

继发性甲状旁腺功能减退症并发颅内钙化一例

刘宇恒 尹子晗 刘小备 陈旨娟 王增光

【关键词】 甲状旁腺功能减退症； 钙质沉着； 脑疾病； 癫痫； 病例报告

【Key words】 Hypoparathyroidism; Calcinosi; Brain diseases; Epilepsy; Case reports

Secondary hypoparathyroidism complicated with intracranial calcification: one case report

LIU Yu-heng, YIN Zi-han, LIU Xiao-bei, CHEN Zhi-juan, WANG Zeng-guang

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: WANG Zeng-guang (Email: wzgforrest@163.com)

This study was supported by Scientific Research Key Project of Tianjin Education Commission (No. 2018ZD03) and Scientific Research Project in Key Field of Traditional Chinese Medicine in Tianjin (No. 2018001).

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 70 岁, 因间断性肢体抽搐 40 余年, 喘息伴气急 2 个月, 于 2018 年 12 月 7 日入院。患者 40 余年前因“甲状腺肿大”在当地医院行甲状腺手术, 术后 1 月余家属诉其开始出现间断性肢体抽搐, 伴双眼凝视、意识障碍, 持续约 10 分钟后意识转清, 此后每年发作数次, 不伴明显意识障碍, 未系统就诊; 2 月余前出现喘憋、气短症状, 活动后加重, 伴肢体抽动, 当地医院考虑“心力衰竭”, 予以解除气管痉挛、利尿、化痰等对症治疗(具体方案不详), 症状未见明显改善, 住院期间完善脑电图提示广泛性不规则尖慢复合波(图 1)。为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊。入院后体格检查: 颈部正中可见约 3 cm 的横行切口; 神志清楚, 语言欠流利, 回答切题, 运动迟缓, 气喘, 活动后加重, Chvostek 征和 Trousseau 征阳性。实验室检查: 血清钙 1.63 mmol/L (2.15 ~ 2.55 mmol/L), 血清磷 1.69 mmol/L (0.80 ~ 1.45 mmol/L), 血清镁水平为 0.91 mmol/L (0.65 ~ 1.05 mmol/L), 促甲状腺激素 (TSH) 为 5.71 μ U/ml (0.35 ~ 4.94 μ U/ml), 甲状旁腺激素 (PTH) 水平 < 0.32 pmol/L (1.10 ~ 7.30 pmol/L), T_3 1.52 nmol/L (1.29 ~ 2.68 nmol/L), T_4 91.20 nmol/L (78.10 ~

162.40 nmol/L), 游离 T_3 (FT₃) 和游离 T_4 (FT₄) 于正常参考值范围。影像学检查: 头部 CT 显示, 双侧基底节区和小脑半球对称性高密度影(图 2)。MRI 显示, 双侧基底节区和小脑齿状核对称性短 T₁、短 T₂ 信号影(图 3)。临床诊断为继发性甲状旁腺功能减退症, 症状性癫痫。遂予碳酸钙 D₃ (钙尔奇 D) 2 mg/d 和骨化三醇 2.50 mg/次 (3 次/d) 口服对症治疗, 未予抗癫痫药物治疗。患者住院 7 天, 嘱出院后定期复查电解质和甲状旁腺功能, 出院后 2 个月门诊随访, 血清钙 2.01 mmol/L、甲状旁腺激素 0.93 pmol/L, 继续当前药物剂量治疗。出院后 6 个月随访, 肢体颤动、抽搐症状完全消失, 喘息伴气急症状明显缓解。

讨 论

甲状旁腺功能减退症是临床少见疾病, 主要表现为肢体抽搐等低钙血症相关症状, 影像学可见特征性双侧基底节区等部位对称性钙化。临床结合血清钙、血清磷和甲状旁腺激素测定, 头部 CT 检查, 既往相关疾病史可以初步诊断。但是该病误诊率较高, 因此应提高临床医师特别是神经科医师对疾病的认识。

甲状腺作为人体重要内分泌器官, 对生长发育和新陈代谢具有重要影响。甲状旁腺位于甲状腺侧叶的后方, 血供丰富, 分泌甲状旁腺激素, 调节体内钙和磷代谢, 骨骼和肾脏是其主要靶器官。甲状旁腺功能减退症患者甲状旁腺激素分泌减少, 无法

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.06.016

基金项目: 天津市教委科研计划重点项目(项目编号: 2018ZD03); 天津市中医药重点领域科研项目(项目编号: 2018001)

作者单位: 300052 天津医科大学总医院神经外科

通讯作者: 王增光, Email: wzgforrest@163.com



图1 脑电图显示广泛性不规则尖慢复合波

Figure 1 The EEG from the outside hospital 2 month before admission showed generalised, irregular sharp-slow wave.

从骨骼中动员钙,导致低钙血症。此外,较低水平的甲状旁腺激素可以降低肾脏钙的再吸收和磷的排泄,同时减少25-羟维生素D₃(25-OH-VitD₃)羟基化,导致1,25-二羟维生素D₃[1,25-(OH)₂-VitD₃]生成减少,后者又使肠道对钙的吸收减少,导致人体低钙、高磷状态^[1]。

甲状旁腺功能减退症严重程度与血清钙密切相关。轻微症状包括四肢和口腔周围感觉异常,肌肉痉挛和疲劳感,严重者可出现肢体抽搐、精神异常、心律失常、充血性心力衰竭、支气管痉挛和喉痉挛等^[2-3]。甲状旁腺功能减退症临床易误诊为癫痫(60%)和神经精神障碍(6.64%)^[4]。因此,临床出现反复癫痫发作时,应注意查找病因,尤其是可纠正的病因,应考虑甲状旁腺功能减退症的可能。研究显示,对于原发病灶位于皮质下的继发性癫痫患者,脑电图异常率为60%,其中表现为痫样放电的比例约为20%^[5]。甲状旁腺功能减退症并发颅内钙化而致继发性癫痫的患者,颅内钙化灶部位和数目与癫痫发作类型和程度无明显关联性^[6]。国外研究显示,甲状旁腺功能减退症患者出现慢波(2~5 Hz)是最显著的脑电图异常,呈单发或多发,偶见尖峰,过度换气时波幅增高;静脉注射钙剂对脑电图无明显影响,但若血清钙恢复正常,则异常脑电图消失^[7]。

甲状旁腺功能减退症根据不同的发病机制分

为3种类型。(1)继发性甲状旁腺功能减退症:又称为获得性甲状旁腺功能减退症,是由于颈部或甲状腺手术或药物化疗、周围肿瘤浸润等所致,其中,颈部或甲状腺手术时完全切除甲状旁腺或损伤血供是最常见病因。术后永久性甲状旁腺功能减退症的定义尚未达成一致意见,目前普遍采用的是,术后6个月仍不能维持正常的血清钙水平^[8]。文献报道,有0.5%~6.6%的甲状腺全切除患者术后发生永久性甲状旁腺功能减退症^[8],持续时间<6个月的术后短暂性甲状旁腺功能减退症的发生率为25.4%~83.0%^[9],且随着整体医疗水平的提高和对疾病认识的深入,术后甲状旁腺功能减退症的发生率有所减少。实验室检查提示低钙、高磷和低甲状旁腺激素。(2)原发性甲状旁腺功能减退症:亦称为特发性甲状旁腺功能减退症,目前较一致的诊断标准为,反复手足颤动病史,实验室检查低钙、高磷、血清甲状旁腺激素低于正常值范围,无颈部手术史或外伤史。根据有无颈部手术史和外伤史,可资与继发性甲状旁腺功能减退症相鉴别。(3)假性甲状旁腺功能减退症:实验室检查提示甲状旁腺激素高于正常参考值范围、低钙、高磷,影像学检查可见颅内异位钙化,但与原发性甲状旁腺功能减退症不同的是,假性甲状旁腺功能减退症患者可同时伴有多种激素抵抗,如甲状腺激素、肾上腺皮质激素、胰岛

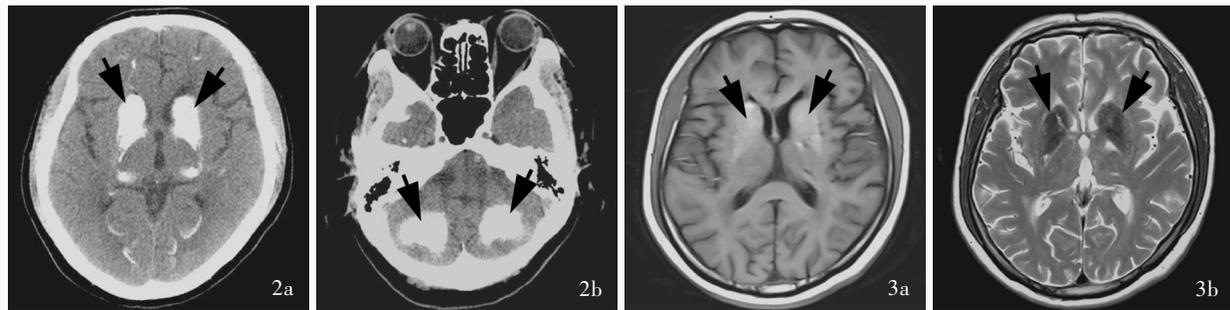


图2 头部CT检查所见 2a 双侧基底节区对称性高密度影(箭头所示) 2b 双侧小脑半球对称性斑片状高密度影,提示钙化(箭头所示) **图3** 头部MRI检查所见 3a 横断面T₁WI显示,双侧基底节区高信号影(箭头所示) 3b 横断面T₂WI显示,双侧基底节区低信号影(箭头所示)

Figure 2 Head CT findings Axial CT showed symmetrical high-density shadow of bilateral basal ganglia (arrows indicate, Panel 2a). Axial CT showed symmetric patchy calcification in bilateral cerebellar hemisphere (arrows indicate, Panel 2b). **Figure 3** Head MRI findings Axial T₁WI showed hyperintensity in bilateral basal ganglia (arrows indicate, Panel 3a). Axial T₂WI showed hypointensity in bilateral basal ganglia (arrows indicate, Panel 3b).

素等。该类型为罕见的常染色体显性遗传性疾病,主要是甲状旁腺激素受体缺陷或G蛋白受体下游腺苷酸环化酶-cAMP系统对甲状旁腺激素不反应,或者靶细胞对cAMP无反应等致靶器官对甲状旁腺激素敏感性改变所致^[10]。其中G蛋白的缺陷多为其 α 亚单位改变所致,进一步的分子遗传学研究显示,G蛋白 α 亚单位的缺陷与GNAS1基因突变相关,该类型是人类最早认识的激素不应症^[11]。长期甲状旁腺功能减退症患者的影像学可见典型颅内钙化性病变。有文献报道,甲状旁腺功能减退症伴颅内多发钙化好发于双侧基底节区,发生率为50.0%~89.4%,最常见受累部位为苍白球(68.8%)、壳核(55.9%)和尾状核(54.8%),其次为灰质白质交界区(39.8%)、小脑实质(32.3%)、丘脑(28.0%)和齿状核(23.7%)^[12]。白丽娟和毕国荣^[13]认为,颅内钙化好发于双侧基底节区与基底节区毛细血管丰富、细胞排列紧密、对钙盐亲和力较高有关。

甲状旁腺功能减退症伴颅内钙化还应与其他颅内钙化性病变相鉴别。(1)特发性基底节钙化(ICBG):亦称为Fahr病,是一类以颅内钙化为主要特征的罕见病,其颅内钙化对称分布,呈典型“纺锤”形、倒“八”字形、正“八”字形排列^[14]。临床表现复杂多样,以癫痫发作、锥体外系症状为主,以及智力障碍、神经衰弱、精神异常等其他表现^[15]。通过既往有无相关手术史和血清电解质、激素水平,可资与甲状旁腺功能减退症相鉴别。(2)结节性硬化(TSC):为一种常染色体显性遗传性疾病,系TSC1和TSC2基因突变所致,累及多种脏器,尤以脑、肾脏、皮肤常见,累及中枢神经系统时以室管膜下结

节更为常见,结节钙化后行CT检查可见位于侧脑室外缘的钙化灶。特征性临床表现如癫痫发作、智力障碍和皮脂腺瘤结合影像学检查提示肾脏错构瘤,有助于诊断^[16]。(3)生理性钙化:临床较常见,可发生于松果体区、大脑镰、脉络膜等部位,通常无明显症状。颅内钙化还可见于其他疾病如颅内肿瘤、唐氏综合征、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、脑膜炎后脑炎、脑白质营养不良、肌肉病和脂蛋白病等。

无论是原发性还是继发性甲状旁腺功能减退症的治疗目的是将血清钙维持于正常参考值的下限。甲状旁腺激素缺失或无功能导致体内血清钙降低,但在临床治疗过程中过度提高血清钙水平可出现不同程度的高钙尿、肾结石,部分患者可能出现肾功能障碍^[17]。因此,如何在治疗过程中掌握一个平衡点是临床医师面对的挑战:一方面是补充足够的钙剂而避免低钙血症的发生,另一方面是避免补充过量钙剂而增加高尿钙排泄率和肾钙质沉着的发生。经典治疗方案为钙剂联合维生素D制剂维持血钙平衡,临床推荐最多的维生素D制剂是骨化三醇,可以快速发挥药效,大多数患者需维持服药。然而,单纯应用钙剂和维生素D衍生物无法对所有患者有效,因此,探寻难治性甲状旁腺功能减退症的新的治疗方法是目前亟待解决的问题。甲状旁腺功能减退症是激素缺乏的典型代表,该疾病和肾上腺素、甲状腺素等激素缺乏对症补充缺失的激素治疗不同,甲状旁腺激素尚未批准用于临床治疗^[18]。甲状旁腺激素是由84个氨基酸组成的单链多肽,临床应用的是经人工重组技术合成的甲状旁腺激素类似物rhPTH(1-34),即特立帕肽,该类似物

仅包含甲状旁腺激素的前 34 个氨基酸,无法显示内源性甲状旁腺激素的整体活性^[19],临床作为一种合成代谢药物仅在骨质疏松症患者中应用。甲状旁腺激素的另一种人工重组合成类似物 rhPTH(1-84) 现仍处于临床试验阶段,业已证实可以安全降低甲状旁腺功能减退症患者的血清钙和维生素 D 水平,上调骨代谢标志物的表达。长期观察研究显示, rhPTH(1-84) 可能作为一种激素替代疗法,用于对常规治疗抵抗的慢性甲状旁腺功能减退症^[20],尚待进一步验证其有效性和安全性。临床常用的抗癫痫药物如丙戊酸钠、卡马西平等可影响维生素 D 的代谢并抑制肠道对钙的吸收^[21]。抗癫痫药物并不能改善甲状旁腺减退症患儿的癫痫发作,因此,对于以癫痫发作为首发症状的甲状旁腺功能减退症患儿,无需抗癫痫治疗,应以治疗原发疾病为主^[22]。

通过本文病例重新梳理甲状旁腺功能减退症的相关知识,并总结常见颅内钙化性病变的临床特点,以期临床诊疗起到借鉴作用。临床实践中,对于首发症状是癫痫发作的患者,应注意血清电解质水平和既往史,警惕甲状旁腺功能减退症的可能,避免误诊误治。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kakava K, Tourmis S, Papadakis G, Karelas I, Stampouloglou P, Kassi E, Triantafillopoulos I, Villiotou V, Karatzas T. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review [J]. *In Vivo*, 2016, 30:171-179.
- [2] Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target - organ involvement, treatment, and challenges for future research [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26:2317-2337.
- [3] Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study [J]. *Endocr Pract*, 2014, 20:671-679.
- [4] Li L, Yang H, Li J, Yu Y, Wang F, Zhu X, Liu G. Misdiagnosis of idiopathic hypoparathyroidism: a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97:e9884.
- [5] Wang YL, Ouyang Q, Li YF, Lei YQ, Wang HY. Electroencephalogram research of diagnosis and curative effect for secondary epilepsy [J]. *Zhongguo Shi Yong Yi Yao*, 2016, 11:10-12. [王艺玲, 欧阳青, 黎燕飞, 雷叶青, 王海裕. 继发性癫痫诊断及疗效的脑电图研究 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11: 10-12.]
- [6] Han P, Chen SJ. Hypoparathyroidism associated with epileptic seizures [J]. *Tianjin Yi Yao*, 1991, 19:491-493. [韩璞, 陈世峻. 甲状旁腺功能减退伴癫痫发作 [J]. *天津医药*, 1991, 19:491-493.]
- [7] Gotta H, Odoriz JB. The electroencephalogram in hypoparathyroidism with tetany and epilepsy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1948, 8:674-686.
- [8] Shoback D. Clinical practice. hypoparathyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:391-403.
- [9] Clarke BL. Epidemiology and complications of hypoparathyroidism [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47:771-782.
- [10] Lin ZJ, Zhang HO, Zhang JS. Multiple intracranial calcifications caused by idiopathic hypoparathyroidism: a case report [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:281-282. [林志坚, 张海鸥, 张季声. 特发性甲状旁腺功能减退症致颅内多发钙化灶一例报告 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:281-282.]
- [11] Liang K, Chen L. Progress of research on pseudohypoparathyroidism [J]. *Yi Xue Yu Zhe Xue (Lin Chuang Jue Ce Lun Tan Ban)*, 2010, 31:39-40. [梁凯, 陈丽. 假性甲状旁腺功能减退症的研究进展 [J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2010, 31:39-40.]
- [12] Hao YH, Hu QZ, He ZY. Hypoparathyroidism with multiple intracranial calcification was reported in 2 cases [J]. *Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing*, 2015, 22:175-176. [郝悦含, 胡庆哲, 何志义. 甲状旁腺功能减退症伴颅内多发钙化 2 例报道 [J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22:175-176.]
- [13] Bai LJ, Bi GR. Clinical manifestations and imaging features of hypoparathyroidism with epilepsy as the first symptom [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:349-351. [白丽娟, 毕国荣. 以癫痫为首发症状的甲状旁腺功能减退症的临床表现和影像学特点 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:349-351.]
- [14] Zhang L, Jiang YP, Wang L. Clinical analysis of Fahr disease [J]. *Shen Jing Sun Shang Yu Gong Neng Chong Jian*, 2010, 5:32-34. [张莉, 姜亚平, 王丽. Fahr 病 7 例临床分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2010, 5:32-34.]
- [15] Tan ZB, Yang JH, Liu JG, Yang JB, Liao XY. Idiopathic basal ganglia calcification [J]. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2011, 5:4799-4801. [谭泽兵, 杨建洪, 刘金贵, 杨建宝, 廖新宇. 特发性基底节钙化 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5:4799-4801.]
- [16] Yang QM, Yan XX, Tang YH, Zhou XP. Fahr disease [J]. *Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing*, 2003, 10:234-235. [杨期明, 严新翔, 汤永红, 周训平. Fahr 病 [J]. *卒中与神经疾病*, 2003, 10: 234-235.]
- [17] Yin JG, Liu XH, Ning JJ, Yang Y, Jia X. Clinical and imaging characteristics of tuberous sclerosis with multiple organ damage [J]. *Han Jian Ji Bing Za Zhi*, 2006, 13:22-24. [印建国, 刘晓红, 宁季军, 杨艳, 贾雄. 结节性硬化症伴多脏器损害的临床表现与影像学特点 [J]. *罕见疾病杂志*, 2006, 13:22-24.]
- [18] Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:1863-1875.
- [19] Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, Cocchi D, Giustina A. New understanding and treatments for osteoporosis [J]. *Endocrine*, 2012, 41:58-69.
- [20] Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32:955-964.
- [21] Liu MJ, Li JW, Shi XY, Hu LY, Zou LP. Epileptic seizure, as the first symptom of hypoparathyroidism in children, does not require antiepileptic drugs [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33:297-305.
- [22] Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112:1-10.

(收稿日期: 2020-05-09)

(本文编辑: 彭一帆)