



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.023

## • 病例报告 •

# 假性甲状旁腺功能减退症 I a 型合并甲状腺功能亢进症一例

祝璇 樊嘉宝 吴天琪 王敏 晏益民

[关键词] 假性甲状旁腺功能减退症 I a 型; 甲状腺功能亢进症; GNAS 基因

[中图分类号] R582+.2

[文献标识码] B

患者,男,22岁,因“反复四肢搐搦9年”于2018年8月13日收入我院。患者于2009年无诱因开始出现四肢搐搦,每次发作时呈癫痫样表现,伴双手手指呈鸡爪样强直屈曲,无口吐白沫。9年来上述症状反复发作,每月发作1~2次,2015年曾于外院就诊,诊断为“低钙血症”,予以钙尔奇、阿伐骨化醇对症治疗,服药期间抽搐症状仍间断发作,为求进一步诊治遂来我院就诊。患者既往否认特殊病史。体格检查:T 36.7℃,P 82次/分,R 18次/分,Bp 118/76 mmHg,身高 1.62 m,体重 60 kg, BMI 22.80 kg/m<sup>2</sup>,颜面无浮肿,颈软,未触及甲状腺肿大、身材矮小、脸圆、脖子短及短指短趾畸形。实验室检查结果:血常规、尿常规及便常规均未见明显异常。生化检查:前白蛋白 86.8 mg/L (200.0~400.0 mg/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),白蛋白 38.3 g/L (40.0~50.0 g/L),胆碱酯酶 4 877 U/L (5 000~12 000 U/L),γ-谷氨酰基转移酶 6 U/L (10~60 U/L),总胆固醇 2.17 mmol/L。电解质:钾 3.40 mmol/L,钙 1.74 mmol/L,磷 1.67 mmol/L,24 h 尿钙 0.896 mmol/L (2.700~7.500 mmol/L),氯、钠、镁均正常。甲状腺功能:促甲状腺素(TSH) <0.005 μIU/ml (0.270~4.200 μIU/ml),游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>) >100.00 pmol/L (12.00~22.00 pmol/L),游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>) 33.69 pmol/L (3.10~6.80 pmol/L);甲状旁腺激素(PTH) 176.00 pg/ml (12.00~88.00 pg/ml)。甲状腺疾病抗体检测:甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 204.30 U/ml (0~34.00 U/ml),甲状腺球蛋白抗体(TGAb) 736.80 U/ml (0~115.00 U/ml),促甲状腺素受体抗体(TRAb) 39.60 IU/ml (0~4.00 U/ml)。血浆皮质醇测定:皮质醇(8am) 4.01 μg/dl (6.20~19.40 μg/dl),皮质醇

(2pm,4pm)及促肾上腺皮质激素 13.00 pg/ml 均正常。骨标志物:总骨 1 型前胶原 N-端肽(TP1NP) 103.50 ng/ml (9.06~76.24 ng/ml),β-胶原降解产物(β-CrossL) 1.15 ng/ml (0~0.78 ng/ml),N-端骨钙素、25-羟维生素 D 均正常。胸部 CT 示双肺未见明显实质性病变。心脏彩超示心脏各房室大小及瓣膜活动均未见明显异常。肝胆脾胰双肾输尿管门静脉彩超示肝内胆管管壁回声增强,脾脏形态饱满。甲状腺+颈部淋巴结彩超示甲状腺腺体回声不均匀。双手及双足正位 CT 检查结果:左手第 1 掌骨、第 5 近节指骨基底部及双足第 1 远节趾骨基底部骨性突起(图 1)。颅脑 CT 平扫结果:双侧大脑皮层下及基底节区多发对称性钙化(图 2)。基因检测结果:患者 GNAS 基因测序示 chr20:57478756 存在 c.351dupC 的杂合突变,导致氨基酸改变 p.Val118fs(移码突变);母亲不携带此突变基因(图 3)。最终诊断为:1.假性甲状旁腺功能减退症(PHP) I a 型;2.甲状腺功能亢进症(简称甲亢)。完善检查后给予阿法骨化醇软胶囊 5 μg 每日 1 次、碳酸钙 D<sub>3</sub>咀嚼片(每片含 500 mg 钙+35 μg 维生素 D) 1 片每日 1 次、甲巯咪唑片 10 mg 每日 1 次口服治疗。症状好转后患者于 2018 年 8 月 26 日出院,出院 1 个月随访患者症状好转,但血钙水平仍然偏低。出院 3 个月随访患者得知甲巯咪唑的口服剂量已减至 5mg 每日 1 次。

## 讨论

假性甲状旁腺功能减退症(PHP)是一种以低钙血症、高磷血症和代偿性 PTH 升高为特征的遗传性甲状旁腺疾病,PHP 患者典型症状有脸圆、颈短、身材矮小、智力发育障碍(MR)、可见掌骨(跖骨)缩短,第 4 及第 5 指/趾最为常见。PHP 可分为 I 型

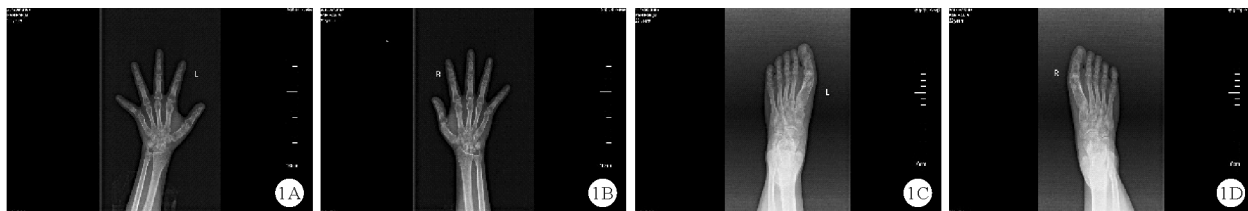


图 1 2018 年 8 月 13 日患者双手及双足 CT 检查结果(A:左手;B:右手;C:左脚;D:右脚)

基金项目:湖北省卫生健康委联合基金青年人才项目(WJ2019H170);湖北省卫生厅科研课题资助项目(JX5C24);孝感市自然科学计划项目(XGKJ2020010033)

作者单位:430071 武汉,武汉科技大学医学院(祝璇、樊嘉宝、吴天琪、王敏);孝感市中心医院内分泌科(晏益民)

通讯作者:晏益民,E-mail:yanyimin180@163.com

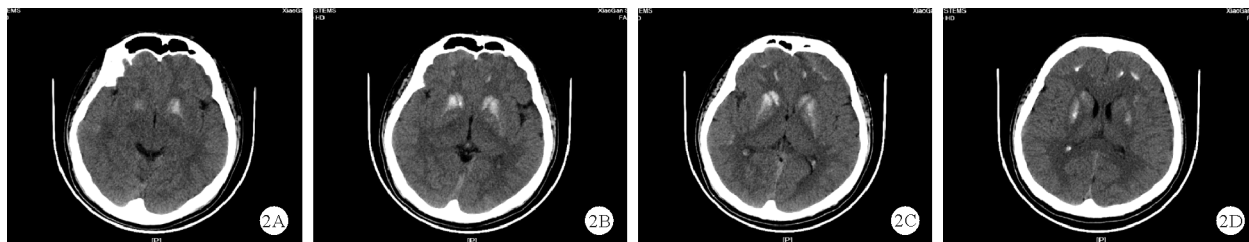


图2 2018 年 8 月 13 日患者颅脑 CT 平扫结果(A:皮层下白质钙化;B~C:双侧基底节区钙化;D:丘脑及中脑上部钙化)

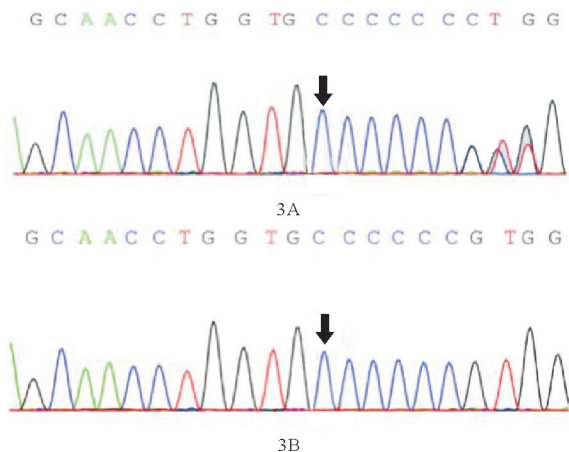


图3 2018 年 9 月 21 日 GNAS 基因测序结果(A:患者 c.351 dupC 杂合突变;B:患者母亲无突变;如箭头所示)

和Ⅱ型,PHPⅠ型又可分为Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc三个亚型<sup>[1]</sup>,PHPⅠa为常染色体显性遗传,其发病与GNAS1的母源等位基因突变有关,其可导致刺激性G蛋白亚基(Gsα)活性下降。Ⅰa型具有典型的Albright遗传性骨营养不良(AHO)体征及其他肽类激素抵抗<sup>[2]</sup>。本例患者具备PHPⅠa型的典型表现,患者因四肢搐搦,呈癫痫样发作来院就诊,体征呈AHO畸形,实验室检查示低钙血症、高磷血症、血清PTH升高,X线片示双手(足)掌(跖)骨短,头颅CT示颅内多发钙化,且基因测序发现GNAS基因存在致病突变,根据患者临床表现及基因测序结果诊断为PHPⅠa型。此外临床还有Ⅰb型报道,一般PHPⅠa型患者无甲状腺肿大且抗甲状腺抗体为阴性<sup>[3]</sup>,但本例患者同时伴有血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平升高而TSH水平降低,TPOAb、TGAb、TRAb水平平均升高,故考虑合并甲亢。

PHPⅠa型发病是由于GNAS1的母源等位基因突变引起Gsα功能性失活导致。Gsα为cAMP/pKa信号通路传导的关键调节因子<sup>[4]</sup>,在大多数组织中Gs基因为双等位表达,而在近端肾小管、甲状腺、垂体等组织中,Gs主要来自母系等位基因,父系等位基因通过未知机制被沉默<sup>[5]</sup>。母系遗传突变将导致Gsα蛋白水平大幅度降低,所有G蛋白耦联的激素受体均可能出现激素异常,即造成多种激素[如TSH、黄体生成素(LH)和生长激素释放激素(GHRH)]抵抗<sup>[6]</sup>。除甲状旁腺素外,以促甲状腺素的抵抗最为常见,由于对TSH抵抗,导致TSH代偿性增高,患者甲状腺激素水平正常或偏低,即存在甲状腺功能减退可能。据报道,70%PHPⅠa型患者伴有亚临床甲状腺功能减退症(TSH升高伴FT<sub>4</sub>正常)<sup>[7]</sup>。与大多数PHPⅠa型患者不同的是,本例患者合并甲亢,而目前国内外相关报道较少,其发

病机制尚不明确。关于患者合并甲亢的发病机制目前考虑存在两种可能:其一为患者的TRAb直接与TSH受体结合,对甲状腺持续刺激,引起甲状腺激素的过度合成和分泌<sup>[8]</sup>,即甲亢;另一种可能为桥本甲状腺炎的早期临床表现<sup>[9]</sup>,其发病是由于TPOAb、TGAb通过免疫反应破坏甲状腺滤泡细胞,导致甲状腺激素释放入血,引起甲亢的表现。这种甲亢通常为一次性,持续数周至数月<sup>[10]</sup>,待血液中甲状腺激素消耗完全后,逐步转化为正常的甲状腺功能,甚至可出现甲状腺功能减退。

本例报告的目的在于:强调PHPⅠa型患者存在合并甲亢的可能性,临床上遇到PHPⅠa型患者时,还需考虑该种可能,除常规检查外,建议进一步行甲状腺功能检查以便于明确诊断。必要时定期随访,密切观察甲状腺功能变化,动态监测以调整用药。

现有关PHP合并甲亢的患者极为罕见,希望有更多此类患者被报道,以给临床及遗传研究提供更多相关参考资料,提高大家对该病的认识,减少疾病漏诊和误诊率。同时希望有关科研工作者开展此方向研究,明确其发病机制,给临床医生的诊断及治疗提供指导。

## 参 考 文 献

- [1] 假性甲状旁腺功能减退症Ⅰb型一例[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(11): 790-791.
- [2] Munteanu M, Kiewert C, Matar N, et al. Resistance to GHRH but Not to PTH in a 15-Year-Old Boy With Pseudohypoparathyroidism 1A[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(7): 1383-1389.
- [3] Lim KP, Yong SL. Pseudohypoparathyroidism: A case of hypocalcemia and hypothyroidism diagnosed during the postpartum period[J]. Malays Fam Physician, 2019, 14(1): 31-34.
- [4] Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(8): 476-500.
- [5] Tafaj O, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism; one gene, several syndromes[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(4): 347-356.
- [6] Linglart A, Levine MA, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(4): 865-888.
- [7] Kayemba-Kay' SS, Tripon C, Heron A, et al. Pseudohypoparathyroidism Type 1A-Subclinical Hypothyroidism and Rapid Weight Gain as Early Clinical Signs: A Clinical Review of 10 Cases[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(4): 432-438.
- [8] Prasek K, Plazinska MT, Krolicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge[J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2015, 18(2): 110-116.
- [9] Cui Z, Wang Z, Liu X, et al. Establishment of clinical diagnosis model of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 11.
- [10] Shahbaz A, Aziz K, Umair M, et al. Prolonged Duration of Hashitoxicosis in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis: A Case Report and Review of Literature[J]. Cureus, 2018, 10(6): e2804.

(收稿日期:2024-04-27)

(本文编辑:李丹青)