



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.020

## · 病例报告 ·

## 以反复双下肢近端疼痛为主要症状的正常甲状旁腺激素型原发性甲状旁腺功能亢进症一例

骆宴施 温洪华 郭茂君 祝群

[关键词] 原发性甲状旁腺功能亢进症; 正常甲状旁腺激素; 血氯/磷比值

[中图分类号] R582 [文献标识码] B

患者,女,53岁,因“反复双下肢近端疼痛半年”于2021年8月14日收入我院。半年前无明显诱因出现双下肢近端疼痛,2021年3月5日于外院查电解质正常;腰椎MRI结果示腰3~4、4~5及腰5~骶1椎间盘突出,诊断为腰椎间盘突出,予对症处理无明显好转,遂于2021年8月14日于我院就诊。既往有慢性胃溃疡病史,否认糖尿病、高血压病、肾结石、家族性原发性甲状旁腺功能亢进症等病史,无服用影响钙磷代谢药物史。体格检查:生命体征平稳,心、肺、腹部均未见明显异常。入院后检查结果示甲状旁腺激素(PTH)、血磷、血氯在正常范围,血钙在正常上限和轻度增高间波动(表1),24h尿钙11.12mmol(2.50~7.50mmol,括号内为正常参考值范围,以下相同),24h尿磷正常。肝肾功能、血碱性磷酸酶及血清白蛋白均正常。住院期间监测血压:收缩压界于127~135mmHg,舒张压界于82~85mmHg。甲状旁腺超声检查结果示左侧甲状旁腺区实质性包块(低回声团,大小1.45×0.48cm)。甲状旁腺动态显像(<sup>99m</sup>Tc-MIBI)检查示甲状腺左叶下级部分放射性核素异常浓聚灶,考虑功能亢进甲状旁腺组织显影可能。骨密度检查示骨密度及骨质正常。全腹部CT检查示未发现肾结石证据及肾上腺异常。2021年8月24日行腔镜下左上甲状旁腺切除术,术中见甲状腺左叶后方一大约1.5cm×0.6cm甲状旁腺,质地中等,周围未见肿大淋巴结。术后病理检查示:左侧甲状旁腺结节性增生,周围见少许甲状腺组织(图1)。结合其高血钙、24h尿钙增高、血氯/磷比值>33(见表1)、<sup>99m</sup>Tc-MIBI显像检查及病理检查结果,明确诊断为正常PTH型原发性甲状旁腺功能亢进症(NH<sub>p</sub>PHPT)。患者术后1个月门诊随访,双下肢近端疼痛症状消失,复查PTH、血钙、血磷结果均在正常范围。

## 讨 论

原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)典型特征为高血钙、高PTH水平<sup>[1]</sup>;而NH<sub>p</sub>PHPT的特征是血钙水平升高、PTH水平正常,是PHPT中的特殊类型。目前PHPT主要分为4类:(1)经典型PHPT:血清钙和PTH水平升高,临床症状较为典型,包括中枢神经系统改变(认知、情绪异常等)、骨骼关节疼痛、骨折、多饮多尿、反复泌尿系统结石、易疲劳、乏力等,部分可反复出现

表1 手术前后患者部分实验室检查结果

时间	PTH (pg/ml)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	血氯 (mmol/L)	血氯/磷 比值
2021年3月5日 <sup>a</sup>	-	2.56	0.93	106.5	36.98
2021年8月14日	79.3	2.62	0.91	103.6	36.76
2021年8月17日	78.7	2.46	0.88	108.2	39.70
2021年8月22日	75.9	2.58	0.94	108.1	37.13
术后1天	12.3	2.28	0.97	103.9	34.59
术后2天	33.5	2.14	1.10	106.2	31.17
术后1个月	44.2	2.32	1.22	105.4	27.90

注:<sup>a</sup>为外院检查结果;外院电解质正常范围:血钙2.0~2.7mmol/L、血磷0.81~1.55mmol/L、血氯98.0~108.0mmol/L;本院PTH及电解质正常范围:PTH12.0~88.0pg/ml、血钙2.11~2.52mmol/L、血磷0.85~1.51mmol/L、血氯99.0~110.0mmol/L;计算血氯/磷比值时血氯单位取mmol/L、血磷单位取mg/dl,血氯/磷比值<33时可排除PHPT

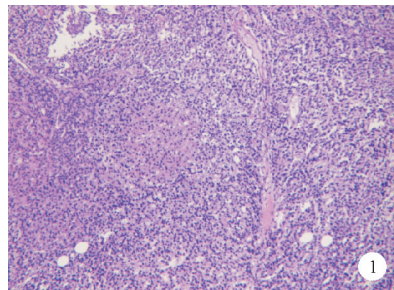


图1 患者术后甲状旁腺组织病理检查结果

消化道溃疡、胰腺炎等<sup>[2]</sup>。(2)无症状型PHPT:PTH升高,血钙轻微升高,往往无明显症状和体征<sup>[2]</sup>。(3)正常血钙PHPT:PTH升高,而经血清白蛋白校正后的血清钙、电离钙水平均正常,无继发性甲状旁腺功能亢进症的依据<sup>[2]</sup>。(4)NH<sub>p</sub>PHPT:由Hollenberg和Arnold<sup>[3]</sup>首先报道,被认为是PHPT的变异型<sup>[4]</sup>,表现为血钙升高、PTH正常,多有与高钙血症和PTH过多相关的经典症状和体征。

目前NH<sub>p</sub>PHPT在PHPT中的占比尚不明确,多数文献报道为3.0%~10.5%<sup>[5]</sup>,但也有文献报道其比例高达22.5%<sup>[4]</sup>。与PTH增高的PHPT相比,NH<sub>p</sub>PHPT出现症状的比例更高,这可能与延误诊断有关<sup>[4]</sup>。NH<sub>p</sub>PHPT的病理类型以单腺体腺瘤为主,甲状旁腺增生次之,腺癌少见<sup>[6]</sup>。NH<sub>p</sub>PHPT和经典型PHPT虽在主观症状、骨骼健康状况、并发症发生率、手术治愈率上无

明显差异<sup>[6]</sup>,但两者在以下方面有所不同:(1)NHpHPT 患者平均年龄较经典型 PHPT 患者小约 10 岁,绝经前女性比例增加<sup>[5]</sup>。(2)NHpHPT 术前血钙及 PTH 水平显著低于经典型 PHPT<sup>[4,7]</sup>,其血钙水平多在正常上限和轻度增高之间波动,而 PTH 水平多在正常高值。(3)两者肾功能无明显差异,但肾结石在 NHpHPT 中更常见<sup>[4,7-8]</sup>。(4)NHpHPT 的甲状腺腺瘤体积明显小于经典型 PHPT,前者腺体重量往往更轻<sup>[4,8-9]</sup>。(5)NHpHPT 的甲状腺增生发病率较高,多腺体病变更常见<sup>[4,8]</sup>。(6)NHpHPT 的定位诊断检查(<sup>99m</sup>Tc-MIBI)敏感度较低<sup>[4,8-9]</sup>。

本例患者以双下肢近端疼痛不适为主要临床表现,与经典型 PHPT 相比,其临床症状程度较轻,需与多发内分泌肿瘤 2A (MEN2A) 相鉴别。MEN 为家族性 PHPT 最常见的类型, MEN2A 中约 20% ~ 30% 并发 PHPT。本例患者无面部潮红、心悸等类癌综合征表现,住院期间血压正常,完善腹部 CT 检查示肾上腺未见明显异常,排除 MEN2。本例患者术前共检测电解质 4 次(外院 1 次、本院 3 次),结果显示血钙 2 次正常,2 次轻度增高,血磷均正常。查 PTH 3 次均正常,<sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像检查示甲状腺左叶下级部分放射性核素异常浓聚灶,手术病理检查示甲状腺腺体增生,符合 NHpHPT 诊断。患者术后双下肢近端疼痛症状缓解,考虑 PHPT 累及骨骼和神经肌肉系统导致。PTH 过多加速骨吸收和骨破坏,早期可出现骨痛。高钙血症累及神经肌肉系统时,易出现以四肢近端为主的四肢疲劳、肌无力,部分表现为肌肉疼痛。本例患者术后 1 个月随访,PTH 及血钙显著低于术前,双下肢疼痛缓解,手术治疗有效。对于血钙反复轻度增高或在正常高值,同时 PTH 水平正常患者需考虑 NHpHPT 的可能性。

NHpHPT 中 PTH 正常的机制尚不清楚,可能由以下原因引起<sup>[3,10-11]</sup>:(1)甲状腺腺体波动性分泌 PTH:可能与腺瘤较小、增生不明显及多腺体病变发生率较高有关。(2)PTH 是由 84 个氨基酸构成的多肽激素,其 N-端 34 个氨基酸片段集中 PTH 的全部生物活性,NHpHPT 患者可能存在除 N-端以外具有生物活性的 PTH 片段,而目前临床上最常使用的 PTH 测定方法(第二代完整 PTH 检测方法)不能检测出这些片段。(3)存在其他高钙血症的介质,如 PTH 相关蛋白(PTHrP)。PTHrP 的 N-端含 PTH 同源序列,主要来源于恶性肿瘤,可通过骨吸收和肾脏重吸收钙引起高钙血症。本例患者手术病理检查示甲状腺腺体增生,且术后症状消失、PTH 及血钙水平较术前明显下降,符合第一种原因导致的 NHpHPT。

对于临床诊断方面,血氯/磷比值在 NHpHPT 诊断中具有较高价值。血氯/磷比值与 PHPT 有明显的相关性,是 PHPT 的独立危险因素,当患者血氯/磷比值 > 33 时提示为 PHPT;当血氯/磷比值 < 33 时 PHPT 可被排除,具有较好的诊断价值<sup>[12]</sup>。Palmer 等<sup>[13]</sup>最先提出血氯/磷比值作为 PHPT 的筛查指标,发现 PHPT 的血氯/磷比值为 31.8 ~ 80.0,而 96% 患者在 33 以上;除 PHPT 外,其他高钙血症患者的血氯/磷比值为 17.1 ~ 32.3,92% 患者 < 30。国内有研究发现,当血氯/磷比值的阈值设定为 32.4 时,PHPT 诊断的敏感度为 95.5%、特异度为 91.5%<sup>[14]</sup>。

本例患者血钙在正常范围上限或轻度增高之间波动、PTH 及血磷正常,应用传统 PHPT 诊断方法无法及时发现,我们计算血氯/磷比值后发现每次测定均超过 33,提示血氯/磷比值对于 NHpHPT 诊断具有重要价值。

临床工作中对于有相关临床表现、PTH 正常(特别是在正常高值范围)的轻度高钙血症患者,要注意排除 NHpHPT。对于 NHpHPT 诊断,除相关病史、临床表现外,一方面需要多次检测电解质及 PTH,必要时行相关 B 超检查、核素扫描及穿刺检查;另一方面血氯/磷比值是诊断 NHpHPT 的一种可靠且简便的指标,其敏感度和特异度均优于单独使用血钙或 PTH,有利于提高 NHpHPT 的检出率及降低误诊率和漏诊率。

## 参 考 文 献

- [1] 董文静,颜世举,胡佳,等.原发性甲状旁腺功能亢进症致高钙血症静脉注射双膦酸盐治疗后低钙血症相关因素分析[J].临床内科杂志,2023,40(9):613-617.
- [2] 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.原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2014,7(3):187-198.
- [3] Hollenberg AN, Arnold A. Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism [J]. Am J Med, 1991, 91(5):547-548.
- [4] Applewhite MK, White MG, Tseng J, et al. Normohormonal primary hyperparathyroidism is a distinct form of primary hyperparathyroidism [J]. Surgery, 2017, 161(1):62-69.
- [5] Medas F, Erdas E, Loi G, et al. Intraoperative parathyroid hormone (PTH) testing in patients with primary hyperparathyroidism and PTH levels in the normal range [J]. BMC Surg, 2019, 18(Suppl 1):124.
- [6] Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D. Classic Primary Hyperparathyroidism Versus Normocalcemic and Normohormonal Variants: Do They Really Differ? [J]. World J Surg, 2018, 42(4):992-997.
- [7] Holloway BR, Spencer HJ 3rd, Stack BC Jr. Normocalcemic and Normohormonal Primary Hyperparathyroidism: Laboratory Values and End-Organ Effects [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 165(3):387-397.
- [8] Schneider DF, Burke JF, Ojomo KA, et al. Multigland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(13):4205-4211.
- [9] Amin AL, Wang TS, Wade TJ, et al. Normal PTH levels in primary hyperparathyroidism: still the same disease? [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(12):3437-3442.
- [10] Pang C, Fan Y, Zhang H, et al. Case report: incidental parathyroid adenoma in a Chinese diabetic patient with hypercalcemia and normal parathyroid hormone levels [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(28):e11333.
- [11] Bhadada SK, Cardenas M, Bhansali A, et al. Very low or undetectable intact parathyroid hormone levels in patients with surgically verified parathyroid adenomas [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69(3):382-385.
- [12] Wang Q, Li X, Chen H, et al. The chloride/phosphate ratio combined with alkaline phosphatase as a valuable predictive marker for primary hyperparathyroidism in Chinese individuals [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4868.
- [13] Palmer FJ, Nelson JC, Bacchus H. The chloride-phosphate ratio in hypercalcemia [J]. Ann Intern Med, 1974, 80(2):200-204.
- [14] Yin M, Liu Q, Wang Q, et al. Diagnostic performance of the calcium/phosphate ratio for primary hyperparathyroidism in southwest China [J]. Endocr Connect, 2021, 10(11):1387-1392.

(收稿日期:2022-05-17)

(本文编辑:高婷)