

· 论 著 ·

疑难病研究——儿童假性 甲状旁腺功能减退症

梁立阳, 孟哲

(中山大学附属第二医院儿科, 广东 广州 510120)

[摘 要] 目的 假性甲状旁腺功能减退(PHP), 是一种罕见的遗传性甲状旁腺疾病。其临床特点是手足搐搦, 低血钙、高血磷、高甲状旁腺素血症(PTH), 周围靶组织对 PTH 生物活性不敏感, 甲状旁腺可以增生肥大, 常伴先天遗传性骨发育畸形。本病无特效治疗方法, 终生补充钙及维生素 D 制剂是防止急性发作和阻止病情进一步进展的有效方法。并发甲状腺功能减低症(甲低)等内分泌腺功能减退时, 则需终生服用甲状腺素替代治疗。

[中国当代儿科杂志, 2004, 6(5): 397—400]

[关 键 词] 假性甲状旁腺功能减退症; 甲状旁腺功能减退; 甲状腺功能减低

[中图分类号] R581 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008—8830(2004)05—0397—04

A difficult and complicated case study: Pseudohypoparathyroidism in children

Li-Yang LIANG, Zhe MENG. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China (Email: doctorlly@yahoo.com.cn)

Abstract: Pseudohypoparathyroidism is a rare genetic disease. Its features consist of biochemical disturbances — hypocalcemia, hyperphosphoremia and hyperparathyroidism and lack of response to the parathormone of target organs. The patients usually manifest tetany seizures and parathyroid gland hypertrophy accompanied by hereditary osteodystrophy. There is no specific therapy for this disorder. The treatment with calcium and active form of vitamin D is effective for preventing acute attacks and limiting the irreversible changes. Thyroxine substitutive therapy is needed when hypothyroidism occurs with pseudohypoparathyroidism.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(5): 397—400]

Key words: Pseudohypoparathyroidism; Hypoparathyroidism; Hypothyroidism

1 概述

假性甲状旁腺功能减退(pseudohypoparathyroidism, 简称假性甲旁减, PSHP 或 PHP, 或 Seabright-Bantam 综合征)是一种罕见的遗传病, 该病最先由 Abright 报道, 1979 年 Aurbach 统计世界资料约为 100 例, 近年报告略有增多。PHP 由于受累的靶器官不同, 临床表现多种多样, 但其共同特征为: 有甲状旁腺功能减退症的特征(低血钙、高血磷, 尿钙、磷降低, 手足搐搦等); 血清甲状旁腺激素(PTH)高于正常; 靶组织对生物活性 PTH 无反应;

常伴有先天性发育畸形。

1.1 病因

PHP 是一种罕见的遗传性甲状旁腺疾病, 有家族发病倾向, 国内曾有发病的报道^[1,2]。对于其细胞遗传学特征, 早期多认为是 X-连锁显性遗传。近年发现其基因缺陷也可在常染色体上, 故亦可常染色体显性或隐性遗传^[3]。而分子遗传学的研究表明 PHP 可能是一种多基因遗传性疾病, 目前研究提示与 GNAS₁ 基因缺陷相关, 该致病基因定位于 20q13.11(GNAS1 基因突变), 其主要与编码鸟核苷酸结合蛋白(GTP 结合蛋白)的 α 亚基(Gs α)有关, 涉及 GNAS₁ 基因的基因组亲源印迹^[4]。

假性甲旁减患者虽有低血钙、高血磷等 PTH

[收稿日期] 2004—03—12; [修回日期] 2004—07—01
[作者简介] 梁立阳(1970—), 女, 博士, 主治医师。主攻方向: 小儿内分泌。
[通讯作者] 梁立阳, 中山大学附属第二医院儿科, 邮编: 510120。

缺乏的表现,但甲状旁腺结构和功能却正常,其病因是患者周围靶器官抵抗PTH,正常情况下,PTH刺激靶细胞后,受体与Gsa内GDP结合,并使GDP转化为GTP,激活腺苷酸环化酶(AC),生成cAMP,进一步激活蛋白激酶A(PKA),使PTH指令得以表达。对于靶器官抵抗PTH的机理的深入研究表明,缺陷可存在于甲状旁腺受体、Gsa、腺苷酸环化酶或PKA活化障碍,当PTH刺激靶细胞时,其生理效应不能产生,并且由于代偿,甲状旁腺增生肥大,PTH合成与分泌增加^[5,6]。

1.2 PHP的分型

PHP在不同的患者及其亲属中激素受体复合物的异常反应不同,近年来根据发病环节的不同将PHP分为三型,I型PHP,可进一步分为I_a、I_b、I_c三个亚型,II型PHP及假-假性甲旁减(PPHP)。

PHP I_a型在PHP中最常见,又称Albright遗传性骨营养不良症(Albright hereditary osteodystrophy, AHO),除PTH抵抗外,可伴随其他内分泌激素抵抗,原因是GNAS₁母源等位基因突变,造成靶细胞的G蛋白活性降低引起的。一般在2岁后出现症状,10岁较明显。临床特点是低血钙、高血磷,高PTH血症。周围组织对PTH无反应^[7]。可有智力减退并呈特殊体态如身材粗矮、肥胖、圆脸、颈粗短、指(趾)短小畸形,常见第1、4、5掌骨或跖骨缩短(AHO畸形)^[8]。PHPI_b型临床无AHO表型,除PTH抵抗外,无其他内分泌激素异常。其分子病理为GNAS₁基因母源甲基化异常所致。PHPI_c型临床同PHP I_a型,但无GNAS₁基因缺陷,目前其确切机制尚不明。

PHP II型临床无AHO畸形,仅表现PTH抵抗,其分子病理涉及受体信号转递障碍。

PPHP患者临床特征为AHO表型,无内分泌激素异常,分子病理为GNAS₁基因父源等位基因缺陷。

儿童PHP发病率很低,而合并其他内分泌腺功能障碍更少见,以往有报道^[9]认为患者出现的甲状腺功能减低与PHP的发病机理无关,为单独存在的两个疾病,而现已发现G蛋白分布于多种细胞,除了PTH的靶细胞外,还有几种促激素的靶细胞及一些感觉器官的神经细胞,如嗅上皮细胞、味觉细胞等。当GTP结合蛋白的α亚基有缺陷时,其他促激素的靶细胞也可出现抵抗,即在PHP的同时也可伴有TSH升高的甲状腺功能减低或促肾上腺皮质激素(ACTH)升高的肾上腺皮质功能减退,促性腺激素增高的性功能减低及味觉、嗅觉的减退。

因此,甲状腺功能减低可以是I型PHP的组成部分^[10]。而PHP临床上还常有味觉、嗅觉障碍,或合并肾上腺皮质功能减退、尿崩症、糖尿病、性腺发育障碍或不发育。

1.3 诊断与鉴别诊断

PHP特征是骨骼和肾脏靶器官对PTH无反应。因此掌握本病的特征性改变,如AHO畸形,具有甲状旁腺功能减退的生化表现而血浆免疫反应性PTH浓度升高,及脑基底节的钙化斑等,可诊断PHP。有些有家族史,但并非均有先天异常。合并其他内分泌腺功能障碍时,如甲状腺功能改变等,可作出相应诊断。本病应与甲状旁腺功能减退症、维生素D缺乏性低钙血症、癫痫、呆小病、自身免疫性内分泌腺功能减退综合症鉴别。

1.4 治疗与预后

由于本病是遗传病,因此需终生治疗,且无特效治疗方法。终生补充钙及维生素D制剂是防止急性发作和阻止病情进一步进展的有效方法,近年多使用活性维生素D制剂,起效快,效果好。对于本病患者需长期追踪观察,特别是复查血钙磷水平,以血钙控制在正常低限为宜,即可以防止维生素D不足和低钙血症,又可以防止维生素D中毒引起的高钙血症和泌尿系结石。并发甲低等内分泌腺功能减退时,则需终生服用甲状腺素替代治疗,治疗方法同先天性甲低。本症预后一般良好。

2 诊断要点

- ①有甲状腺功能减退症的特征(低血钙、高血磷,尿钙、磷降低,手足抽搐等);
- ②血清PTH高于正常;
- ③靶组织对生物活性PTH无反应;
- ④常伴有先天性发育畸形。

3 病例报告

例1:男,7岁,两周内因劳累或情绪激动后突发四肢抽搐3次,呼之不应,无大小便失禁,数分钟后可自行缓解或予静脉推注葡萄糖酸钙后症状缓解,醒来后间诉有肢端麻木和刺痛感。该患儿自幼肥胖,喜热怕冷,嗜睡,近来生长缓慢,学习成绩下降。无精神创伤及外伤史。足月顺产,父母非近亲结婚,否认家族中有类似病史。母一年前有甲亢病史。体检:身高:110 cm,体重:30 kg,矮胖体型,营养中等,神志清,皮肤粗糙,毛发枯,甲状腺无肿大,四肢无畸形,面神经扣击试验阳性。无神经系统阳性定位体

征。实验室检查:碱性磷酸酶:421 U/L,血钙:1.53 mmol/L,血磷:3.11 mmol/L,血钾、钠、氯均正常,24 小时尿钙:1.68 mmol,24 小时尿磷:13.6 mmol,血清甲状旁腺激素(PTH):153 ng/L(正常 5~25 ng/L),血清总三碘甲状腺氨酸(TT₃):1.13 nmol/L(1.38~3.68 nmol/L),血清总甲状腺素(TT₄):56.3 nmol/L(70~154 nmol/L),血清促甲状腺激素(TSH):9.78 mU/L(0.5~4.8 mU/L),甲状腺球蛋白抗体(TG):8%,甲状腺过氧化物酶抗体(TM):9%,三大常规及肝肾功能检查均无异常。脑电图(EEG):广泛轻度不正常脑电图,CT:双侧基底节区见对称性斑点状高密度影。掌骨及下肢长骨 X 线骨片:骨质密度普遍减低。骨龄(BA):4.5岁,染色体:46XY。

例 2:女,11 岁,8 岁起开始有癫痫样抽搐发作伴腹痛,一直在当地医院按癫痫治疗无效,10 岁后出现四肢麻木,双膝、踝关节痛,负重行走时加重,并开始掉牙,伴智力落后,生长发育迟缓。体检:体型矮小,圆脸,颈短,双手第 4、5 指短,齿钙化欠佳,手足指(趾)短而宽。转入本院后查血钙:1.43 mmol/L,血磷:3.01 mmol/L,24 小时尿钙:1.97 mmol,24 小时尿磷:15.3 mmol,血清 PTH:187 ng/L(正常 5~25 ng/L),血清 TT₃:1.01 mmol/L,TT₄:60.8 mmol/L,TSH:11.23 mmol/L,TG:5%,TM:7%。EEG:广泛轻度不正常脑电图。CT:双侧基底节区对称性斑点状高密度影,双侧顶叶散在钙化斑。掌骨及下肢长骨 X 线骨片:骨质密度普遍减低,双手第 4 掌骨短。染色体:46XX。

2 例患儿均诊断为假性甲状旁腺功能减退伴甲状腺功能减低症,在急性发作时均采取立即静脉注射葡萄糖酸钙,抽搐和痉挛可得到有效控制,非急性发作的治疗则采用高钙低磷饮食,补充钙及活性的维生素 D 制剂,口服氢氧化铝凝胶减少肠道对磷的吸收,并使用优甲乐替代治疗甲低,10 天左右血钙磷即调整至正常水平,分别随访 9 个月和 1 年余,两例患儿抽搐、乏力、肢痛等症状均消失,生长发育有不同程度的追赶,智力亦大有改善。随访过程中无急性发作,无维生素 D 中毒及泌尿系结石等。

4 诊断思维

两例患儿均有以下特点:①学龄期起病;②低钙惊厥史;③低血钙、高血磷;④高甲状旁腺素血症;⑤特殊体形(身材矮小,圆脸、指趾粗短);⑥脑内,特别

是基底核区多发对称钙化。⑦TT₄降低,TSH 升高。

根据上述特点,诊断上须考虑下列疾病:①甲状旁腺功能减退症:患儿有低钙惊厥史,面神经扣击试验阳性,低血钙、高血磷,脑内,特别是基底核区多发对称钙化。符合甲旁减特征,但患儿血清甲状旁腺激素均升高,故可排除。②低钙血症性手足搐搦:维生素 D 缺乏性低钙血症,一般婴儿期多见,伴低血钙、高血磷,但无特殊体形,血清 PTH 升高等特征,可排除;肾性骨病所致低钙血症但因酸血症能维持钙离子接近正常水平,较少自发出现低钙惊厥,且该类患者一般同时伴有氮质血症和酸中毒,无特殊体形和 PTH 改变,可排除;其他如进食含钙食物少等,该两例患者不存在此情况。③癫痫:因患者有惊厥,脑电图异常,容易误诊为癫痫,例 2 即误诊 2 年。癫痫病人没有低血钙、高血磷及缺钙体征,如面神经扣击试验阳性,更没有 AHO 畸形,血清 PTH、TT₄、TSH 改变可以排除此病。④呆小病:因患儿生长迟缓,骨龄发育落后,TT₄降低,TSH 升高,即可诊断为甲状腺功能减低症,但两例患儿同时有四肢抽搐,AHO 畸形,且伴有低血钙、高血磷,高 PTH 血症,故为 PHP 合并甲低。⑤自身免疫性多内分泌腺功能减退综合征:当临床出现甲旁减并伴有其他内分泌腺功能障碍时,须与其鉴别,往往存在多种自身抗体,受累内分泌腺功能减退,而非呈现抵抗状态,且甲状腺受累时多表现为甲状腺功能亢进。本两例患儿自身抗体正常,血清 PTH 增高、TT₄减低、TSH 增高改变可以排除此病。⑥PHP 合并甲状腺功能减低:两例均根据临床有:低钙惊厥史;低血钙、高血磷;高甲状旁腺素血症;特殊体形(身材矮小,圆脸、指趾粗短);脑内,特别是基底核区多发对称钙化。诊断为假性甲状旁腺功能减退,结合甲状腺功能检查提示 TT₄降低,TSH 升高,考虑同时有甲状腺功能受累。根据前述 PHP 分型特点,本文两例临床诊断为 PHP I_a型。

5 评论

假性甲状旁腺功能减退,是一种罕见的遗传性甲状旁腺疾病,而合并其他内分泌腺功能障碍更少见。本文两例均为 PHP 合并甲低,儿科临床极易误诊为维生素 D 缺乏性低钙血症、癫痫、呆小病等,因此掌握本病的特征性改变,如 AHO 畸形,脑基底节的钙化斑,及血 PTH、TT₄、TSH 的改变等,增强对本病的认识,可提高诊断的准确性,避免延误病情。

[参 考 文 献]

[1] 杜莉,潘社锦,李小苗. 假性甲状旁腺功能减退症并甲状腺功能减低症 1 例 [J]. 陕西医学杂志,2002, 31(12): 1132—1133.

[2] 董培贤,龚福太,申淑珍. 假性甲状旁腺功能减退症(附一例家系报告) [J]. 中华内分泌代谢杂志,2001, 17(1): 123.

[3] 尹淮. 甲状旁腺功能减退症. 见:朱宪彝. 代谢性骨病学 [M]. 第 1 版. 天津:科学技术出版社,1989, 342—355.

[4] 廖二元,邓小戈. 钙受体病与甲状旁腺激素抵抗综合征 [A]. 见:廖二元,超楚生. 内分泌学 [M]. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,2001, 812—816.

[5] Koch T, Lehnhardt E, Bottinger H, Pfeuffer T, Palm D, Fischer B, et al. Sensorineural hearing loss owing to deficient G1 proteins in patients with pseudohypoparathyroidism: results of a multicentre study. Eur J Clin Invest, 1990, 20(4): 416—421.

[6] Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism [A]. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology [M]. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998, 1135.

[7] Ahmed SF, Dixon PH, Bonthron DT, Stirling HF, Barr DG, Kelnar CJ, et al. GNAS1 mutational analysis in pseudohypoparathyroidism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 49(4): 525—531.

[8] Levine MA. Pseudohypoparathyroidism [A]. In Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of Bone Biology[M]. 1st ed. San Diego: Academic Press, 1996, 853.

[9] Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(21): 8287—8290.

[10] Levine MA. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back [J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(8): 1255—1260.

(本文编辑:钟乐)

• 书评 •

推荐一本好书——《发育行为儿科学》

南京医科大学 陈荣华

近年来,随着医学模式从生物医学向“生物-心理-社会”三维医学的转变,儿科医学的研究宗旨有了全新的变化。儿科学中出现了许多新的疾病,而这些疾病大多属于儿童发育与行为的范畴,颇令儿科医生困惑。《发育行为儿科学》正是在这种形势下及时问世的,它是我国第一部发育和行为专业的专著,实乃我国儿科学的一大发展,可喜可贺。

该书从人类行为的生物学基础开始,详细描述了儿童发育和行为的一般进程,使儿科医生首先掌握正常儿童的发育和行为表现,这是识别儿童异常发育和行为的前提。此外,还阐述了影响儿童发育和行为的生物学因素和非生物学因素,为我国提倡优生优育提供了大量可贵的信息,无疑将有利于儿科医生、儿童保健医生和特殊教育工作者在工作中更全面地看待儿童异常发育和行为的前因和后果。此书专章阐述了疾病状态时的儿童行为,把疾病与发育和行为联系起来,这将有助于临床医生避免以单纯生物医学的诊治模式对待患病儿童,避免由于医源性因素对已患病儿童的不良影响,促使儿科临床改善医疗环境,提高医疗服务质量。

该书以相当的篇幅阐述了儿童期发育和行为问题,这些问题在临床上颇为多见,由于这些问题有别于传统儿科学中所提及的疾病,是我国近 20 余年来儿科临床中面临的新问题,故我们又把它称为“新的疾病”。该书立足于儿童的发育和行为的基本观点,强调儿童行为偏离是量的变化而非质的改变,即使一些较严重的发育障碍,也注重了儿童所表现的发育和行为特征、干预策略和方法,书中罗列的发育和行为问题均为专业人士关注的焦点,内容新颖,还具有一定的可操作性,对临床医师帮助很大。

作为独立的两个章节,该书分别介绍了发育和行为的评估和干预方法。书中的评估与医学上惯用的诊断明显不同,它注重了多专业的团队协作、专业人员与家庭的沟通,以及对儿童的观察和测试。在评估的基础上,又系统地叙述了发育和行为的干预方法。

全书文字流畅、阐述清晰、内容周全、编排合理,又由国内资深的儿科医师和精神科医师共同撰写,其特色是把儿童发育和行为的理论、临床经验、研究报道、新进展和新技术整合在一起,具有较高的专业学术水平。