

原发性甲状旁腺功能亢进症定位鉴别诊断一例

王雪竹 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00068

Localization of primary hyperparathyroidism: a case report

Wang Xuezhu, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00068

患者女,71岁。主诉口干、身高下降5年,食欲下降2个月。患者近5年无明显诱因出现口干,身高逐渐下降6cm,否认骨痛、骨折、血尿、尿结石等,无明显多饮、多尿等,2个月前无明显诱因出现食欲下降。近期因“咯血”偶然查血钙为3.27(2.13~2.70;括号内为正常参考值范围,下同)mmol/L,血磷0.62(0.81~1.45)mmol/L,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)426(12~68)ng/L,1,25双羟维生素D为94.29(19.60~54.30)ng/L,肝、肾功能均正常。患者血钙水平高,且在血钙升高的同时,PTH未被抑制,支持PTH依赖性高钙血症。

PTH依赖性高钙血症的病因包括:原发性甲状旁腺功能亢进症、三发性甲状旁腺功能亢进症、异位肿瘤分泌PTH。患者无慢性肾功能不全和继发性甲状旁腺功能亢进症病史,而异位肿瘤分泌PTH罕见,因此首先考虑原发性甲状旁腺功能亢进症。原发性甲状旁腺功能亢进症为甲状旁腺腺瘤、增生或腺癌导致甲状旁腺自主分泌PTH,进而使血钙升高引起临床症状。该例患者头颅侧位及双手正位片提示骨质疏松,⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)全身骨显像(德国Siemens E.CAM SPECT/CT;图1)见全身骨骼摄取普遍轻度增高,软组织本底摄取降低,符合代谢性骨病的超级骨显像表现。

明确了甲状旁腺功能亢进症的诊断后,下一步需要对甲状旁腺腺瘤或增生进行定位,以便进行手术切除。原发性甲状旁腺功能亢进症的定位诊断方法主要包括超声、颈部CT和核医学的甲状旁腺显像,其中常用的甲状旁腺显像包括⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)双时相显像与⁹⁹Tc^m-MIBI和⁹⁹Tc^mO₄甲状旁腺显像的双核素减影法。国内较常用的是双时相显像法,原理是利用⁹⁹Tc^m-MIBI在甲状腺组织和功能亢进的甲状旁腺组织中洗脱速度不一致的特点,在2h延迟显像时,功能亢进的甲状旁腺组织能在已经消退的甲状腺背景中凸显出来。典型的功能亢进甲状旁腺组织在甲状旁腺显像上表现为甲状旁腺区的放射性摄取增高灶,早期即可显影,延迟相对于甲状腺本底更为明显。本例患者甲状旁腺超声提示左侧颈深部(Ⅲ区)混合回声伴钙化,



图1 甲状旁腺功能亢进症患者(女,71岁)⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(MDP)全身骨显像图。可见中轴骨及四肢骨摄取普遍轻度增高,软组织本底减低

其内可见较丰富条状血流信号;甲状腺及颈部淋巴结超声示甲状腺右叶多发囊实性结节(较大者位于中部,大小约0.4cm×0.2cm,形态规则,边界清,彩色多普勒血流显像见周边条状血流信号),良性倾向。⁹⁹Tc^m-MIBI甲状旁腺显像(图2)中,20min早期显像可见甲状腺正常显影,抬高位可见甲状腺左叶外上方摄取轻度增高区(长箭头示),2h延迟显像甲状腺影部分消退,原甲状腺左叶外上方摄取轻度增高区仅见隐约显示(长箭头示);另外,平面显像还可见右侧颌下区域摄取增高灶(短箭头示)。

正常的甲状旁腺有2对,上甲状旁腺通常位于甲状腺上极后方或靠近环状软骨,下甲状旁腺多位于甲状腺下极后方或下方。本例甲状旁腺显像显示的可疑异常位置较靠上,而甲状腺区域未见异常,超声未提示该区域有甲状旁腺相关的异常,所以要考虑异位甲状旁腺的可能。为进一步明确定位诊断,患者行⁹⁹Tc^m-MIBI SPECT/CT显像(图3),可见左侧胸锁乳突肌内侧稍低密度结节,上缘达颌下水平(长箭头示),与超声所见部位一致,但放射性摄取未见增高;右侧颌下结节摄

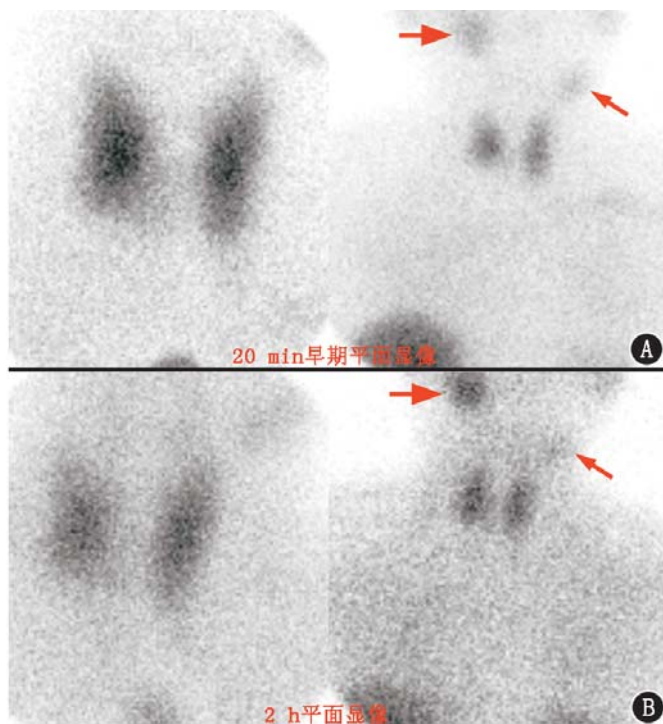


图2 甲状旁腺功能亢进症患者(女,71岁)⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异脒(MIBI)甲状旁腺显像图。A. 20 min 平面显像可见甲状腺正常显影,左上颈部小片状摄取轻度增高区;B. 2 h 显像时摄取有所减低(小箭头示),右侧颌下区见摄取增高结节(大箭头示)

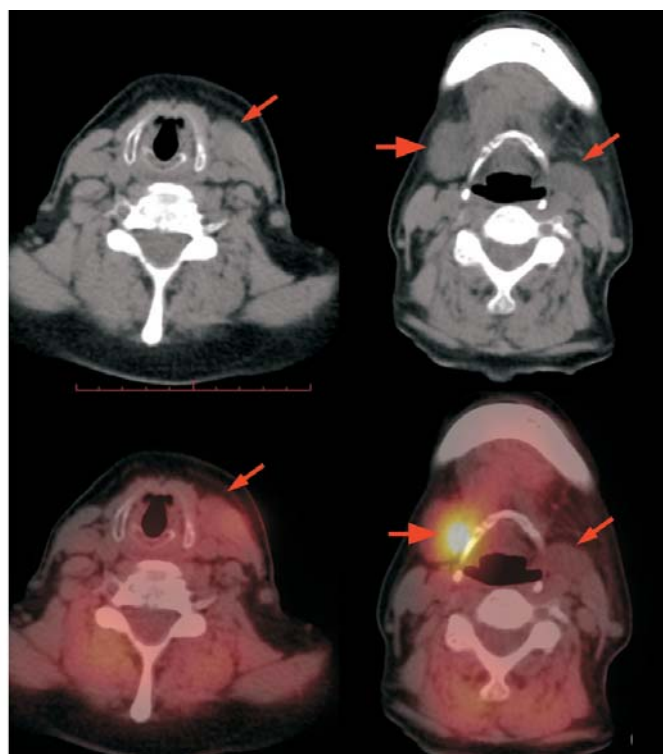


图3 同一患者⁹⁹Tc^m-MIBI SPECT/CT 显像图。可见左侧胸锁乳突肌内侧略低密度结节,边界不清,摄取未见增高(小箭头示);右侧颌下区摄取异常增高结节(大箭头示)

取明显增高(短箭头示)。右侧的颌下结节从形态、⁹⁹Tc^m-MIBI 摄取情况来看都可以看作是颌下腺的表现,但其位置较正常颌下腺略偏低(下缘达到甲状软骨上缘),且左侧颌下腺未见显示,理应不是正常颌下腺的表现。考虑到甲状旁腺位置变异时可位于颈动脉分叉至心包的任何部位,本例的2处可疑病变均需鉴别异位甲状旁腺发生的腺瘤或增生;右侧颌下区

结节的⁹⁹Tc^m-MIBI 摄取支持甲状旁腺腺瘤或增生,但需与颌下腺鉴别(如某些原因导致的仅单侧颌下腺显示的可能性);左侧胸锁乳突肌内侧结节在⁹⁹Tc^m-MIBI 早期显像可见轻度摄取,但2 h 延迟显像时其摄取较前减低,SPECT/CT 显像呈阴性表现,并不是甲状旁腺腺瘤或增生的典型表现。

由于多种原因可能导致⁹⁹Tc^m-MIBI 甲状旁腺显像假阴性或摄取不典型,如果能够证实右侧颌下区结节是存在变异的颌下腺,则左侧胸锁乳突肌内侧结节就可明确诊断为不典型的甲状旁腺腺瘤或增生,因此本例患者行⁹⁹Tc^mO₄ 唾液腺显像(图4)以资鉴别。唾液腺显像见双侧腮腺摄取正常,右侧颌下结节摄取增高,左侧仍未见颌下腺显影。由于甲状旁腺及其来源的病变不具备摄取⁹⁹Tc^mO₄ 的功能,且患者口服维生素C后腮腺和右侧颌下结节的放射性摄取-时间曲线变化一致,因此考虑右侧颌下结节仍为颌下腺来源,左侧颌下腺萎缩或缺如,而左侧胸锁乳突肌内侧结节为甲状旁腺腺瘤或增生。

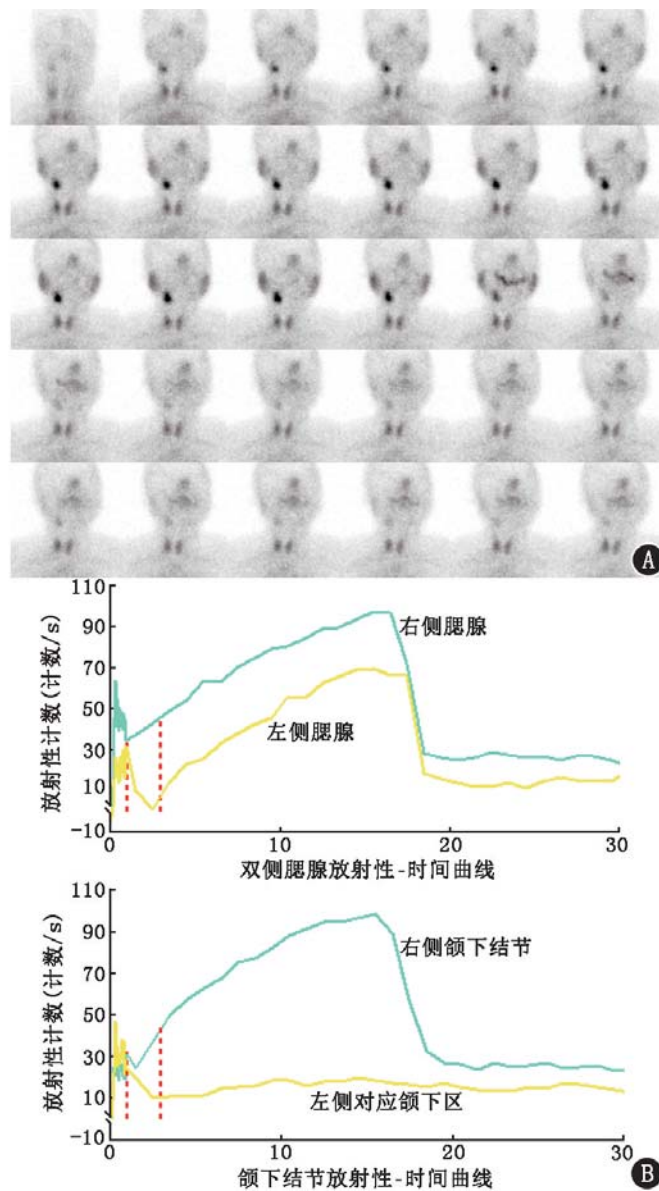


图4 同一患者⁹⁹Tc^mO₄ 唾液腺显像图(曲线由机器自动生成,但实际计数无负值)。A. 唾液腺动态显像图(1 min/帧),可见双侧腮腺正常显影,右颌下结节亦见摄取增高;15 min 患者口服维生素C后,双侧腮腺及右颌下结节摄取明显减低;B. 腮腺及颌下结节放射性-时间曲线图可见双侧腮腺摄取逐渐升高,15 min 后迅速下降;右侧颌下结节放射性摄取变化与腮腺一致

患者后行左侧胸锁乳突肌内侧结节穿刺术,囊液 PTH 明显升高(为 1 141 ng/L),支持其为甲状旁腺来源,遂行左侧颈部异位甲状旁腺肿物切除术,术后病理提示甲状旁腺不典型腺瘤。术后 1 个月后复查血清 PTH 降至 22.2 ng/L,血钙亦恢复正常(2.18 mmol/L)。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像在定位诊断甲状旁腺功能亢进症时可能不典型或出现假阴性,可能的影响因素包括:(1)病灶大小^[1-5]。由于核医学显像尤其是平面显像分辨率和图像对比度的限制,可能导致漏诊小病灶,所以除 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 外,又发展出正电子显像剂如 ^{11}C -methionine^[6]、 ^{11}C -或 ^{18}F -choline^[7]用于探测甲状旁腺功能亢进的病灶。对于甲状旁腺超声、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像阴性的甲状旁腺功能亢进症患者, ^{18}F -choline 的灵敏度(77.0%~91.3%)和阳性预测值(87.5%~97%)均较高^[8-9];而 ^{11}C -choline 的探查率可达 69%~81%^[10-11]。(2)快速洗脱型甲状旁腺腺瘤^[12]。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 双时相显像是依靠其在甲状旁腺病灶中洗脱速度低于甲状腺的原理,如果甲状旁腺腺瘤的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 洗脱速度快,则显像可能为假阴性。(3)病灶数量。相比于单个病灶,对多个腺体累及的探测灵敏度要低^[3]。(4)其他。①由于嗜酸性细胞含更多线粒体,嗜酸细胞型腺瘤或含有更多嗜酸性粒细胞的病灶 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像阳性率高于主细胞型或含较少嗜酸性粒细胞的病灶^[4,13];②有研究认为甲状旁腺腺瘤或增生的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 摄取与 PTH 水平呈正相关^[14-15],这可能是由于病灶大小与其分泌 PTH 的能力相关;③另有研究显示 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 假阴性可能与细胞增殖核抗原 Ki-67 指数低有关^[16];④一些少见情况如甲状旁腺腺瘤囊性变也可能造成 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像假阴性^[17]。本例术中发现左侧颈部的甲状旁腺腺瘤病灶大部分为囊性,内含暗红色液体,病灶的囊性变可能是本例 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 摄取不典型的原因。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 甲状旁腺显像是核医学较常用又具有独特临床意义的检查之一,在看似简单的显像原理背后,解读图像有时并不是那么简单明了,需要结合多种手段综合判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, et al. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(9): 1617-1620.
- [2] Jones JM, Russell CF, Ferguson WR, et al. Pre-operative sestamibi-technetium subtraction scintigraphy in primary hyperparathyroidism: experience with 156 consecutive patients [J]. *Clin Radiol*, 2001, 56(7): 556-559. DOI:10.1053/crad.2001.0701.
- [3] Merlino JJ, Ko K, Minotti A, et al. The false negative technetium-99m-sestamibi scan in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical factors and operative findings [J]. *Am Surg*, 2003, 69(3): 225-229; discussion 229-230.
- [4] Mihai R, Gleeson F, Buley ID, et al. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients [J]. *World J Surg*, 2006, 30(5): 697-704. DOI:10.1007/s00268-005-0338-9.
- [5] Sandqvist P, Nilsson IL, Grybäck P, et al. SPECT/CT's advantage for preoperative localization of small parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(2): e109-e114. DOI:10.1097/RLU.0000000000001447.
- [6] Oksüz MO, Dittmann H, Wicke C, et al. Accuracy of parathyroid imaging: a comparison of planar scintigraphy, SPECT, SPECT-CT, and C-11 methionine PET for the detection of parathyroid adenomas and glandular hyperplasia [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2011, 17(4): 297-307. DOI:10.4261/1305-3825.DIR.3486-10.1.
- [7] Michaud L, Balogova S, Burgess A, et al. A pilot comparison of ^{18}F -fluorocholine PET/CT, ultrasonography and $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism: influence of thyroid anomalies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(41): e1701. DOI:10.1097/MD.0000000000001701.
- [8] Quak E, Blanchard D, Houdu B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(4): 658-666. DOI:10.1007/s00259-017-3911-1.
- [9] Kluijfhout WP, Vorselaars WM, van den Berk SA, et al. Fluorine-18 fluorocholine PET-CT localizes hyperparathyroidism in patients with inconclusive conventional imaging: a multicenter study from the Netherlands [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(12): 1246-1252. DOI:10.1097/MNM.0000000000000595.
- [10] Caldarella C, Treglia G, Isgrò MA, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography using ^{11}C -methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2013, 43(1): 78-83. DOI:10.1007/s12020-012-9746-4.
- [11] Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(7): 925-935. DOI:10.1007/s00423-016-1425-0.
- [12] Krausz Y, Shiloni E, Bocher M, et al. Diagnostic dilemmas in parathyroid scintigraphy [J]. *Clin Nucl Med*, 2001, 26(12): 997-1001. DOI:10.1097/00003072-200112000-00001.
- [13] Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, et al. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 131(6): 493-498. DOI:10.1001/archotol.131.6.493.
- [14] Biertho LD, Kim C, Wu HS, et al. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism [J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 199(2): 229-233. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.013.
- [15] Siegel A, Alvarado M, Barth RJ Jr, et al. Parameters in the prediction of the sensitivity of parathyroid scanning [J]. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(11): 679-682. DOI:10.1097/O1.rlu.0000242212.23936.a7.
- [16] Piñero A, Rodríguez JM, Martínez-Barba E, et al. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -sestamibi scintigraphy and cell proliferation in primary hyperparathyroidism: a causal or casual relationship? [J]. *Surgery*, 2003, 134(1): 41-44. DOI:10.1067/msy.2003.158.
- [17] Wirowski D, Wicke C, Böhner H, et al. Presentation of 6 cases with parathyroid cysts and discussion of the literature [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116(8): 501-506. DOI:10.1055/s-2008-1058084.

(收稿日期:2020-02-09)