

影像學陰性之原發性副甲狀腺機能亢進症： 病例報告與文獻回顧

徐維信¹ 黃士銘² 楊麗瓊¹ 吳達仁³

¹台南新樓醫院 內科部

²國立成功大學附設醫院斗六分院 外科部內分泌外科

³國立成功大學附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科

摘要

原發性副甲狀腺機能亢進症經常以輕微症狀或無特殊症狀來表現，後者稱為無症狀性原發性副甲狀腺機能亢進症。原發性副甲狀腺機能亢進症主要症狀是來自於慢性高血鈣，在完整性副甲狀腺素偏高，且又排除鋰鹽或利尿劑藥物使用及家族性低尿鈣性高血鈣症情況下，即可診斷原發性副甲狀腺機能亢進症。術前影像學可以先行定位可疑之副甲狀腺病灶。今報告一術前影像學陰性病例：病人為64歲男性，因常規檢查發現腎功能惡化，高鈣血症(Ca^{++} : 11.5 mg/dL)及完整性副甲狀腺素(intact PTH: 145 pg/mL)上升而求診。在排除家族性低尿鈣性高血鈣症(FHH)後，安排頸部超音波及副甲狀腺核子醫學掃瞄術前定位，在頸部及縱膈腔均未發現任何副甲狀腺腫瘤。後來經施行雙側頸部廣泛性探查手術，在左側下方部位切除一顆重量僅140毫克(mg)之副甲狀腺腫瘤。經病理檢驗證實為副甲狀腺之細胞增生病灶。手術後15分鐘，血清完整性副甲狀腺素由術前115 pg/mL降低為16 pg/mL，血鈣於手術後第三天降至正常範圍9.9 mg/dL。臨床上副甲狀腺腫瘤之影像學定位偶爾呈現陰性，可能的原因有：異位性副甲狀腺腫瘤、副甲狀腺腺瘤太小、副甲狀腺素輕微偏高、雙副甲狀腺腺瘤、及副甲狀腺增生等。術前影像學呈現陰性之原發性副甲狀腺機能亢進症宜採用雙側頸部探查手術，因此應將患者轉介至熟悉此種手術之外科專科醫師。

關鍵詞：副甲狀腺機能亢進症(Hyperparathyroidism)
影像學陰性(Image-negative)
副甲狀腺掃瞄(Parathyroid scan)
Sestamibi scan

前言

原發性副甲狀腺機能亢進症是第三常見之內分泌疾病。它的發生率(incidence)為每十萬年年中約有20-30人，男女比例約為1:2，隨著年

齡增加男女比例相差越多，發生率最高在50-60歲。在1970年代開發出含血鈣測定之多管道生化檢查儀器，被發現病人數目隨之增加¹。

原發性副甲狀腺機能亢進症臨床表現經常是無明顯的症狀或徵候，而有症狀的表現經常

是來自於慢性高血鈣。因此當血清學發現血鈣增高且副甲狀腺素增高，即應該安排頸部超音波或核子醫學等影像學檢查，以便找出造成原發性副甲狀腺機能亢進的腫瘤或增生腺體位於何處²。影像學定位有助於外科醫師手術時策略的擬定。

然而臨床上有時卻出現用超音波或核子醫學等影像學檢查無法加以正確定位的情況，此即影像學陰性之原發性副甲狀腺機能亢進症。本文藉由一個案例報告，來討論影像學陰性之原發性副甲狀腺機能亢進症之鑑別診斷、可能原因、預測因素、及處理方式。

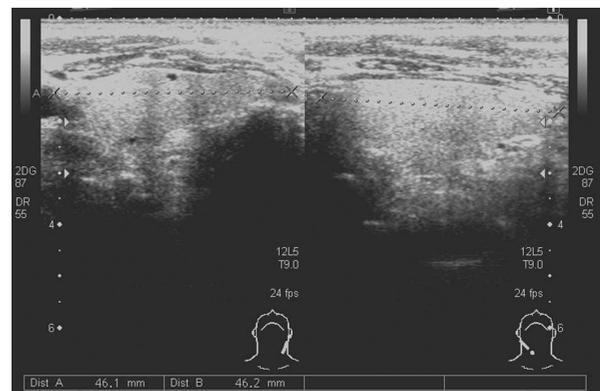
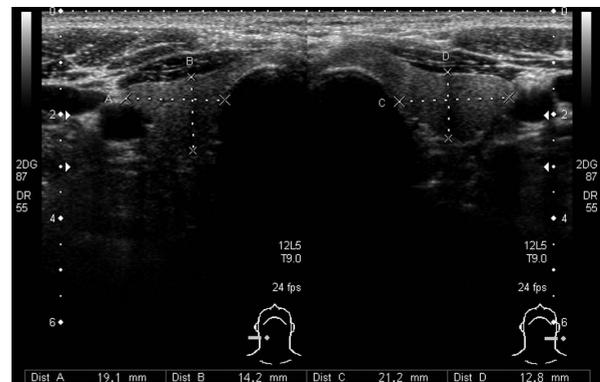
案例報告

一64歲男性因糖尿病及高血脂於門診追蹤治療約一年半後，門診常規檢查發現其血清肌酸酐(Creatinine, Cr)由1.3上升至2.2 mg/dL；檢測血鈣及尿酸發現血鈣(Calcium, Ca)：11.5 mg/dL(N:8.4-10.2)及尿酸(Uric acid, UA)：11.6 mg/dL(N:3.5-7.8)。肌酸酐廓清率(Creatinine clearance, CCr)為84 cc/min。2個月後，再進一步測定完整性副甲狀腺素含量(intact PTH, i-PTH)：145 pg/mL (N:15-68.3)，血清鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALK-P)：105 U/L (N:32-92)，氯離子(Chloride, Cl)：107 mmol/L(N:104-112)，磷離子(P)：1.8 mg/dL(N:2.5-4.6)，血清膽固醇(Cholesterol)：234 mg/dL(N: <200)，三酸甘油脂(Triglyceride, TG)：976 mg/dL(N: <200)。

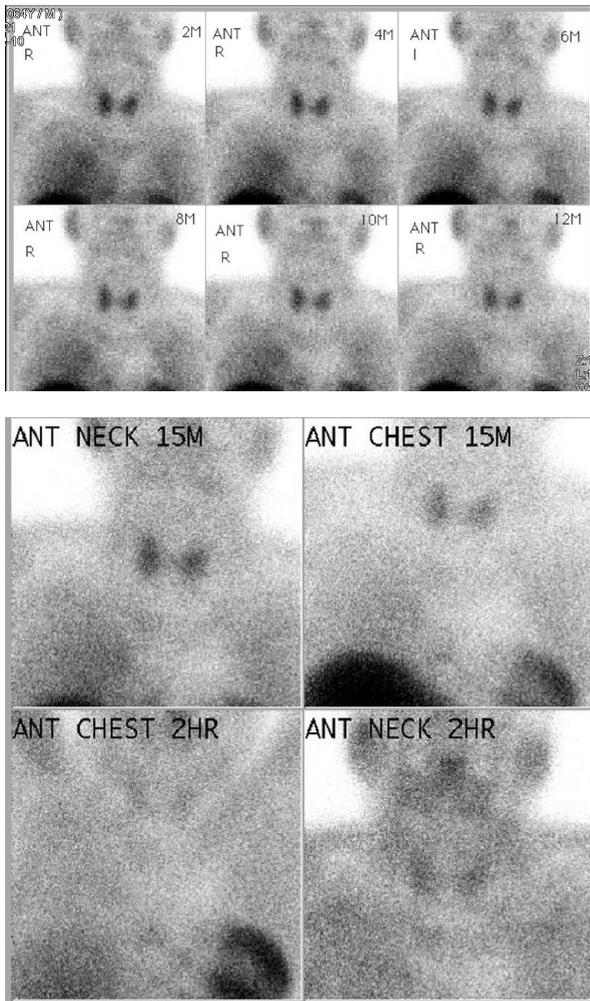
24小時尿量2100西西，24小時尿中肌酸酐量1445毫克，血清肌酸酐濃度1.4 mg/dL，肌酸酐廓清率(CCr) 為71 cc/min，24小時尿鈣排泄量為67毫克 (N:100-300)，鈣清除率與肌酸酐清除率比值為0.0058。由於頸部超音波檢查並未發現副甲狀腺腫大或腫瘤 (圖一)，考慮需要頸部廣泛性手術之困難度，因此將患者轉介至成功大學醫學中心進一步檢查及治療。病人再次檢驗尿鈣濃度為23.1 mg/dL，尿肌酸酐濃度為116.2 mg/dL，血清肌酸酐濃度1.14 mg/dL，血清鈣為11.8 mg/dL，鈣清除率與肌酸酐清除率比值為0.0192；而患者三個兒子也到成大醫學

中心接受檢查，確認排除familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH)之可能性。安排副甲狀腺核子醫學掃描 (圖二)，特別確認在頸部及縱膈腔均未發現任何副甲狀腺之可疑跡象。因此進行兩側副甲狀腺探查手術，終於在左側下方部位找出一顆重量僅140毫克之副甲狀腺腫瘤，經病理檢驗證實為副甲狀腺之細胞增生病灶 (圖三)，手術前血清i-PTH為115 pg/mL，將副甲狀腺腫瘤切除後15分鐘，i-PTH降低為16 pg/mL，血鈣於手術後第三天降至正常範圍9.9 mg/dL。

手術後約4個月，再次追蹤檢查顯示，24小時尿量3300西西，24小時尿鈣：49.5毫克，24小時尿液肌酸酐：1525毫克，肌酸酐廓清率(CCr)：58 cc/min，鈣清除率與肌酸酐清除率比值為0.0057；血清i-PTH：37.5 pg/mL，白蛋白(Albumin)：4.7 g/dL(N:3.4-4.8)，血鈣：9.6 mg/dL，尿酸：5.7 mg/dL，甲狀腺刺激素 (Thyroid-stimulating hormone, TSH)：1.7 μ IU/mL(N:0.4-4)。



圖一：頸部超音波無明顯副甲狀腺腫瘤。

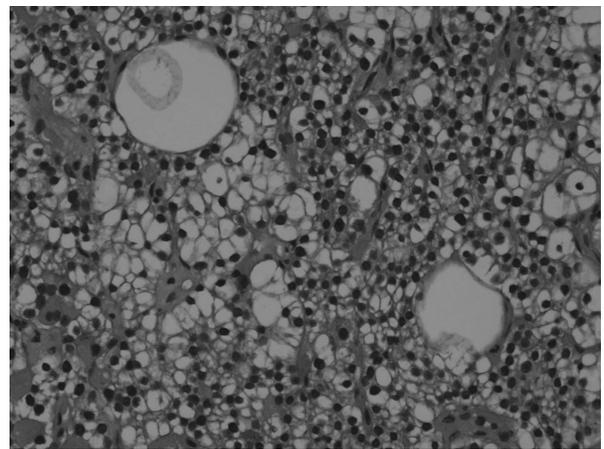
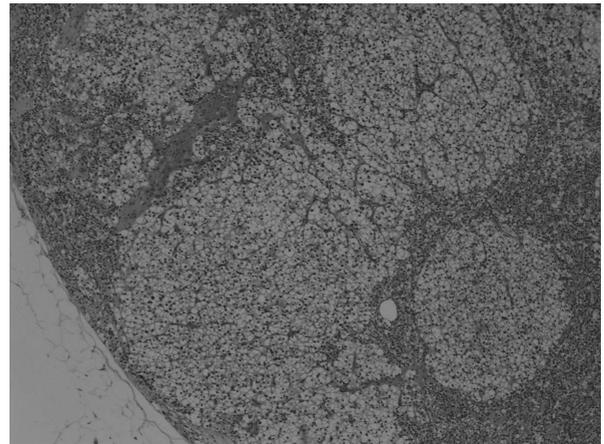


圖二：核子醫學掃瞄影像並無呈現顯影劑吸收現象。

討論

原發性副甲狀腺機能亢進症大部分病人症狀不明顯，即所謂無症狀性原發性副甲狀腺機能亢進症，本案例即屬之。發現患者高血鈣，在診斷原發性副甲狀腺機能亢進症之前，須排除患者有無因常見藥物如鋰鹽或thiazide類利尿劑等引起的，也要排除較罕見的原因，如Paget's disease 合併有內臟腫瘤³以及家族性低尿鈣性高血鈣症(familial hypocalciuric hypercalcemia，簡寫為FHH)。

家族性低尿鈣性高血鈣症是因為細胞外鈣離子接受器，由於基因突變造成接受器功能低下，以致鈣離子調控濃度點(set point)改變，因此其血清完整性副甲狀腺素濃度(i-PTH)可能稍



圖三：病理學呈現副甲狀腺細胞增生。

為升高或正常⁴。細胞外鈣離子接受器不只存在於副甲狀腺細胞，也存在於腎臟，因此即使將副甲狀腺全數切除，低尿鈣症依然存在，所以鑑別診斷攸關手術治療與否⁵。本案例在成大醫學中心再次確認：無低尿鈣症或家族性低尿鈣性高血鈣症，才安心地進行兩側副甲狀腺探查手術，得以確立診斷完成治療。傳統上，常用兩側性頸部探查手術治療原發性副甲狀腺機能亢進症，但若使用高解析度頸部超音波及核子醫學掃瞄術前加以清楚定位，微創手術(minimal invasive parathyroidectomy, MIP)可在局部麻醉下施行副甲狀腺腫瘤之切除，減少手術時間且有利於臨床上照顧，可推薦使用於手術有高風險性之患者⁶。

本案例經頸部超音波以及Tc^{99m}technitium sestamibi scan核子醫學掃瞄，皆未發現頸部及縱膈腔內有副甲狀腺腫瘤。阿拉巴馬州大學醫院

之研究結果顯示，在317位患者中，其頸部超音波對於副甲狀腺疾病之敏感率69.8%，高於核子醫學掃瞄之結果62.7%。不過就其手術後之結果：單一腺瘤只佔65.6%，雙腺瘤有9.4%，四個副甲狀腺增生比例高達23%，或許是雙腺瘤及副甲狀腺增生的比例太高而影響核子醫學掃瞄之結果。然而，在專一性方面核子醫學掃瞄62.1%，高於頸部超音波56.8%⁷。之前有報告顯示核子醫學掃瞄併用單光子射出電腦斷層掃描 (single photon emission computed tomography, SPECT) 成功率最高，有高達89%單一副甲狀腺瘤可被定位出來⁸。

至於單一腺瘤所造成之原發性副甲狀腺機能亢進症患者，那一個因子可以預期sestamibi scan 可以正確地定位？麻州總醫院在43名單一副甲狀腺瘤所引起的原發性副甲狀腺機能亢進症患者中，回顧性將患者區分成術前核子醫學掃瞄結果真陽性及假陰性兩組。其中年齡、性別、術前血中鈣離子及完整性副甲狀腺素濃度並無統計學上意義，然而在腺體重量方面兩組則有所差異。真陽性組腺體重量為1336 ± 1603毫克，在假陰性組腺體重量為475 ± 365毫克。因此腺體重量太小者不易由核子醫學掃瞄偵測出其位置。本案例副甲狀腺腫瘤重量僅140毫克，術前核子醫學掃瞄及頸部超音波均呈現陰性結果，與該研究結果一致。在組織學上真陽性組之腺體細胞以oxyphil cell為主者有45%，而在假陰性組以oxyphil cell為主者較少，只有10%，兩組差別具有統計學上意義。這可由oxyphil cell含有較多粒腺體，而粒腺體容易吸收顯影劑來解釋。此外，若單一副甲狀腺瘤位於甲狀腺上方部位，也不易以核子醫學掃瞄偵測出其位置⁹。

腺體重量是決定核子醫學掃瞄結果陽性與否的重要因素。副甲狀腺腺瘤要多重，術前核子醫學掃瞄影像較易呈現陽性？2004年紐約哥倫比亞大學回顧性研究：在101位患者當中，術前核子醫學掃瞄陰性患者，其腺體平均重量為250毫克；而術前核子醫學掃瞄影像呈現陽性時，至少其平均重量為340毫克。至於術前副甲狀腺素濃度多高會呈現核子醫學掃瞄陽性？該

研究發現腺體重量與術前副甲狀腺素濃度有相關性。研究者將影像強度依強弱有無分成四級，強度屬於高度顯影者其腺體平均重量為1400毫克，而副甲狀腺素濃度平均為170 pg/mL。該作者做出結論：術前sestamibi scan影像學假陰性可能是肇因於腺體太小而無法偵測出病灶所在；術前副甲狀腺素濃度可以預測原發性副甲狀腺機能亢進症所切除的副甲狀腺腺體重量¹⁰。本案例手術前血清i-PTH只是輕度上升為115 pg/mL，副甲狀腺腫瘤重量僅140毫克，因此術前核子醫學掃瞄呈現陰性結果，與其病理發現結果相符合。

術前鈣離子濃度之高低也影響核子醫學掃瞄時呈現陽性與否。有學者觀察到，當術前鈣離子濃度大於11.3 mg/dL時，95%患者其核子醫學掃瞄影像呈現陽性；而血鈣數值小於11.3 mg/dL時，只有65%核子醫學影像掃瞄呈現陽性。當術前i-PTH濃度大於160 mg/dL時，93%患者其核子醫學掃瞄影像呈現陽性；當術前i-PTH濃度小於160 mg/dL時，只有57%核子醫學影像掃瞄呈現陽性¹¹。本案例術前血鈣11.8 mg/dL，血清i-PTH只是輕度上升為115 pg/mL，術前核子醫學掃瞄呈現陰性結果，因此本案例對於預測影像學是否呈現陽性結果，i-PTH值似乎比血鈣值更為準確。

Bumpous等人將其427位原發性副甲狀腺機能亢進症以核子醫學掃瞄影像學之結果，將患者分為影像學陽性、可疑的(equivocal)及陰性三組。依據核子醫學掃瞄之結果，施行不同之手術方式。結果發現：術前核子醫學掃瞄陽性組98%為單一腺瘤，而術前核子醫學掃瞄陰性組單一腺瘤只佔63%，多發性腺瘤20%，副甲狀腺增生比例為15%¹²。本案例於術前影像學呈現陰性結果，因此採用雙側頸部探查。先找出兩側上方副甲狀腺，但右下方處副甲狀腺並未被發現，在找出左下方處副甲狀腺，將之切除，並且術中即時抽血測定血清副甲狀腺濃度證實病灶已經切除。最後病理報告為副甲狀腺腺體增生。由於只摘除一個腺體，病理學上無法與正常腺體相比較，因此依其組織學所見，判定為副甲

狀腺增生。一般副甲狀腺瘤有一被膜以區隔正常副甲狀腺組織及腺瘤，我們可依此區別是腺瘤或副甲狀腺增生。原發性副甲狀腺機能亢進症中副甲狀腺主細胞增生約佔15%。在偶發性(sporadic)副甲狀腺增生約有三分之一案例表現出單一細胞株特性(monoclonality)。代表這些增生細胞具有腫瘤細胞贅生特性，此種情況下可能見到在一腺體中發現主細胞增生及多發性小腺瘤¹³。

術前影像學檢查呈現陽性結果有助於外科醫師擬定手術策略。當以超音波及核子醫學等影像學無法掃瞄測定出腫瘤位置時，一般將採用雙側頸部探查以期能找出病灶。Chan RK等人研究351位患者發現以超音波及核子醫學影像掃瞄作術前定位，其中有42位患者無法掃瞄測定出腫瘤位置，接受廣泛性雙側頸部探查手術的結果為：61.9%為單一腺瘤，而四個副甲狀腺增生之比例高達33.3%，雙腺瘤則有4.8%。作者結論：當術前影像學無法找出單一腺瘤時，經常需要廣泛性探查手術以根治原發性副甲狀腺機能亢進¹⁴。然而若原發性副甲狀腺機能亢進症是因異位性副甲狀腺腺瘤且腫瘤又不在頸部，依然可能導致兩側副甲狀腺探查手術失敗。異位性副甲狀腺腺瘤最常位於縱膈腔內。對於縱膈腔內之異位性副甲狀腺腺瘤之處理，耶魯大學曾發表一例78歲女性懷疑有一異位性副甲狀腺腺瘤位於主動脈弓處。因考慮患者之comorbidity狀況，因此先以內視鏡式超音波確認腫瘤位置後，以細針抽吸腫瘤並即時測定組織之副甲狀腺素濃度以及細胞免疫染色法確定為異位性副甲狀腺腺瘤，之後以影像輔助式胸腔鏡手術(Video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)將腫瘤切除¹⁵。

結論

原發性副甲狀腺機能亢進症而術前影像學檢查呈現陰性結果者，常肇因於異位性副甲狀腺腺瘤、雙腺瘤、副甲狀腺增生、腺體太小、或副甲狀腺素濃度不夠高等因素。這些狀況經常需要廣泛性探查手術。因此術前無法以影像學定位者，應當轉介患者至這方面很有經驗的

內分泌外科專家治療。

參考文獻

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-58.
2. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2003; 1303-71.
3. Hung HC, Ou HY, Huang JS, Chuang MC, Wu TJ. Tumor-associated hypercalcemia in a patient with Paget's disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2008; 24: 152-6.
4. Khosla S, Ebeling PR, Firek AF, Burritt MM, Kao PC, Heath H III. Calcium infusion suggests a "set-point" abnormality of parathyroid gland function in familial benign hypercalcemia and more complex disturbances in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 715-20.
5. Davies M, Adams PH, Lumb GA, Berry JL, Loveridge N. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: evidence for continued enhanced renal tubular reabsorption of calcium following total parathyroidectomy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 499-504.
6. Fang WL, Tseng LM, Chen JY, et al. The management of high-risk patients with primary hyperparathyroidism - minimally invasive parathyroidectomy vs. medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 520-8.
7. Boudreaux BA, Magnuson JS, Asher SA, Desmond R, Peters GE. The role of ultrasonography in parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1240-4.
8. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, et al. The value of 99mTc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med* 2005; 46: 248-52.
9. Stephen AE, Roth SI, Fardo DW, et al. Predictors of an accurate preoperative sestamibi scan for single-gland parathyroid adenomas. *Arch Surg* 2007; 142: 381-6.
10. Biertho LD, Kim C, Wu HS, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 229-33.
11. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2003; 69: 393-8.
12. Bumpous JM, Goldstein RL, Flynn MB. Surgical and calcium outcomes in 427 patients treated prospectively in an image-guided and intraoperative PTH (IOPTH) supplemented protocol for primary hyperparathyroidism: Outcomes and opportunities. *Laryngoscope* 2009; 119: 300-6.
13. Rubin R, Rubin E. The Endocrine system. In: Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D, eds. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 1124-71.

- 14.Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, Moore Jr FD. Surgery for hyperparathyroidism in image-negative patients. Arch Surg 2008; 143: 335-7.
- 15.Graff-Baker A, Roman SA, Boffa D, Aslanian H, Sosa

JA. Diagnosis of ectopic middle mediastinal parathyroid adenoma using endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration with real-time rapid parathyroid hormone assay. J Am Coll Surg 2009; 209: e1-4.

Image Negative Hyperparathyroidism : A Case Report and Literature Review

Wei-Hsin Hsu¹, Shih-Ming Huang², Lai-King Yu¹, and Ta-Jen Wu³

¹Department of Internal Medicine, Tainan Sin-Lau Hospital;

²Department of Surgery, Dou-Liou Branch, National Cheng Kung University Hospital;

*³Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital,
Tainan, Taiwan, R.O.C.*

Most cases of primary hyperparathyroidism are asymptomatic. Symptomatic cases are caused by chronic hypercalcemia. Hypercalcemia with high intact parathyroid hormone are major clues to the diagnosis of primary hyperparathyroidism. Preoperative image studies to localize parathyroid lesion are helpful for decision making of surgical intervention. However, cases with image negative hyperparathyroidism are not unusual in clinical practice. We report a case which is primary hyperparathyroidism with negative imaging study. This 64-year-old male patient came for renal function deterioration and hypercalcemia and high intact parathyroid hormone (PTH). After excluding familial hypocalciuric hypercalcemia at first. Neck sonogram and parathyroid sestamibi scan were arranged for pre-operation localization which showed negative. Bilateral neck exploratory surgery was arranged. A left lower parathyroid tumor weighting 140 mg was excised. Fifteen minutes after excision of tumor, intact PTH decreased from preoperative value of 115 pg/mL to 16 pg/mL. Three days later, serum calcium decreased to 9.9 mg/dL. The factors related to negative imaging include ectopic parathyroid tumor, small size of parathyroid adenoma, mild elevation of parathyroid hormone, double tumors, and parathyroid hyperplasia. As extensive bilateral neck exploration is indicated for the cases with image negative hyperparathyroidism, these patients should be referred to surgical experts for such procedure. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 216-221)