

原发性甲状旁腺功能亢进症致高钙危象及术后骨饥饿综合征 1 例*

张梦棣¹ 曾奕斐¹ 王蕾² 孙贻安² 李静蔚²

[摘要] 回顾 1 例原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)所致高钙血症危象患者的诊疗过程以及骨饥饿综合征的预防性治疗。患者,男,32 岁,高钙血症,主要临床表现为食欲不振、恶心、多尿、烦渴、乏力及嗜睡等。甲状旁腺激素和血清钙升高,甲状腺功能正常;甲状腺彩超、颈部 MRI 显示右甲状腺后方占位,放射性核素检查显示右甲状旁腺区显像剂浓度异常;有病理性骨折病史。临床上诊断为 PHPT 继发高钙血症危象。

[关键词] 原发性甲状旁腺功能亢进症;骨饥饿综合征;高钙危象

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.014

[中图分类号] R582.1 **[文献标志码]** D

Hypercalcemia crisis and postoperative hungry bone syndrome caused by primary hyperparathyroidism: a case report

ZHANG Mengdi¹ ZENG Yifei¹ WANG Lei² SUN Yian² LI Jingwei²

(¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250000, China; ²Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: LI Jingwei, E-mail: 71000395@sducm.edu.cn

Abstract To review the diagnosis and treatment of a case of hypercalcemia crisis caused by primary hyperparathyroidism(PHPT) and prophylactic treatment of hungry bone syndrome. In a 32-year-old male with hypercalcemia, the main manifestations were loss of appetite, nausea, polyuria, polydipsia, fatigue, lethargy, etc. parathyroid hormone, serum calcium increased, thyroid function was normal, thyroid color ultrasound and MRI showed space-occupying behind the right thyroid, radionuclide examination showed abnormal imaging agent concentration in the right parathyroid area, there was a history of pathological fracture. Clinically diagnosed as hypercalcemia crisis secondary to PHPT.

Key words primary hyperparathyroidism; hungry bone syndrome; hypercalcemia crisis

原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT),是由甲状旁腺组织原发病变致甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌过多而导致的一组临床症候群,主要对骨骼和肾脏产生影响,手术是 PHPT 的首选治疗方法。高钙血症和骨饥饿综合征(hungry bone syndrome, HBS)是 PHPT 的常见并发症。高钙血症及其所导致的相关改变如骨痛、病理性骨折及急性胰腺炎等常提示 PHPT 的存在,当血钙高于 3.75 mmol/L 时提示高钙危象。HBS 是甲状旁腺病变切除术后的一种常见并发症,轻则麻木、重则抽搐甚至危及生命。由于 PHPT 所致高钙危象及 HBS 均有致死风险,因此必须具有足够的专业水平和诊治经验。PHPT 患者术前血钙过高、发病时

间长及有骨骼受累者,术后发生 HBS 的概率更高,早期术前合理进行预防性处理,可以降低术后 HBS 发生率。现将我科 1 例 PHPT 患者平稳度过高钙危象及 HBS 做一报道,为该病治疗提供更多的临床参考。

1 病例报告

患者,男,32 岁,因“右甲状旁腺肿块 1 月余”被收入山东中医药大学附属医院乳腺甲状腺外科治疗。1 个月前因右锁骨骨折急诊于他院行右锁骨肿瘤刮出植骨内固定术;病理检查:(右锁骨)纤维囊性骨病变,可见出血、陈旧性出血及反应性成骨;MRI 提示甲状腺右侧后方占位,综合考虑是甲状旁腺病变引起的纤维囊性骨病;予以鲑降钙素注射液治疗 1 d,复查血钙 2.79 mmol/L。术后 1 个月复查彩超:甲状腺未见异常,右侧甲状旁腺区低回声包块;PTH:562.4 pg/mL(正常范围:15~65 pg/mL),钙:3.78 mmol/L(正常范围:2.2~2.7 mmol/L),甲状腺功能正常。患者经他院治疗

*基金项目:山东省医药卫生科技发展计划面上项目(No: 202016001022)

¹山东中医药大学(济南,250000)

²山东中医药大学附属医院乳腺甲状腺外科

通信作者:李静蔚, E-mail:71000395@sducm.edu.cn

引用本文:张梦棣,曾奕斐,王蕾,等. 原发性甲状旁腺功能亢进症致高钙危象及术后骨饥饿综合征 1 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(5):389-392. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.014.

之后于 2021 年 3 月 27 日转入我院。入院检查：PTH:699 pg/mL(正常范围:15~65 pg/L)，钙:3.56 mmol/L(正常范围:2.11~2.52 mmol/L)，血清碱性磷酸酶:300 U/L(正常范围:40~125 U/L)。甲状腺彩超:右侧甲状旁腺区低回声包块;放射性核素检查:考虑为甲状旁腺增生或腺瘤(图 1);腹部彩超:双肾结石,前列腺钙化灶;骨密度:骨质疏松。临床表现为食欲不振、恶心欲呕,多尿、多饮,乏力及精神不振。结合病理性骨折病史,考虑为 PHPT 原因待查、高钙血症及骨质疏松。

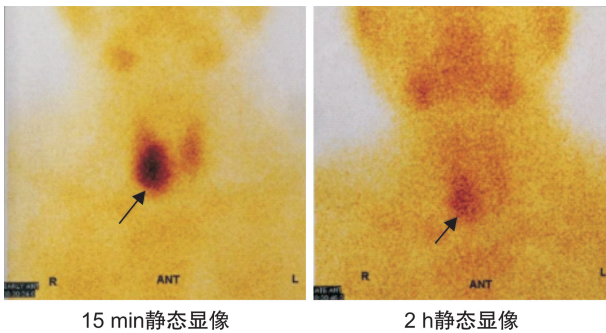


图 1 放射性核素检查

患者血清钙降至正常范围后进行甲状旁腺病变切除,术后视血清钙水平及临床表现进行补钙。术前予以鲑降钙素注射液静脉滴注 3 d(50 IU×2 支+0.9%生理盐水 250 mL×1 瓶,缓慢静滴,维持 4 h,2 次/d)。应用 1 d 后血钙为 3.56 mmol/L;2 d 后血钙为 3.40 mmol/L;3 d 后血钙为 2.55 mmol/L。患者经治疗后上述症状明显减轻,血清钙水平正常后行右侧甲状旁腺腺瘤切除术,术中切除右下甲状旁腺及病变组织,并探查余旁腺未见明显异常。术中监测,切开皮肤前 PTH:1 815 pg/mL,钙:2.37 mmol/L;断扎甲状腺下动脉(旁腺滋养血管)前 PTH:139 pg/mL,钙:2.34 mmol/L;旁腺腺瘤切除 1 h 后的 PTH 为 44.8 pg/mL,钙:2.49 mmol/L。术后病理诊断为右侧甲状旁腺腺瘤(图 2),瘤体面积为 3.0 cm×2.5 cm。

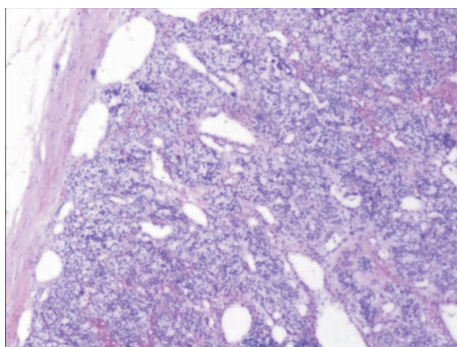


图 2 常规病理结果

术后予以葡萄糖酸钙注射液静脉滴注补钙;口服骨化醇、乳酸钙颗粒治疗,补钙总量约为 0.2 g。术后第 3 天患者出现右侧面部及上肢轻微麻木,可耐受,调整静滴补钙为静脉泵钙,日静脉补钙总量不变,最高为 6 g。停止静脉滴注补钙见患者无麻木、抽搐等症状及其他不适,术后 19 d 病情平稳后出院。血钙、PTH 及术后静脉补钙量变化见图 3~5。

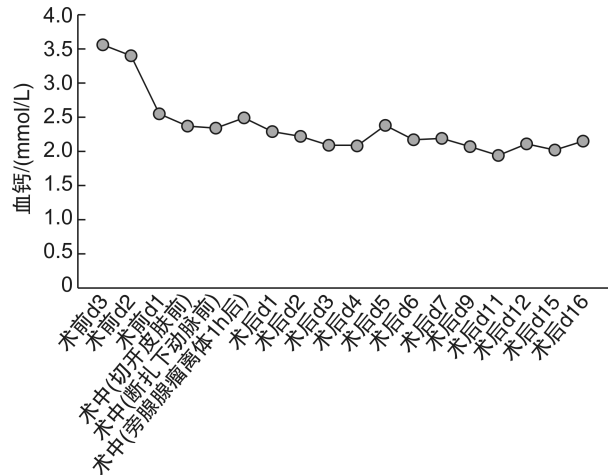


图 3 血钙变化曲线图

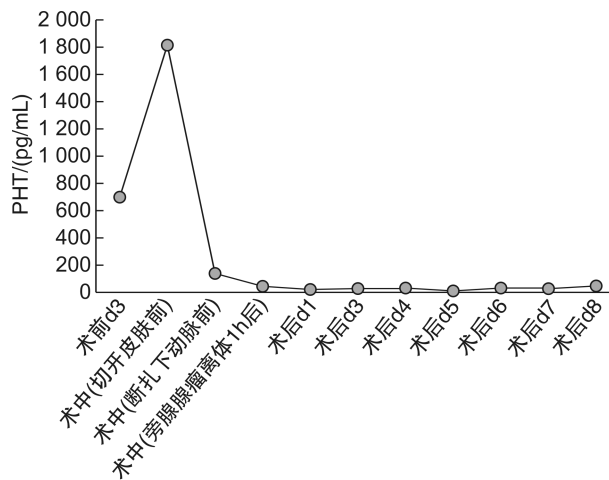


图 4 PTH 变化曲线图

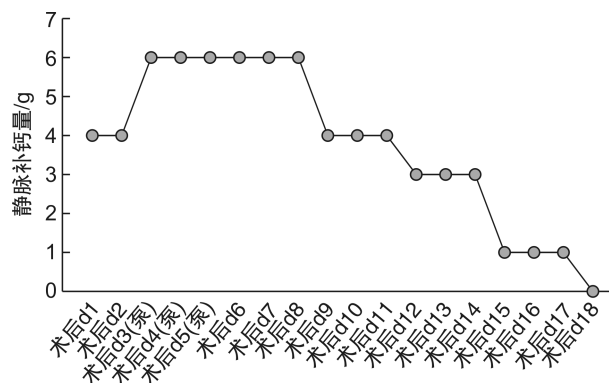


图 5 静脉补钙变化曲线图

2 讨论

2.1 PHPT所致高钙血症及危象

血清钙 >2.75 mmol/L称为高钙血症,值得注意的是,其临床表现与之并不完全匹配。当血清钙 >3.75 mmol/L时,容易出现高钙危象,临床表现以胃肠、神经、循环系统症状为主,严重者危及生命。高钙血症的产生主要是由于骨转换增加,破骨细胞骨活性增强,肾小管中钙的重吸收增加^[1]。

由于引起高钙血症的疾病较多,如恶性肿瘤、甲状旁腺疾病、肾脏疾病等,因此当出现高钙血症时需立即进行鉴别诊断以明确病因采取针对性治疗。需要特别关注的是,血清钙水平受诸多因素的影响,如血浆蛋白、酸碱平衡、血钠水平、抽血时间等^[2]。人体内约有40%的游离钙与白蛋白结合,如果血清白蛋白水平异常,必须调整检测的血清钙浓度,此时电离钙的直接检测对诊断PHPT更为准确^[3]。单纯的血钙过高不容易使人联想到PHPT的可能,当血钙过高并伴有高PTH时,则应该考虑PHPT的发生。

血钙过高会引起关节痛、高胃酸性多发性胃十二指肠溃疡、急性胰腺炎等。PTH过多会加速骨的破坏和吸收,导致骨膜下吸收、纤维囊性骨炎,甚至发生病理性骨折。病理性骨折是甲状旁腺腺瘤年轻患者PHPT的表现特征,非常罕见^[4]。高水平的PTH还可导致肾结石^[5]。本例患者则出现了典型的病理性骨折、双肾结石以及前列腺钙化灶。PHPT患者结石形成的发病机制尚不清楚。此外,血清钙和PTH水平与肾结石形成可能性增加之间的确切关系也不完全清楚。因此,临床上需要超声诊断来识别这些并发症^[6]。

PHPT引起的高钙血症在去除病因后一般很快就会得到缓解,当出现高钙危象时,无论有无临床症状都需积极采取措施降低血钙水平,以扩容、促进尿钙排泄及抑制骨吸收为治疗原则^[7]。

2.2 HBS

HBS是骨组织成骨活性增高或正常而骨吸收被强烈抑制的一种病理状态,以骨脱钙、骨变形、病理性骨折、高血钙、肾结石等一系列病理活动过程为主要表现。术后HBS多见于术前骨骼受累严重者,其发生机制可能是术前未使机体适应“骨饥饿”的状态或术后未及时补钙。甲状旁腺病变切除后机体发生低钙血症是由于作用于破骨细胞骨吸收的PTH骤降,而并未影响成骨细胞成骨的过程,破骨细胞被成骨细胞活性取代,导致骨钙摄取迅速增加,从而导致大量血钙入骨,沉积于骨组织,诱发严重的症状性低钙血症^[8],如手足抽搐甚至四肢抽搐、呼吸困难、意识障碍等^[9]。基于HBS的发病机制可知,并不是所有的术后低钙血症(血钙 <2.1 mmol/L)都会引发HBS,其发生的背景应该是术

前存在骨转换增高。HBS发生的主要影响因素有巨甲状旁腺腺瘤(腺瘤最大径 ≥ 3.5 cm),术前PTH、钙、血清碱性磷酸酶升幅过大、PHPT持续时间较长等,也有研究经过多变量分析指出与HBS有关的唯一因素是术前PTH水平^[10]。由于HBS无法被准确预知,部分因素必须提前考虑:①目前尚无研究能明确HBS的阈值,仅有一项研究提出,术前PTH高于正常范围上限45 pg/mL可以预测有90%可能性术后发生HBS^[11];②与PHPT有关的骨转换治疗,目前多数文献以碱性磷酸酶为代表;③关于年龄问题争议较大,Jain等^[12]认为 >60 岁是HBS发生的高危因素,但国内学者认为年龄越小,发生的风险越高,由于青年人的成骨、破骨细胞更活跃,骨骼损害更严重,但修复能力也越强^[13]。目前关于HBS危险因素的相关报道较少,也尚无统一的诊断标准,但基于HBS的危害性则需要更深入的研究。

HBS临床表现主要由低钙血症引起,轻者口周、指端麻木,全身乏力;重者可发生低钙抽搐、喉头水肿甚至心律失常;严重低钙血症(血钙 <1.7 mmol/L)会导致呼吸肌、喉肌痉挛,危及生命。但HBS不是单纯的低钙血症,需与患者的临床表现、实验室及影像学检查相结合并进行综合评估,不要错失治疗时机。

术中常在切皮前、断扎旁腺滋养血管前、旁腺病变切除1 h后检测PTH和血钙水平,常用预示导致PHPT的病变组织已经切除的标准是术后10 min内PTH下降50%以上^[7]。术后第1天的血清PTH水平可反映旁腺腺瘤切除术是否成功,因此在术后24 h,应复查血清PTH和血清钙。如果成功切除病变,往往在早期就出现PTH、血钙水平较术前明显降低,甚至低于正常参考范围的下限。术后的PTH及血钙水平对术后补钙剂量有着重要的指导意义。PTH是骨骼重建过程中最重要的调节激素之一,生理剂量的PTH可以提高成骨细胞活性,增加骨形成。旁腺瘤切除术后,PTH快速下降,此时破骨细胞功能快速受到抑制,是通过成骨细胞增加骨骼矿化的最佳时机,如果HBS此时未能积极、准确的治疗,则可能会失去提高骨密度的机会^[13]。如果没有发生术后永久性甲状旁腺功能减退症,低钙血症的临床症状会持续一段时间后消失,短则数周,长则数月,甚至数年,可称之为持久性HBS^[14]。

HBS的治疗基本上是在低钙血症发作后立即静脉注射钙,有时甚至需要长时间补充大剂量的钙和维生素D来支持骨骼再矿化。HBS的发生机制目前既不清楚,也未确定有效的预防方法,因此可以考虑在术前进行适当干预,术后必须仔细检查患者血清钙水平和症状^[15]。虽然本例患者术前已经

处于高钙危象并伴有骨骼受累等高危发生因素,但在术前应用鲑降钙素注射液可使患者血钙水平迅速下降,并维持在 2.5 mmol/L 左右,使患者机体提前适应了“骨饥饿”的状态。因此在术后患者并未出现严重症状的 HBS,以可耐受的上肢、口周麻木为主,顺利、平稳地度过了术后 HBS,并未发生低钙抽搐等症状。

旁腺病变切除术后发生 HBS 的患者再住院率明显高于未发生 HBS 的患者,且因为低钙血症再入院的风险高了数倍^[16]。在甲状旁腺病变切除后,发生 HBS 的患者骨骼开始修复,在骨饥饿状态下,持续消耗钙、磷等矿物质影响骨骼矿化,同时消耗蛋白质合成骨骼中 I 型胶原蛋白^[17]。因此,HBS 治疗时必须为骨骼修复提供充足的原料,以达到骨骼能恢复到的最佳状态,同时维持血钙、血磷、ALP 等指标的稳定。

综上所述,虽然 HBS 不能完全被预知,但术前采取积极措施可降低术后 HBS 的发生率。因此,HBS 作为需要密切关注的重要问题,如果临床医生在术前认识到患者可能发生 HBS 并积极采取应对措施,是对 HBS 有效管理的重要前提。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李梦迪,石光,王进,等. 5 例原发性甲状旁腺功能亢进症误诊为多发性骨髓瘤报道[J]. 中国实验诊断学, 2019,23(10):1787-1789.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019,29(8):609-680.
- [3] Hendarito H, Pramono LA, Harbuwono DS, et al. Parathyroid Adenoma in a Young Female Presenting Multiple Fractures and Postoperative Hungry Bone Syndrome[J]. Acta Med Indones, 2017,49(1):69-73.
- [4] Dhaniwala NS, Dhaniwala MN. Multiple Brown tumors in a Case of Primary Hyperparathyroidism with Pathological Fracture in Femur[J]. J Orthop Case Rep, 2020,10(6):49-53.
- [5] Verdelli C, Corbetta S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects[J]. Eur J Endocrinol, 2017,176(1):R39-R52.
- [6] Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus[J]. Osteoporos Int, 2017,28(1):1-19.
- [7] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism[J]. Lancet, 2018,391(10116):168-178.
- [8] Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moraleda Deleito J, et al. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism[J]. Endocrinol Diabetes Nutr(Engl Ed), 2020,67(5):310-316.
- [9] 贾晨晖,薄少军,王田田,等. 继发性甲状旁腺功能亢进术后持续状态的再手术治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022,36(11):822-826,834.
- [10] Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2018,178(1):1-9.
- [11] Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism[J]. Acta Med Litu, 2018,25(1):45-51.
- [12] Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017,26(4):250-255.
- [13] 吴承健,卢春燕. 术后骨饥饿综合征[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021,28(2):265-270.
- [14] Juárez-León óA, Gómez-Sámamo MÁ, Cuevas-Ramos D, et al. Atypical Parathyroid Adenoma Complicated with Protracted Hungry Bone Syndrome after Surgery: A Case Report and Literature Review[J]. Case Rep Endocrinol, 2015,2015:757951.
- [15] Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi HA, Shivaprasad C. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2017,21(1):76-79.
- [16] Lee JD, Kuo EJ, Du L, et al. Risk Factors for Readmission After Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism[J]. World J Surg, 2019,43(2):534-539.
- [17] Kritmetapak K, Kongpetch S, Chotmongkol W, et al. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Ren Fail, 2020,42(1):1118-1126.

(收稿日期:2021-09-01 修回日期:2023-02-01)