

# 假性甲状旁腺功能减退症致 Fahr 综合征一例

马倩蓉 金燕子 马丽莉 薛捷文 张庆

【关键词】 基底神经节疾病； 假性甲状旁腺功能减退症； 癫痫； 病例报告

【Key words】 Basal ganglia diseases; Pseudohypoparathyroidism; Epilepsy; Case reports

## Fahr's syndrome caused by pseudohypoparathyroidism: one case report

MA Qian-rong<sup>1</sup>, JIN Yan-zi<sup>2</sup>, MA Li-li<sup>1</sup>, XUE Jie-wen<sup>1</sup>, ZHANG Qing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grade 2019, School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia, China

Corresponding author: ZHANG Qing (Email: nxzhangqing@aliyun.com)

The study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Regional Funds (No. 82060251).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 19 岁, 因发作性意识丧失伴四肢抽搐 10 年, 加重 1 月余, 于 2022 年 4 月 15 日入院。患者入院前 10 年无明显诱因突发意识丧失后摔倒, 伴四肢强直性抽搐、双眼上翻、牙关紧闭, 2~3 min 后自行缓解, 无舌咬伤、大小便失禁, 无恶心、呕吐, 此后 1 个月内发作 2 次, 当地医院诊断为“癫痫”, 予丙戊酸钠(具体剂量不详)口服, 规律服药期间每年发作 1~2 次; 3 年前调整药物为丙戊酸镁 0.25 g/晚口服, 仍每年发作 1~2 次; 1 个月前癫痫发作频率增加, 1 个月内发作 2 次, 外院头部 CT 显示双侧额叶灰白质交界区、基底节区多发对称性钙化灶(图 1)。为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊, 门诊以“癫痫”收入院。患者近 1 个月发作间期无异常, 无神经系统症状, 精神、睡眠、饮食可, 大小便正常。既往史、个人史及家族史无特殊。

诊断与治疗经过 体格检查: 体温 36.5 °C, 呼吸 20 次/min, 心率 80 次/min, 血压为 105/71 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 身高 173 cm, 体重 73 kg, 圆脸, 全身无水肿, 无甲状腺肿大和四肢畸形,

Chvostek 征阴性, Trousseau 征阴性; 心、肺、腹部检查无异常; 神志清楚, 语言流利, 高级皮质功能正常, 脑神经检查未见异常; 双侧瞳孔等大、等圆、直径约 3 mm, 对光反应灵敏, 无眼震, 各向眼动充分; 双侧额纹及鼻唇沟对称, 伸舌居中; 四肢肌力、肌张力正常, 双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准, 深浅感觉对称, 四肢腱反射正常, 步态正常, 双侧病理征未引出, 脑膜刺激征阴性。简易智能状态检查量表(MMSE)评分 30 分, 蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 30 分。实验室检查: 血尿便常规、肝肾功能、促甲状腺激素(TSH)、血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)均正常, 甲状旁腺激素(PTH)212 ng/L(15~65 ng/L), 碱性磷酸酶(ALP)73 U/L(40~150 U/L), 血清钙水平 1.56 mmol/L(2.11~2.52 mmol/L)、磷 2.05 mmol/L(0.85~1.51 mmol/L)、钾 3.81 mmol/L(3.50~5.30 mmol/L)、镁 0.78 mmol/L(0.75~1.02 mmol/L)、氨 54 μmol/L(9~30 μmol/L)、25-羟基维生素 D[25(OH)D]3.06 nmol/L(>12 nmol/L), 24 小时尿钙 0.56 mmol/24 h(2.50~7.50 mmol/24 h), 24 小时尿磷 24 mmol/24 h(22~48 mmol/24 h)。甲状腺、心脏、腹部超声, 胸部 CT 和心电图检查均未见异常。双手和双足 X 线检查未见骨质异常。腰椎 X 线测定骨密度未见异常。视频脑电图(VEEG)可见清醒期广泛性节律性混合慢波, 睡眠期额区棘慢复合波。基因检测: 抽取患者外周静脉血 5 ml(送检机构: 广州金域医学检验集团股份有限公司), 全外显

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.04.015

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金资助项目(项目编号: 82060251)

作者单位: 750004 银川, 宁夏医科大学临床医学院 2019 级(马倩蓉, 马丽莉, 薛捷文); 750000 银川, 宁夏医科大学总医院神经内科(金燕子, 张庆)

通讯作者: 张庆, Email: nxzhangqing@aliyun.com

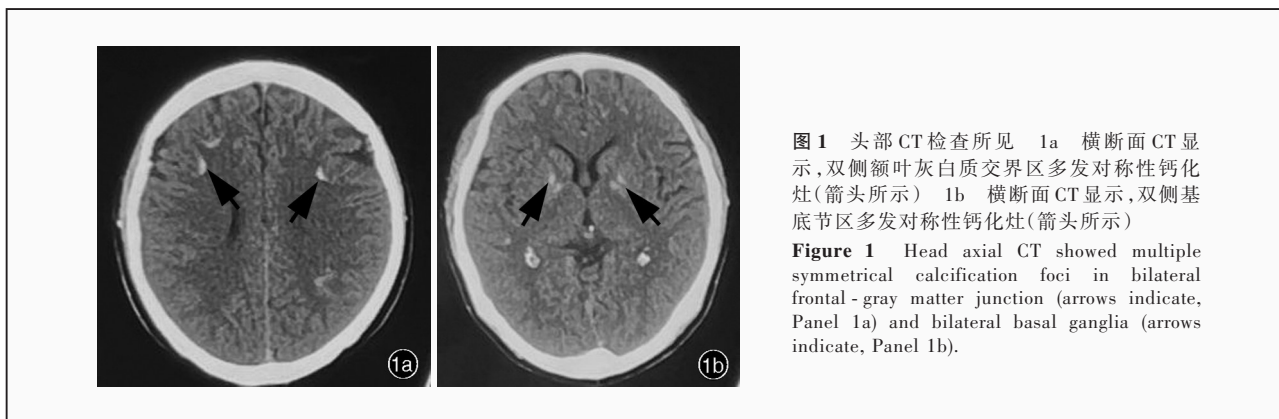


图1 头部CT检查所见 1a 横断面CT显示,双侧额叶灰白质交界区多发对称性钙化灶(箭头所示) 1b 横断面CT显示,双侧基底节区多发对称性钙化灶(箭头所示)

Figure 1 Head axial CT showed multiple symmetrical calcification foci in bilateral frontal - gray matter junction (arrows indicate, Panel 1a) and bilateral basal ganglia (arrows indicate, Panel 1b).

子组测序(WES)未发现致病性变异。临床诊断为Fahr综合征;假性甲状旁腺功能减退症;症状性癫痫。入院后序贯减停丙戊酸镁(每周减125 mg直至停药),予托吡酯25 mg/早和25 mg/晚口服,5天后改为25 mg/早和50 mg/晚,再5天后改为50 mg/早和50 mg/晚长期维持治疗,同时予碳酸钙D<sub>3</sub> 500 mg/次(3次/d)和骨化三醇0.25 μg/次(3次/d)口服补钙。患者共住院6天,住院期间无癫痫发作。出院后遵医嘱继续服用托吡酯、碳酸钙D<sub>3</sub>和骨化三醇(剂量同前)。出院后1个月(5月18日)门诊复查血清磷1.61 mmol/L,动态脑电图(AEEG)显示背景θ波增多,调整药物剂量为碳酸钙D<sub>3</sub> 500 mg/次(2次/d)、骨化三醇0.25 μg/次(2次/d),托吡酯剂量同前。

## 讨 论

Fahr综合征是罕见的神经系统疾病,发病率约1/100万<sup>[1]</sup>,高峰发病年龄为30~40岁<sup>[2]</sup>,以双侧基底节区对称性致密钙化灶为主要特征,亦可见小脑齿状核、丘脑、海马、大脑皮质和皮质下白质等部位异常钙沉积<sup>[3]</sup>,临床表现多样,以运动障碍、痴呆、小脑功能障碍及精神症状多见<sup>[1,4]</sup>。Fahr综合征系原发性和继发性甲状旁腺功能减退症、假性甲状旁腺功能减退症等甲状旁腺疾病,感染性疾病,神经系统变性疾病,线粒体病,系统性疾病等继发性因素引起的颅内钙化所致,以甲状旁腺功能减退症最常见<sup>[4]</sup>。本文患者头部CT显示双侧额叶灰白质交界区、基底节区多发对称性钙化灶,实验室检查显示甲状旁腺激素和血清磷水平升高、血清钙水平降低,临床诊断Fahr综合征明确,考虑病因为假性甲状旁腺功能减退症。

假性甲状旁腺功能减退症是一组以靶器官(肾脏和骨骼)对甲状旁腺激素抵抗为主,伴或不伴其

他多种激素信号转导通路损害的罕见内分泌系统疾病<sup>[5]</sup>。根据终末靶器官对甲状旁腺激素抵抗发生于环磷酸腺苷(cAMP)生成前或生成后,可以分为假性甲状旁腺功能减退症I型(PHP I型)和II型(PHP II型),PHP I型患者注射外源性甲状旁腺激素后尿cAMP和尿磷排泄并无增加,而PHP II型患者尿cAMP增加、尿磷正常<sup>[6]</sup>。PHP I型又进一步分为Ia、Ib和Ic 3种亚型,PHP Ia型发病机制系母系遗传的GNAS基因第1~13号外显子变异<sup>[7-8]</sup>,除甲状旁腺激素抵抗外,亦可见促甲状腺激素、生长激素释放激素(GHRH)、促性腺激素释放激素(GnRH)等抵抗,主要表现为圆脸、身材矮胖、短指或足趾畸形等Albright遗传性骨营养不良症(AHO)症状与体征<sup>[9]</sup>,红细胞GTP结合蛋白α亚基(Gsα)活性降低约50%<sup>[10]</sup>;PHP Ib型则与GNAS基因上游A/B差异甲基化区域(DMR)异常甲基化相关<sup>[11-12]</sup>,仅存在甲状旁腺激素抵抗,无其他激素抵抗和AHO畸形,红细胞Gsα活性正常<sup>[13]</sup>;PHP Ic型的分子机制尚不明确,临床表现与PHP Ia型相似,但Gsα活性正常<sup>[14]</sup>。假性甲状旁腺功能减退症以反复发作的手足抽搐、癫痫发作及AHO畸形多见,实验室检查提示低血钙、高血磷和高甲状旁腺激素,头部CT检查可见颅内多发对称性钙化灶<sup>[15]</sup>。存在上述临床特征,并排除原发性和继发性甲状旁腺功能亢进症、维生素D缺乏、低镁血症,即可诊断为假性甲状旁腺功能减退症<sup>[16]</sup>。对于疾病早期尚未出现典型血生化改变或典型AHO畸形的患者,可行基因检测,WES检出GNAS基因变异可确诊为PHP Ia型;对于基因检测呈阴性的患者,可采取甲基化特异多重连接探针扩增技术(MS-MLPA)行甲基化分析以鉴别PHP Ib型;对于部分基因检测阴性患者,必要时可行甲状旁腺激素兴奋试验并测定Gsα活性<sup>[17]</sup>。

本文患者甲状旁腺激素和血清磷水平升高、血清钙降低,与原发性甲状旁腺功能减退症的甲状旁腺激素和血清钙降低、血清磷升高不符;肝肾功能正常,饮食正常,可排除慢性肾病、肠道吸收障碍致继发性甲状旁腺功能亢进症;虽然血清 25(OH)D 水平降低,但未出现鸡胸、漏斗胸及肋骨“串珠”样改变等佝偻病特点,全身骨骼发育正常,可排除维生素 D 缺乏致继发性甲状旁腺功能减退症;低镁血症可使体内腺苷酸环化酶活性降低,导致甲状旁腺激素分泌减少,甲状旁腺功能减退,引起血清钙降低,患者血清镁正常,故不考虑低镁血症。本文患者考虑为非典型 AHO 畸形病例,基因检测呈阴性,因此排除 PHP I a 型,遗憾的是未行甲基化分析、G $\alpha$ s 活性和甲状旁腺激素兴奋试验等检查,故未能明确分型。

癫痫发作在假性甲状旁腺功能减退症患者中较常见,主要受以下两种因素影响:(1)钙离子水平。假性甲状旁腺功能减退症患者可出现血清钙降低,进而减少抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)释放,增强神经元兴奋性,导致癫痫发作,此类患者癫痫发作初期对常规抗癫痫发作药物(ASM)反应较差,补充钙剂和骨化三醇后可快速控制癫痫发作<sup>[18]</sup>。(2)钙离子/磷离子比值。假性甲状旁腺功能减退症患者外周血钙离子/磷离子比值失调,导致颅内钙化,进而引起癫痫发作<sup>[19]</sup>。研究表明,基底节作为内源性系统对癫痫发作起远程抑制作用,纹状体可能通过抑制黑质网状神经元控制癫痫发作或复发,而基底节区钙化可导致纹状体抑制活性降低,从而导致癫痫发作。此外,大脑皮质钙化严重的假性甲状旁腺功能减退症患者癫痫发作较早且持续时间较长<sup>[20-21]</sup>。本文患者血清钙降低,CT 提示双侧基底节区和皮质区均存在钙化灶,考虑为上述两种机制共同作用的结果。目前尚无有效治疗假性甲状旁腺功能减退症的方案,临床以对症治疗为主,治疗目标主要为维持正常血清钙水平,建议患者每 3~6 个月测定血清甲状旁腺激素、钙、磷水平,动态调整钙剂和活性维生素 D 制剂剂量,维持血清钙、磷于正常值范围,对于家族中有类似疾病史的患者,建议早期诊断、及时治疗<sup>[22]</sup>。

本文报告 1 例临床表现为癫痫发作的 Fahr 综合征病例,血清甲状旁腺激素、血清磷水平升高,血清钙水平降低,提示临床对于癫痫发作患者,应完善实验室检查,考虑假性甲状旁腺功能减退症之可能,并将其作为引起青年癫痫发作的病因之一。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Ghogare AS, Agrawal SR, Patil PS, Vankar GK. Obsessive compulsive disorder with psychotic features as neuropsychiatric manifestation of Fahr's disease [J]. *Ann Indian Psychiatry*, 2020, 4:90-93.
- [2] Perugula ML, Lippmann S. Fahr's disease or Fahr's syndrome [J]? *Innov Clin Neurosci*, 2016, 13:45-46.
- [3] Ahad MA, Kamal SM, Salma U. FAHR'S syndrome: a rare neurodegenerative disorder[J]. *Med Today*, 2017, 29:39-41.
- [4] Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, Rehmani MA. Fahr's syndrome: literature review of current evidence[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:156.
- [5] Chong HM. Genotype and phenotypic characteristics of pseudohypoparathyroidism and the relationship with iPPSD[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2021.[崇禾萌. 假性甲状旁腺功能减退症基因与表型特点及与 iPPSD 对应关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.]
- [6] Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch, Chinese Medical Association; Metabolic Bone Disease Group, Endocrinology Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of hypoparathyroidism [J]. *Zhonghua Gu Zhi Shu Song He Gu Kuang Yan Ji Bing Za Zhi*, 2018, 11:323-337.[中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11:323-337.]
- [7] Yavropoulou MP, Chronopoulos E, Trovas G, Avramidis E, Elli FM, Mantovani G, Zebekakis P, Yovos JG. Hypercalcitoninaemia in pseudohypoparathyroidism type 1A and type 1B[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019.[Epub ahead of print]
- [8] Jüppner H. Molecular definition of pseudohypoparathyroidism variants[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106:1541-1552.
- [9] Mazoni L, Apicella M, Saponaro F, Mantovani G, Elli FM, Borsari S, Pardi E, Piaggi P, Marcocci C, Cetani F. Pseudohypoparathyroidism: focus on cerebral and renal calcifications [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106:e3005-3020.
- [10] Long XD, Xiong J, Mo ZH, Dong CS, Jin P. Identification of a novel GNAS mutation in a case of pseudohypoparathyroidism type 1A with normocalcemia [J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19:132.
- [11] Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial pseudohypoparathyroidism type I B associated with an SVA retrotransposon insertion in the GNAS locus [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37:1850-1859.
- [12] Miller DE, Hanna P, Galey M, Reyes M, Linglart A, Eichler EE, Jüppner H. Targeted long-read sequencing identifies a retrotransposon insertion as a cause of altered GNAS exon A/B methylation in a family with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP1B) [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37:1711-1719.
- [13] Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and G $\alpha$ s-cAMP-linked disorders: current view and open issues [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12:347-356.
- [14] Li YL, Han T, Hong F. Cutaneous nodules and a novel GNAS mutation in a Chinese boy with pseudohypoparathyroidism type I a: a case report and review of literature [J]. *World J Clin*

- Cases, 2020, 8:587-593.
- [15] Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44:245-253.
- [16] Lü Q, Qin J. Progress of diagnosis and clinical management of pseudohypoparathyroidism [J]. Zhonghua Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi, 2015, 30:1278-1280. [吕秋, 秦炯. 假性甲状旁腺功能减退症的诊断与治疗研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30:1278-1280.]
- [17] Ma YJ, Liu P, Yuan Y, Lu HB, Zhang WB, Fu LJ, Li LP, Liu J, Zhang YY, Peng HF, Jiang HW. Clinical and gene methylation analysis of type 1b pseudohypoparathyroidism [J]. Zhonghua Nei Fen Mi Dai Xie Za Zhi, 2019, 35:1001-1005. [马瑜瑾, 刘鹏, 袁园, 逯海波, 张文博, 付留俊, 李利平, 刘婕, 张颖裕, 彭慧芳, 姜宏卫. 1b 型假性甲状旁腺功能减退症临床及基因甲基化分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35:1001-1005.]
- [18] Zhang C, Zhou X, Feng M, Yue W. Paroxysmal dyskinesia and epilepsy in pseudohypoparathyroidism [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8:e1423.
- [19] Kobayashi Y, Tsuyuzaki J, Koizumi Y. Pseudohypoparathyroidism causing multiple brain calcifications [J]. Intern Med, 2018, 57:153-154.
- [20] Kim YS, Park J, Park Y, Hwang K, Koo DL, Kim D, Seo DW. Intracranial cortical calcifications in a focal epilepsy patient with pseudohypoparathyroidism [J]. J Epilepsy Res, 2016, 6:31-35.
- [21] Wu J, Tarabishy B, Hu J, Miao Y, Cai Z, Xuan Y, Behen M, Li M, Ye Y, Shoskey R, Haacke EM, Juhász C. Cortical calcification in Sturge-Weber syndrome on MRI-SWI: relation to brain perfusion status and seizure severity [J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34:791-798.
- [22] Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism [J]. Curr Opin Pediatr, 2019, 31:537-549.
- (收稿日期: 2023-08-30)  
(本文编辑: 柏钰)

## 中华医学会第十一届小儿神经外科学术会议征文通知

由中华医学会、中华医学会神经外科学分会主办, 复旦大学附属华山医院承办的中华医学会第十一届小儿神经外科学术会议拟定于 2024 年 8 月 23-25 日在上海市举行。

中国小儿神经外科论坛孕育了中华医学会小儿神经外科学组的成立, 今年中华医学会小儿神经外科已经走过 10 年, 这 10 年在神经外科学士、前辈指导下, 在各届领导关心下, 小儿神经外科在全国蓬勃发展。许多医院神经外科成立儿童神经外科专业组, 许多儿童医院成立了儿童神经外科。中华医学会小儿神经外科年会多次举办青年医师比赛, 为他们的职业生涯打下坚实基础。在中华医学神经外科学分会支持下及世界小儿神经外科分会 ISPN 协助下, 小儿神经外科学组医师的努力下, 整个学组在传承中创新在创新中发展。积累了大量经验, 新理念、新技术应运而生。

1. 征文内容 儿童神经外科的各种疾病, 包括先天畸形、外伤、肿瘤、脑血管、功能、护理等。

2. 征文要求 尚未在国内公开发表的论文摘要 1 份, 字数 800 字以内, 采用目的、方法、结果、结论四段式格式。为保证投稿后的通讯效率, 请第一作者尽量自行投稿并填写手机信息, 尽量避免通过同一账号投递同单位或同科室不同第一作者的稿件。

3. 投稿方式 会议仅接受在线投稿, 请登录大会网站在线注册并投稿。

4. 截稿时间 2024 年 7 月 1 日。

5. 联系方式 中华医学会学术会务部。联系人: 吕春雨。电话: 18612976547。邮箱: cnsmeeting@126.com, 10075882@qq.com。详情请登录会议官方网站: [https://pedi2024.sciconf.cn/cn/web/index/22537\\_](https://pedi2024.sciconf.cn/cn/web/index/22537_)。

## 中华医学会 2024 脊髓脊柱神经外科学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经外科学分会主办, 山东大学齐鲁医院承办的中华医学会 2024 脊髓脊柱神经外科学术会议拟定于 2024 年 9 月 6-8 日在山东省济南市召开。

脊柱脊髓外科是神经外科学的重要组成部分。近年来, 神经脊柱脊髓外科专业快速发展, 许多医院的神经外科相继成立脊柱脊髓专科或中心, 越来越多的神经外科医师开始涉足这一领域。随着工作不断深入, 积累了大量经验, 新理念、新技术应运而生。本届大会旨在为大家建立一个学术平台, 互相学习, 交流经验, 讨论热点, 共同促进神经外科脊柱脊髓专业的发展和壮大。诚邀全国脊髓脊柱界同仁拨冗莅临, 共话脊髓脊柱新时代!

联系方式: 中华医学会学术会务部。联系电话: 4000085413, 18612976547。邮箱: cnsmeeting@126.com, 10075882@qq.com。详情请登录会议官方网站: [https://scs2023.sciconf.cn/cn/web/index/18528\\_](https://scs2023.sciconf.cn/cn/web/index/18528_)。