

## 婴儿特发性甲状旁腺功能减退症 30 例临床分析

杨海花 陈永兴 卫海燕

(郑州市儿童医院内分泌遗传代谢科, 河南 郑州 450052)

甲状旁腺功能减退症是由于先天缺陷、自身免疫或其他不明原因引起的甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 减少, 以低钙血症、高磷血症为主要特征的一组临床症候群, 临床表现多样, 易被误诊。国内文献报道, 甲状旁腺功能减退症的误诊率高达 39.4%~83.3%<sup>[1]</sup>。本文对郑州市儿童医院内分泌遗传代谢科 2011 年 1 月至 2014 年 2 月收治的 30 例特发性甲状旁腺功能减退症患儿的临床资料进行回顾性分析, 观察预后, 纠正诊断, 减少误诊。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料收集

选取 2011 年 1 月至 2014 年 2 月在郑州市儿童医院内分泌遗传代谢科诊断并住院治疗的甲状旁腺功能减退症患儿 30 例为研究对象, 其中男 20 例, 女 10 例; 早产儿 6 例, 其中低出生体重儿 2 例; 发病年龄 17 d 至 11 个月, 7 例于新生儿期起病。诊断标准参考文献<sup>[2-3]</sup>, 即具有抽搐、手足搐搦、腓肠肌痉挛等临床表现及特征性生化改变: (1) 血钙下降: 血清总钙 <1.8 mmol/L, 游离钙 <0.9 mmol/L; (2) 血磷升高 >2.45 mmol/L; (3) 碱性磷酸酶正常或降低; (4) 血清 PTH 浓度正常或减低; (5) 排除低蛋白血症和肾功能异常。

#### 1.2 实验室方法

检测所有患儿血清钙、磷、镁及 PTH、降钙素水平, 同时收集患儿血糖、甲状腺功能、肝肾功能、心肌酶、皮质醇等实验室指标检测结果以及心电图、心脏彩超、头颅 CT、脑电图/脑电地形图等检查项目结果。

#### 1.3 治疗方案

均采用维生素 D 或其衍生物、钙剂或联合镁剂联合治疗。低钙惊厥者首先予以 10% 葡萄糖酸钙针稀释后缓慢静脉推注, 每次 1~2 mL/kg, 2~3 次/d; 搐搦严重难以缓解者, 采用持续静脉匀速泵入钙剂: 10% 葡萄糖酸钙 20 mL 稀释于 5% 葡萄糖液 100~200 mL 内, 每小时泵速 <4 mg/kg, 每小时 0.5 mL/kg, 监测血清钙水平, 使之维持在 2.0~2.2 mmol/L (8.0~8.8 mg/dL), 避免发生高钙血症。惊厥仍不能控制者静脉应用 25% 硫酸镁注射液或辅以苯巴比妥、水合氯醛镇静, 惊厥控制后改为钙剂 (或钙剂加镁剂) 口服, 有 23 例单纯使用钙剂, 使用量为元素钙 1.0~1.5 g/d, 有 7 例应用钙镁片, 使用量为 1~9 粒/d; 28 例给予维生素 D 制剂, 应用阿法骨化醇 20 例、骨化三醇 8 例 (起始量均为 0.25 μg/d), 其中应用 α-骨化醇的患儿中有 18 例 1 周后因疗效差均改为骨化三醇治疗 (0.25~0.75 μg/d)。30 例患儿经治疗后血钙回升至 1.49~2.65 mmol/L, 临床症状消失, 住院时间 4~34 d, 平均 13.2 d。

#### 1.4 出院随访

出院后每 3 个月随访 1 次, 随访时间 1 年以上, 随访内容包括身高、体重、症状复发情况; 同时监测钙、磷、碱性磷酸酶、25-OH-D<sub>3</sub>、24 h 尿钙、肾脏彩超、尿常规等, 发病 1 年以上者复查头颅 CT 了解有无基底节钙化, 根据情况调整药量。

### 2 结果

#### 2.1 临床表现

(1) 主要症状: 临床分别以抽搐 (16 例)、

四肢抖动(11例)或异常哭闹(3例)起病,9例起病时伴随咳嗽、发热等呼吸道症状,2例伴随腹泻、呕吐等消化道症状。

(2)体格检查:仅1例有小下颌、小口、耳位低等特殊面容,15例心脏听诊有程度不等的杂音;双肺、肝、脾均无异常。

## 2.2 实验室和影像学检查结果

(1)血清钙、磷、镁及PTH、降钙素检查结果:30例患儿中,血清游离钙 $0.38\sim 0.83\text{ mmol/L}$ (参考值 $1.03\sim 1.35\text{ mmol/L}$ ),血总钙 $0.65\sim 1.62\text{ mmol/L}$ (参考值 $2.1\sim 2.55\text{ mmol/L}$ ),血磷 $1.87\sim 4.19\text{ mmol/L}$ (参考值 $0.81\sim 1.45\text{ mmol/L}$ ),血镁 $0.1\sim 0.9\text{ mmol/L}$ (参考值 $0.7\sim 1.0\text{ mmol/L}$ ),血PTH $0.1\sim 40.6\text{ pg/mL}$ (参考值 $12\sim 88\text{ pg/mL}$ ),血降钙素 $1.67\sim 35\text{ pg/mL}$ (参考值 $0\sim 50\text{ pg/mL}$ ), $25\text{-OH-D}_3$  $20\sim 42\text{ ng/mL}$ (参考值 $30\sim 100\text{ ng/mL}$ )。

(2)其他实验室指标检测结果:30例患儿血糖及甲状腺功能、肝肾功能、皮质醇水平均正常,27例肌酸激酶增高( $380\sim 820\text{ U/L}$ )及磷酸肌酸激酶同工酶增高( $25\sim 78\text{ U/L}$ )。

(3)心电图:30例患儿中,8例正常,5例窦性心动过速,13例出现QT间期延长。

(4)心脏彩超:共15例患儿进行心脏彩超检查,其中8例有卵圆孔未闭,2例有室间隔缺损,2例有房间隔缺损,1例有动脉导管未闭。

(5)头颅CT:共20例患儿行头颅CT检查,其中基底节钙化2例,脑白质密度减低8例。

(6)脑电图+脑电地形图:30例患儿中,正常19例,轻度弥散性异常3例,偶发的尖棘波8例。

## 2.3 随访结果

30例患儿中,7例失访,其余23例生长发育均正常;5例因呼吸道感染后复发再次住院,6例停药(均为早产儿或低出生体重儿),其余12例口服钙元素 $0.3\sim 0.5\text{ g/d}$ 、骨化三醇 $0.25\text{ g/d}$ ,复查血清总钙 $2.25\pm 0.14\text{ mmol/L}$ ,肾脏彩超均无异常,均未发现白内障。

## 3 讨论

甲状旁腺功能减退症是因PTH产生减少而引起的低血钙、高血磷、高尿钙<sup>[4]</sup>。其特征是手足搐搦、

癫痫发作、低钙血症和高磷血症,长期口服钙剂和维生素D制剂可使病情得到控制。常见的病因有甲状旁腺发育不全、甲状旁腺损伤、金属中毒、甲状旁腺浸润性疾病、自身免疫性多腺体疾病、PTH分泌缺陷、PTH分泌的调节异常以及靶组织对PTH生物学作用反应的缺陷等。可分为特发性甲状旁腺功能减退症、继发性甲状旁腺功能减退症、假性甲状旁腺功能减退症、假-假性甲状旁腺功能减退症、假性特发性甲状旁腺功能减退症等。

甲状旁腺功能减退症的临床表现主要与低血钙有关,低血钙时神经肌肉兴奋性增高引起手足抽搐、肢体麻木、肌肉疼痛等,以及头痛、呕吐、癫痫发作、智力减退等精神症状及脑电图异常,但有个体差异,不是血钙达到一定水平就必然有一定的症状发生<sup>[5]</sup>。由于低钙血症对甲状旁腺是强刺激,血钙应与PTH呈明显的负相关<sup>[6]</sup>。当总钙 $\leq 1.88\text{ mmol/L}$ 时,血PTH值应增加5~10倍,所以低钙血症时,PTH在正常范围,仍属甲状旁腺功能减退症<sup>[2]</sup>,因此测定PTH时,应同时测血钙,两者一并分析。

本组病例中有7例于新生儿期起病,新生儿甲状旁腺功能减退症多为暂时性,与甲状旁腺发育不成熟、激素合成酶发育延迟造成PTH合成减少有关,1~8个月后可自愈,但在甲状旁腺功能恢复正常前与永久性甲状旁腺功能减退症难以鉴别,新生儿期甲状旁腺功能减退症多见于母孕期补钙过量、低出生体重儿、早产儿、窒息缺氧、糖尿病母亲婴儿等,本组中有4例早产儿在光疗后出现持续低钙惊厥,与光疗后导致钙沉积于骨,血游离钙降低及甲状旁腺功能不健全有关,甲状旁腺功能减退症低钙惊厥可被光疗诱发,因此对未成熟儿进行光疗时应预防性口服钙剂及维生素D,本组早产儿及低出生体重儿经随访发现,出院后口服钙剂逐渐减量至停用,且复查血钙均正常,因此均为暂时性甲状旁腺功能减退症,但是在临床特征及生化特征上则未见明显区别。

本组中有9例起病时伴随呼吸道症状,2例伴随消化道症状,提示感染可为婴儿特发性甲状旁腺功能减退症的诱因,具体机制尚不清楚。

本组中有27例出现肌酸激酶增高,原因可能与以下因素有关:(1)手足抽搐时全身骨骼肌强烈收缩致骨骼肌细胞受损,致使储存于骨骼肌中

的肌酶进入血液使血清肌酶升高<sup>[7]</sup>；(2) 甲状旁腺功能减退症继发癫痫发作时骨骼肌持续收缩，致过度耗氧和供氧不足，导致心脏、骨骼肌等组织器官病变，引起血清肌酶升高；(3) 低钙血症本身也可导致血清肌酶升高；(4) 低钙引起细胞膜通透性增加，酶从细胞中漏出<sup>[7]</sup>；(5) 血清肌酶浓度与血钙浓度呈负相关<sup>[8]</sup>，在排除心脏和肌肉病变的基础上，随着血钙水平的恢复正常，血清心肌酶水平亦恢复正常。

本组中有 1 例除了甲状旁腺功能减退外，还有小下颌、小口唇，合并先天性心脏病、免疫功能低下，胸片显示未见胸腺影，诊断为 Di George 综合征，即先天性无胸腺或发育不全，属于原发性细胞免疫缺陷病，患儿表现为特殊面容，如眼距增宽、耳廓位置低且有切迹、上唇正中纵沟短、小下颌、鼻裂，常存在大血管异常，如法洛四联征和主动脉弓右位，预后差，该患儿在住院期间被建议行 FISH 确诊，但家长拒绝，出院后失访。

甲状旁腺功能减退症的治疗一般采用维生素 D 或其衍生物和钙剂联合治疗。PTH 能够促进 25 羟维生素 D 转化成 1,25 双羟维生素 D<sub>3</sub>，甲状旁腺功能减退时，肾脏 25 羟维生素 D 转化为 1,25 双羟维生素 D<sub>3</sub> 的作用受损，这是引起低钙血症的原因之一，因此理论上使用活性维生素 D 如 1 $\alpha$  羟维生素 D<sub>3</sub> ( $\alpha$ -骨化醇) 或骨化三醇 (罗钙全) 效果优于维生素 D，而在本组资料中显示骨化三醇疗效安全可靠，由  $\alpha$ -骨化醇改为骨化三醇后，血清钙水平可较快达到正常，Feldman<sup>[9]</sup> 在 2011 年出版的 Vitamin D 一书中指出，骨化三醇口服后，迅速和小肠上的维生素 D 受体结合或被肠吸收，血清峰浓度高，而  $\alpha$ -骨化醇口服吸收后：(1) 在肝脏中进行活化；(2) 对骨组织有额外的活化作用；(3) 会和其他器官的维生素 D 受体结合，这三方面的因素都起到延迟作用，使得血钙水平升高缓慢。甲状旁腺功能减退症在急性低钙时必须静脉补充钙剂，使血钙维持在  $>1.75$  mmol/L，慢性低钙主要采用维生素 D 及其衍生物及钙剂治疗，避免高磷饮食。如果有持续性和顽固性惊厥或肢体抽动，应想到同时存在低镁血症 (血清镁  $<0.7$  mmol/L) 的可能，本组患儿中血清镁波动于  $0.1\sim 0.9$  mmol/L，有 10 例在急性低钙时需静脉应用硫酸镁注射液方可控制住症状，病情稳定期有 7 例应用钙镁片 (1~9 粒/d)，提示低钙血症与低镁血症共存时补充镁

至关重要。Winner 等<sup>[10]</sup>报道，应用合成的 PTH 1-34 组与应用骨化三醇和钙剂组进行 3 年对比，两种治疗方案在血钙、血磷、血镁及 24 h 尿钙排泄方面无差异，但是应用 PTH 1-34 组总体骨密度水平更稳定，提示 PTH 1-34 可能提供一种较优越的替代疗法，但因其昂贵，难以在临床上广泛使用。

定期随访的重点在于血清钙离子水平以及尿钙水平，长时间血钙过高或尿钙过高，可造成肾钙质沉积症，而剂量不足、长期低血钙可以导致白内障和肌肉痉挛等，因此及时调整剂量维持适宜的血钙水平 ( $2.0\sim 2.25$  mmol/L) 至关重要。

综上，甲状旁腺功能减退症临床少见，尤其是婴幼儿多以抽搐或四肢抖动起病，部分儿科临床医生对其缺乏认识，易误诊误治，其疗效差的因素与低镁血症和维生素 D 制剂相关，维生素 D 应以骨化三醇为首选。早产儿或低出生体重儿往往为暂时性发病。定期随访预防并发症至关重要。

#### [参 考 文 献]

- [1] 刘秋华, 黄勤, 黄新, 等. 特发性甲状旁腺功能减退症 13 例误诊及文献复习 [J]. 临床误诊误治, 2007, 20(4): 54-56.
- [2] 颜纯, 王慕狄. 小儿内分泌学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 411-417.
- [3] 熊丰. 甲状旁腺功能减退症 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(11): 815-818.
- [4] Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, targetorgan involvement, treatment, and challenges for future research [J]. JBMR, 2011, 26(10): 2317-2337.
- [5] DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology [M]. 4th ed. Philadelphia: Saunders WB, 2001: 1131-1153.
- [6] 郭世杰, 严超英, 霍淑芳. 新生儿缺血缺氧性脑病甲状旁腺素、降钙素与血钙水平变化的研究 [J]. 新生儿科杂志, 2002, 17(3): 103-105.
- [7] Syriou V, Kolitsa A, Pantazi L, et al. Hypoparathyroidism in a patient presenting with severe myopathy and skin rash. Case report and review of the literature [J]. Hormones (Athens), 2005, 4(3): 161-164.
- [8] Dai CL, Sun ZJ, Zhang X, et al. Elevated muscle enzymes and muscle biopsy in idiopathic hypoparathyroidism patients [J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(3): 286-289.
- [9] Feldman D. Vitamin D [M]. 3rd ed. Waltham: United States Academic Press, 2011: 1381.
- [10] Winner KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium [J]. Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(9): 4214-4220.

(本文编辑: 万静)