

原发性甲状旁腺功能亢进症的严重并发症和早期诊断(5 例报告)

张 聪 金世鑫 刘东戈 汪 耀 蒋 蕾



摘要 本文 5 例原发性甲旁亢的严重并发症包括:①1 例胸椎 T₁₁ 的棕色瘤引起双下肢截瘫。该例出乎意料地患有两个甲状旁腺腺瘤,先后两次手术切除才获治愈。②2 例全身性骨质疏松伴纤维囊性骨炎,骨痛严重以致不能行走和在床上翻身。③1 例诊断原发性甲旁亢时已有慢性肾功能不全,同时存在的皮肤、肺和胃的转移性钙盐沉积症于手术切除甲状旁腺腺瘤后三天消失。上述病例提示的教训是:凡有肾绞痛或肾结石者,全身性骨质疏松或骨痛者,口渴多饮或多尿者,均不可忽略追查原发性甲旁亢。该病早期诊断最有效的方法是把血钙筛查作为生生化检查常规,对所发现高血钙者加测血 PTH。

The severe complication and early diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT)

Zang Chong, Jin Shixin, Lin Dongge, Wang Yao and Jiang Lei

Beijing Medical University, Beijing 100730, China

Abstract The severe complications in 5 cases of PHPT included one case of paraplegia caused by brown tumor in T₁₁ spine. The patient had two adenomas of parathyroid gland surprisingly with recovery after twice surgical parathyroidectomy, two cases of generalized osteoporosis and osteitis fibrosa cystica with bone pain so severe that they were not able independently to walk and to turn over the body in the bed, and one case of chronic renal failure on diagnosis of PHPT with metastatic calcifications in skin, lungs and stomach which disappeared 3 days after surgical parathyroidectomy. The lessons from the cases were not to miss to search for PHPT in patients with renal colic or renal stone, generalized osteoporosis or bone pain, and polydipsia or polyuria. The most effective procedure for early diagnosis of PHPT could be to screen the serum calcium level as a routine chemical test of serum samples with additive PTH assay in hypercalcemia.

原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)在骨质疏松症中的重要意义是:它是继发性骨质疏松症的常见疾病,它可与原发性骨质疏松症重

叠存在。近年发展趋势是老年妇女的 PHPT 患病率上升^[1],加重绝经后骨质疏松。PHPT 早期漏诊、至晚期确诊时的并发症^[2]有严重骨质疏

作者单位:100730 北京医科大学 7 年制硕士生(张聪); 北京医院内分泌科(金世鑫 刘东戈 汪耀 蒋蕾)

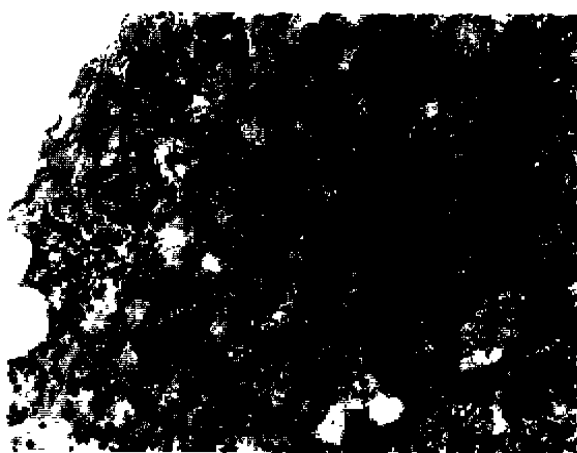
作者简介:张聪,女,1974 年 6 月出生。中学就读于人民大学附中,92 年高中毕业时被评为海淀区三好学生,并以优异成绩考入北京医科大学临床医学七年制学硕连续班。在校期间学习成绩优秀,于 1997 年 9 月开始在北京医院内分泌科进行二级学科的学习。

松和病理骨折,肾结石,高血钙危象。PHPT的脊椎骨折可引起脊髓受压和截瘫^[3]。本文报告我院1993~1997年间5例PHPT,并讨论其严重危害及早期诊断。

1 病例报告

1.1 病例1,女性,56例。腰背痛20年、双膝痛6年、行走困难2月,于1997年4月11日入院。家族无类似病史。左甲状腺下方可触及直径3cm结节。血钙12.4~13.9mg/dl,血磷2.7~3.5mg/dl,ALP444~535U/L,尿钙290mg/24h,尿磷1100mg/24h。血钙13.9mg/dl时血甲状旁腺激素(PTH)309ng/dl(正常<27)。尿轻链蛋白K和λ正常,血25羟化VitD正常,血气BE-3.1mmol/L。血肌酐和尿酸正常。骨X线:①双侧股骨内踝低密度区约1.5cm×2cm,活检发现关节囊内有白色骨髓样物质和胶冻样物,病理证实为纤维组织粘液变性。②胸椎CT片见胸椎12骨质破坏,考虑为转移瘤、骨髓瘤或巨细胞瘤。③双髂骨和锁骨多发囊性骨破坏区。④手骨骨膜下骨皮质吸收,伴明显骨脱钙。全身骨扫描见多部位核素浓集,考虑PHPT或多发性骨转移瘤。颈部CT检查、B型超声检查和核素双时相甲状旁腺显像,均发现左叶甲状腺下方3.5cm×4cm大小的甲状旁腺腺瘤。行甲状旁腺病变切除术,病理证实为甲状旁腺主细胞腺瘤(附图)。术后1日出现口麻、手抽搐。术后8个月随访时无腰背痛,可步行爬五层楼。本例特点:①无肾结石,肾功正常。②骨病变多发,为囊性改变,伴全身骨脱钙。③高血钙伴高PTH血症。

1.2 病例2 男性,55岁。少尿、恶心和呕吐2月,于1997年3月第二次入院进行血透析治疗。自1986~1988年曾三次出现左上腹或右上腹的阵发性绞痛,伴肉眼血尿,诊断双肾结石。1992年乏力、恶心和呕吐,检查发现血钙12.6mg/dl,血磷3.2mg/dl,血肌酐2.9mg/dl,肾图提示双肾重度受损,B超见双肾增大。1993年第一次住院经过如下,以双下肢痛、不能站立



附图 原发性甲状旁腺功能亢进,以主细胞为主腺瘤,瘤细胞排列为腺泡样结构,间质血管丰富,有包膜HE×100

和行走2月之主诉入院。左髋外侧和左膝外侧皮下触及包块,分别为5cm×5cm和1cm×1cm大小,坚硬,活检诊断为转移性钙盐沉着症。时间上相应的12次血钙为10.0~12.6mg/dl,其中6次血钙>11mg/dl;12次血磷为2.9~3.2mg/dl。尿蛋白30mg/dl,夜间与白天尿量分别为950ml和550ml,尿比重固定在1.010,血肌酐4.1mg/dl,肌酐清除率19.6ml/min,双肾缩小。血钙11.9mg/dl时血PTH1640ng/dl(正常<27)。尿钙243mg/24h,尿磷388mg/24h。血气BE-7.9mmol/L。骨X线:颅、双手、骨盆、胫骨轻度骨质疏松。全身骨显像未发现明显骨异常,但双肺、胃和皮下组织肿物处,均见二膦酸盐骨显像剂的明显浓集。甲状旁腺核素显像发现右甲状腺外上方有占位病变。行甲状旁腺病变切除术,证实肿物为5cm×8cm大小,大部分囊变,内有陈旧积血约60ml,病理为主细胞腺瘤。术后1~2天反复手和面部抽搐。术后第3天患者反复触摸检查不能发现术前一直存在的左髋外侧和左膝外侧的皮下硬结。当时血钙7.2~9.7mg/dl,血PTH280ng/dl(术前PTH1640ng/dl)。术后又工作3年多直到1997年再次住院时,血肌酐10mg/dl,血钙5.4mg/dl,血磷13mg/dl,血PTH280ng/dl。1998年随访时血钙5.5mg/dl,磷7.1mg/dl,血PTH282ng/dl。本例小结:①PHPT的甲状旁腺

腺瘤甚大,约 $5\times 8\text{cm}$ 。腺瘤切除前,尽管肾萎缩、血肌酐 4.1mg/dl ,血钙仍高达 11.9mg/dl ,而血磷仅 $2.9\sim 3.2\text{mg/dl}$,血PTH 1640ng/dl 。腺瘤切除后,血磷因肾衰而高达 $7\sim 11\text{mg/dl}$,血钙因高血磷和腺瘤切除而低达 5.5mg/dl ,由低血钙引起的继发性甲旁亢呈现血PTH $280\sim 282\text{ng/dl}$ 。②骨损害很轻,全身骨扫描也无异常。③皮下、胃与肺的转移性钙化明显,甲状旁腺腺瘤切除后第三天皮下转移性钙化结节自动消失。

1.3 病例3,男性,45岁。双下肢无力5年、双膝痛4年、多尿多饮2年、口干恶心和不能行走20天,于1997年12月入院。曾于一年前两次发作左腹绞痛,B超诊断肾结石。查体:血压 $140/100\text{mmHg}$,左叶甲状腺下方可扪及一结节的上缘。双下肢扶床勉强站立,扶床行走时腿痛,双足不能支撑体重,下肢肌肉和皮肤无压痛。血沉正常,血气 $\text{BE}-1.5\text{mmol/L}$ 。3天内7次血钙值为 $15.9\sim 18.5\text{mg/dl}$,血磷 $3.0\sim 3.9\text{mg/dl}$,血ALP $1940\sim 2537\text{U/L}$ (正常 <110)。血钙 18.5mg/dl 时血PTH 288ng/dl 。骨X线:手骨明显脱钙,颅、膝、腰椎未见异常。全身骨显像: $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MDP}$ 明显浓集区为颅骨与下颌骨,普遍增高区为中轴骨、四肢骨、双髋髌关节。颈部CT和甲状旁腺双时相显像均发现左甲状腺下极 $2\times 2.5\text{cm}$ 大小的结节。手术切除甲状旁腺结节,病理为甲状旁腺瘤。术后血PTH 2ng/dl 。术后第一、二天无低血钙表现,第三天出现腹肌和喉肌痉挛,血钙 5.6mg/dl ,静滴钙剂后缓解。本例特点:①慢性高血钙达 18.5mg/dl ,具备急性高血钙危象的血钙值,但无临床高血钙危象。②血PTH的免疫活性测定值(RIA测值)仅 288ng/dl ,但相应的生物学效应血钙值高达 18.5mg/dl 。病理为甲状旁腺瘤,瘤的自主性不接受高血钙的负反馈抑制作用。③骨痛严重,但骨X线正常。

1.4 病例4,男性,50岁。双下肢瘫痪20天,于1995年5月入院。10年前烦渴多饮,检查发现肾结石。5年前下肢无力,下蹲后站立困难。3年

前行走中跪倒,X线片发现髌骨骨折和全身骨质疏松。外院MRI脊柱片显示胸椎11椎板占位病。入院后骨X线见右股骨下端 $10\times 3.5\text{cm}$ 大小溶骨性病变,活检为棕色瘤。骨扫描示:颅、肋、胸椎、左髌、右膝等广泛骨病变,疑为多发性骨转移瘤。以下检查证明棕色瘤由PHPT引起:血钙 3.2mmol/L ,血磷 0.67mmol/L ,ALP 181U/L ,血PTH 315ng/dl ,甲状旁腺双时相显像见 $3\times 2\text{cm}$ 核素浓集区,位于左甲状腺中部,考虑为腺瘤。先行胸椎11棕色瘤切除术,病理证实为棕色瘤。再行甲状旁腺腺瘤切除术,病理证实为主细胞腺瘤。术后病情好转。1996年4月随访发现间歇血钙高,伴血PTH 122ng/dl ,核素甲状旁腺显像见左甲状腺下极,有 $2\times 2\text{cm}$ 甲状旁腺腺瘤。再行腺瘤切除术,病理为主细胞腺瘤。本例特点有:①甲状旁腺腺瘤多为单发,偶有双腺瘤,本例是双腺瘤。因未作腺瘤细胞的基因研究,不能排除双腺瘤分别为独立的克隆。②本例棕色瘤为多发性,位于胸椎者引起截瘫。位于右股骨内踝者巨大($10\times 3.5\text{cm}$)。

1.5 病例5 男性,57岁。纳差、消瘦5个月,于1994年5月入院。13年前发现输尿管结石。3个月内5次血钙在 $11.3\sim 12.6\text{mg/dl}$,平均 12mg/dl 。5次血磷均值为 2.5mg/dl ,5次血ALP均值为 168U/L (正常 <80)。血钙 11.3mg/dl 时血PTH 123ng/dl ,血PTH波动于 $122\sim 200\text{ng/dl}$ 。血气 BE 为 -4.1mmol/L 。骨X线示颅、骨盆及腰椎骨脱钙,手指骨见骨膜下骨吸收。全身骨显像仅见右跟骨核素浓集。B超和核素甲状旁腺扫描均诊断右叶甲状腺外下方有 $2\text{cm}\times 2\text{cm}$ 大小甲状旁腺腺瘤。病人拒绝腺瘤切除术。一年半后随访发现:①血钙仍高,但 $<12\text{mg/dl}$,②尿钙小于 $400\text{mg}/24\text{h}$ 。③无明显骨痛、肌无力和输尿管结石发作。④血肌酐正常。⑤甲状旁腺显像示腺瘤大小与一年半前相似。以上指标允许非手术治疗。

2 讨论

2.1 PHPT早期漏诊、至晚期确诊的严重危害

在于^[4]:①肾结石或肾钙化和继发感染可致尿毒症。PHPT本身引起近曲肾小管酸中毒。病例2确诊PHPT时血肌酐高达4.1mg/dl,而7年前发现肾结石时本来应该发现肾石病因PHPT。②各型骨损害引起骨痛,如病例1、3、4。卧床休息亦可骨痛。PHPT典型骨病变为纤维囊性骨炎(OFC)。体积大、伴出血的OFC叫棕色瘤。肉眼棕色源于变性血红素和含铁血黄素,镜下为出血、修复性肉芽、血管和纤维以及许多破骨细胞等,取代了正常骨组织和骨髓组织。脊椎骨的棕色瘤可压迫脊髓引起截瘫,见于病例4。③严重高血钙呈急性进展者为高血钙甲状旁腺危象,可因意识障碍及尿毒症等而死亡。可有心电图I度A—VB和QT间期缩短,也可心律失常及心力衰竭。血钙可大于14mg/dl。病例3入院时反复血钙>16mg/dl,意识和肾功能正常,原因为慢性过程,患者多有适应。高血钙危象所致厌食、恶心,以及渗透性利尿和抑制ADH作用所致多尿等,引起脱水,此时血钙进一步升高。须静滴NS,给予速尿静注以增加钙排洩。应予降钙素或二磷酸盐来抑制骨钙吸收入血。

2.2 PHPT的早期诊断:PHPT就诊时可以为骨损害型、肾结石型、骨肾兼损型、高血钙的非特异表现,以及无症状性PHPT。以上各型均服从下述诊断公式^[4]:高血钙、低血磷和血PTH升高由同一血标本证实者,可诊断PHPT。继发性甲旁亢(SHPT)者血钙不会升高(血钙正常低限或降低),病因影响血磷(肾功不全者血磷升高,软骨病者血磷降低),SHPT的血PTH多为轻中度升高,可与PHPT患者血PTH的升高谱呈部分重叠。

2.2.1 对PHPT必备诊断条件的高血钙的研讨:①PHPT常呈间歇性高血钙,故应多次检测。②总血钙值应经血白蛋白矫正:每降低1.0g/dl白蛋白,血总钙测定值加1.0mg/dl才代表血钙真值。③血钙减低疾病(骨软化、肾功不全等)与PHPT并存时,PHPT原有的高血钙则转变为血钙正常高限。④PHPT原有的高

血钙转化为正常高限血钙的其他原因尚有:甲旁腺腺瘤坏死,长期严重骨病致使骨的钙库枯竭。⑤检测血游离钙比总钙更为敏感与可靠。

2.2.2 对PHPT必备诊断条件的血PTH升高的研讨:①PTH放免测定法中,1~84氨基酸完整PTH测定法特异性最佳,可避免恶性肿瘤分泌的PTH类似物的干扰。羧基端PTH并无PTH活性,经肾排出,肾衰时血浓度升高。②继发性甲旁亢由骨软化或肾功不全引起,血PTH升高值可与PHPT的PTH轻中度升高值重叠而混淆,须留心鉴别诊断,以防对非腺瘤型SHPT患者作甲状旁腺切除术。

2.2.3 两大类高血钙的鉴别诊断:①PHPT的高血钙的病因是血PTH升高,二者同时出现。②多发性骨髓瘤、骨转移癌和各种肉芽肿病(肉芽肿内的巨噬细胞无节制地形成1,25(OH)₂D)引起的高血钙,经负反馈作用于正常的甲状旁腺,表现为血PTH降低或正常。

2.2.4 无症状性原发性甲旁亢:它的检出乃由于当代医学把血钙、磷测定纳入血生化的常规检测后,所发现的高血钙一律检测血PTH。高血钙伴血PTH增高则诊断PHPT。无症状的PHPT宜在内科随访,只在符合以下条件时才切除甲状旁腺病变^[5]:①血钙>12mg/dl,②尿钙>400mg/24h,③出现任一明显临床表现:肾结石,纤维囊性骨炎,典型神经肌肉病变。④皮质骨的骨密度明显减低。⑤肌酐清除率减低而无PHPT以外的其他原因。⑥年龄<50岁。

参考文献

- 1 Murdy GR, Cove DH, Fiskin R. Primary hyperparathyroidism; changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet*, 1980; 1317-20.
- 2 Spiegel AM. The parathyroid gland, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: *Cecil Textbook of Medicine*. 20th edition. Philadelphia, WB Saunders, 1996. 1369-71.
- 3 Lee YL and Yip MH. The osteoporotic spine. *Clinical Orthopaedic Related Research*, 1996, 323: 91-97.
- 4 金世鑫, 沈志卫. 甲状旁腺功能亢进性骨质疏松. 见: 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998.
- 5 Silverberg BJ, Garterberg F, Jacobs TP, et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clinical Endocrinol Metabol*, 1995, 80: 723-29.