术后复发率,但术后低钙血症的发生率高,容易引起患者惊厥、麻木,甚至延长住院时间。术后低钙血症的主要机制可能是由于甲状旁腺切除术后突然去除 PTH 刺激,多余的破骨细胞活性停止,但成骨细胞的活性继续引起过量的钙和磷酸盐进入骨骼所致^[19]。研究发现,术后低钙血症更容易发生在术前碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)较高的患者。Tan PG 等^[20]认为术前碱性磷酸酶水平可作为术后早期低钙血症的预测指标,术前 ALP 低于 340 IU/L 的患者不太可能出现有症状的术后低钙血症,术前 ALP 较高的患者在术后即刻予以经验性静脉内补钙、频繁进行血清钙监测,同时予以口服维生素 D 和钙补充剂,避免术后早期低钙血症的发生。但 T-PTX 由于甲状旁腺全部切除术,缺少 PTH 的刺激,术后出现永久性甲状旁腺功能低下及顽固性低钙血症的发生率较高。T-PTX+AT 主要是切除全部甲状旁腺及其周围脂肪组织后,选取最小的、外观相对正常的或快速冰冻病理学检查证实为弥漫性增生的甲状旁腺组织,将其切成 1 mm³ 的小块,移植到患者非透析瘻管侧的前臂皮下或肌肉、胸锁乳突肌或腹壁皮下^[21]。目前以移植到非瘻侧前臂皮下常见^[22]。T-PTX+AT 作为多数医生认可和接受的手术方式,主要是因为其能有效缓解 SHPT 症状,又能避免术后顽固性低钙血症,但 T-PTX+AT 术后也存在复发和低钙血症问题。术后复发可能与移植物体积过大有关^[23]。在行 T-PTX+AT 后复发的患者中,可以通过移除自体移植来控制移植体依赖性复发。术中 PTH 测量可作为防止 T-PTX+AT 手术不足的重要工具,术后积极予以口服维生素 D 和钙补充剂,避免术后早期低钙血症的发生^[9]。高钾血症也是 SHPT 患者 PTX 术后发生的一种并发症,其机制尚不清楚。控制高钾血症是 PTX 围手术期需要解决的重要问题之一。术前应监

测严重的高钾血症,必要时推迟手术、紧急血液透析或药物治疗。在接受 PTX 的终末期肾病患者中,术前血清钾低于 3.9 mmol/L 可以有效降低患者的成本和围手术期风险^[24]。喉返神经损伤及喉上神经损伤是 SHPT 合并 PTC 手术治疗过程中的并发症之一,术中沿被膜精细解剖、显露神经、规范使用术中神经监测可以减少神经损伤发生的概率。PTX 的 3 种手术方式对于改善患者的症状和生化参数疗效确切,不仅可以缓解 SHPT 患者的骨痛、肌无力、皮肤瘙痒、不安腿、易激怒等症状,而且可使血清全段 PTH、钙和磷指标快速下降,血清蛋白等营养指标上升,纠正贫血和营养不良,提高免疫力,明显改善患者的生活质量。PTC 的治疗主要以手术治疗为主,其手术方式主要为甲状腺腺叶切除术+颈部淋巴结清扫术,术后辅以内分泌治疗、放射性核素治疗。

综上所述,SHPT 合并甲状腺癌在临床中十分少见,但其发病率逐年上升。因甲状腺与甲状旁腺位置紧邻,两者任何一个行手术治疗前都需对另者进行筛查,避免漏诊。针对 SHPT 合并甲状腺癌患者如何选择手术治疗方式,需综合评估患者情况,术前完善甲状旁腺核素显像、碱性磷酸酶检查及避免高血钾;术中则予以 PTH 监测、神经监护仪检测,术后及时补充钙剂、维生素 D,可减少术后并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1): 26-36.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guidelines for thyroid cancer(2018 edition)[J]. *Chin Arch Gen Surg Electron Ed*, 2019, 13(1): 1-15.
- [3] 姜爱芹. 尿毒症患者血液透析并发继发性甲状旁腺功能亢进症的临床表现与治疗预后研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(33): 55-57. Jiang AQ. Clinical manifestations and prognosis of secondary hyperparathyroidism in uremia patients undergoing hemodialysis[J]. *China Pract Med*, 2019, 14(33): 55-57.
- [4] Zhang Y, Lu Y, Feng S, et al. Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 921-929.
- [5] Steffen L, Moffa G, Müller PC, et al. Secondary hyperparathyroidism; recurrence after total parathyroidectomy with autotransplantation[J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149: w20160.
- [6] Kim SM, Long J, Montez-Rath ME, et al. Rates and outcomes of

- parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(7): 1260–1267.
- [7] Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, et al. The changing landscape of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism: highlights from the American College of Surgeons Panel, “what’s new for the surgeon caring for patients with hyperparathyroidism”[J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(6): 1240–1250.
- [8] Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(2): 109–120.
- [9] Sari R, Yabanoglu H, Hargura AS, et al. Outcomes of total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy techniques for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(1): 18–22.
- [10] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(1): 72–75.
- Song CY, Yan L, Meng YL, et al. Related factors of occurrence, development and prognosis of thyroid cancer[J]. Chin Arch Gen Surg Electron Ed, 2020, 14(1): 72–75.
- [11] 曾林文, 卢江昆, 孔祥东, 等. 甲状腺乳头状癌分子生物学研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(12): 1530–1533.
- Zeng LW, Lu JK, Kong XD, et al. Advances in molecular biology of thyroid papillary carcinoma[J]. Chin J Clin Oncol Rehabilitation, 2018, 25(12): 1530–1533.
- [12] 葛益飞, 杨光, 王宁宇, 等. 尿毒症继发甲状旁腺功能亢进患者合并甲状腺癌的临床分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(11): 860–861.
- Ge YF, Yang G, Wang NN, et al. Clinical analysis of thyroid cancer in patients with uremia secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Nephrol, 2015, 31(11): 860–861.
- [13] 姚力, 王怡, 张凌, 等. 规律血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌 1 例[J]. 中国血液净化, 2012, 11(7): 402–404.
- Yao L, Wang Y, Zhang L, et al. A case of secondary hyperparathyroidism complicated with thyroid cancer in regular hemodialysis patients[J]. Chin J Blood Purif, 2012, 11(7): 402–404.
- [14] Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function[J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010: 41865.
- [15] 陈宝杰, 龚日祥, 李志辉. 继发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌 3 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(6): 677–678.
- Chen BJ, Gong RX, Li ZH. 3 cases of secondary hyperparathyroidism complicated with thyroid cancer[J]. Chin J Pract Surg, 2018, 38(6): 677–678.
- [16] 易丽萍, 张悦凤. 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进症的发病机制与治疗进展综述[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4): 386–389.
- Yi LP, Zhang YF. Progress in pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease[J]. Chin J Conv Med, 2019, 28(4): 386–389.
- [17] 段梦莲, 陈创, 孙圣荣. 尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进的手术治疗现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(8): 1038–1043.
- Duan ML, Chen C, Sun SR. Actualities in surgical treatment of uremic secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2020, 27(8): 1038–1043.
- [18] 代文杰, 徐德全. 继发性甲状旁腺功能亢进外科治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(4): 314–317.
- Dai WJ, Xu DQ. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Pract Surg, 2014, 34(4): 314–317.
- [19] Kaya C, Tam AA, Dirikoç A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: can it be predicted preoperatively?[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(5): 465–471.
- [20] Tan PG, Ab Hadi IS, Zahari Z, et al. Predictors of early postoperative hypocalcemia after total parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism[J]. Ann Surg Treat Res, 2020, 98(1): 1–6.
- [21] Yuan QQ, Liao YQ, Zhou R, et al. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2019, 404(6): 669–679.
- [22] 乔楠, 付庆锋, 李鸿博, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进症外科治疗中甲状旁腺自体移植现状[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 379–381.
- Qiao N, Fu QF, Li HB, et al. Current status of parathyroid autotransplantation in surgical treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Pract Surg, 2019, 39(4): 379–381.
- [23] Hou JZ, Shan HJ, Zhang YC, et al. Network meta-analysis of surgical treatment for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(2): 102370.
- [24] Song YH, Cai GY, Xiao YF, et al. Can we predict who will develop postoperative hyperkalemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism?[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 225.

(责任编辑:唐秋姗)