

## 论著·临床研究

## 肌萎缩侧索硬化合并甲状旁腺功能亢进症 1 例报道并文献复习\*

杨浩毅<sup>1,2</sup>, 张政<sup>3</sup>, 张松<sup>4</sup>, 管勤朝<sup>5</sup>, 陈鑫杰<sup>6</sup>, 甘芮<sup>7</sup>, 向呈浩<sup>2</sup>, 吕晋琳<sup>8△</sup>

(1. 宾川县人民医院功能科, 云南大理 671600; 2. 大理大学临床医学院, 云南大理 671000; 3. 大理大学第一附属医院全科医学科, 云南大理 671000; 4. 宾川县人民医院心血管内科, 云南大理 671600; 5. 武汉科技大学附属孝感医院重症医学科, 湖北孝感 432000; 6. 大理大学第一附属医院神经内科二病区, 云南大理 671000; 7. 宾川县人民医院超声科, 云南大理 671600; 8. 大理大学第一附属医院老年病科, 云南大理 671000)

**[摘要]** 肌萎缩侧索硬化(ALS)属临床罕见的神经元疾病之一, 甲状旁腺功能亢进症(HPT)发病机制仍有待进一步研究, 故 ALS 合并 HPT 病例更为罕见, 漏诊及误诊率极高, 容易耽误患者病情。该文报道了 1 例 ALS 合并 HPT 患者的临床诊治情况, 并复习了相关文献, 分析了 2 种疾病之间的相通点及易混点, 并为今后临床上该类疾病的诊疗提供参考。

**[关键词]** 肌萎缩侧索硬化; 甲状旁腺功能亢进症; 合并症; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.009 **中图法分类号:**R581.1;R744.8

**文章编号:**1009-5519(2024)11-1850-04

**文献标识码:**A

**Amyotrophic lateral sclerosis combined with hyperparathyroidism: a case report and literature review\***YANG Haoyi<sup>1,2</sup>, ZHANG Zheng<sup>3</sup>, ZHANG Song<sup>4</sup>, GUAN Qincao<sup>5</sup>, CHEN Xinjie<sup>6</sup>,  
GAN Rui<sup>7</sup>, XIANG Chenghao<sup>2</sup>, LYU Jinlin<sup>8△</sup>

(1. Department of Functional, Binchuan County People's Hospital, Dali, Yunnan 671600, China; 2. Clinical Medical College, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 4. Department of Cardiology, Binchuan County People's Hospital, Dali, Yunnan 671600, China; 5. Department of Critical Care Medicine, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China; 6. Second Ward of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 7. Department of Ultrasound, Binchuan County People's Hospital, Dali, Yunnan 671600, China; 8. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

**[Abstract]** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is one of the rare neuronal diseases in clinic. The pathogenesis of hyperparathyroidism (HPT) remains to be further studied. Therefore, ALS combined with HPT is more rare, and the rate of missed diagnosis and misdiagnosis is very high, which is easy to delay the patient's condition. This article reported the clinical diagnosis and treatment of one patient with ALS combined with HPT, reviewed the relevant literature, analyzed the common points and easy mixing points between the two diseases, and provided a reference for the clinical diagnosis and treatment of such diseases in the future.

**[Key words]** Amyotrophic lateral sclerosis; Hyperparathyroidism; Comorbidity; Case report

肌萎缩侧索硬化(ALS)是一种临床上罕见的运动神经元疾病<sup>[1]</sup>, 表现为全身多个骨骼肌进行性萎缩、无力, 甚至瘫痪, 此类疾病由于神经元的受损部位不同, 且存在较大的个体差异, 使得诊断具有挑战性<sup>[2]</sup>。同样, 甲状旁腺功能亢进症(HPT)发病机制目前仍不完全清楚, 可能与甲状旁腺激素(PTH)分泌量

增多引起人体内电解质(以钙、磷离子为主)代谢紊乱相关, 长期存在高血钙会出现以四肢近端为主的肌无力和萎缩, 下肢重于上肢, 可有肌束震颤表现<sup>[3-4]</sup>。近期大理大学第一附属医院收治了 1 例临床表现较复杂的患者, 完善相关检查后经联合会诊最终诊断为 ALS 合并 HPT, 现将其诊治过程报道如下。

\* 基金项目: 云南省教育厅科学基金项目(2023Y0978)。

作者简介: 杨浩毅(1995-), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事老年疾病诊疗与电生理诊断工作。△ 通信作者, E-mail: 627054950@qq.com。

## 1 临床资料

**1.1 病例资料** 患者,男,82岁,务农,因“四肢乏力、行走困难进行性加重10月余”于2022年10月20日收入院。患者10个月前无明显诱因感四肢乏力、迈步行困难,伴双侧足底烧灼痛,偶感四肢刺痛,每次持续数十秒至数分钟,伴双下肢酸痛、麻木,步态不稳,自觉躯体左右摇晃,遂至当地医院就诊,予完善腰椎CT检查(未见报告单)后诊断为“腰椎退行性变”,予“中药、输液”治疗(具体不详)后症状未见明显好转。为求进一步治疗,患者于2022年2月至大理大学第一附属医院神经外科门诊就诊,进一步完善腰椎MRI检查后提示:(1)腰椎退行性骨关节病;(2)腰椎骨质疏松;(3)骶管小囊肿可能,建议住院治疗。但患者拒绝并至当地卫生院继续口服中药(成分不详)治疗,感四肢酸痛、麻木稍好转,但四肢无力、行走困难无改善。10个月来,患者感上述病情进行性加重,不能提重物,蹲站费力,行走慢,步伐小,需拄拐,伴全身肌肉萎缩,偶感肌肉震颤。为求进一步诊治,患者于2022年10月20日就诊于大理大学第一附属医院门诊,遂神经内科门诊医生以“运动神经元病”收住神内二病区。病程中,患者除时感咳嗽、咳痰外,余无特殊不适,精神、睡眠尚可,饮食稍差,大小便正常,体重减轻约10<sup>+</sup>kg。既往史:有多次车祸外伤史,予外伤缝合处理,余无特殊。个人史:患者既往曾饮酒20余年,每天约100mL白酒,6个月前因病戒酒,否认吸烟史,余无特殊。家族史:无特殊。

**1.2 相关检查** (1)查体:血压113/68 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清晰,语言流利,体形消瘦,定向力等正常,双侧软腭上抬差,悬雍垂偏右,双侧咽反射阴性未能引出;伸舌居中,有舌肌震颤及

萎缩。多处肌肉出现不同程度萎缩(双侧冈上、下肌、骨间肌、大小鱼际肌)。四肢近端、远端肌力IV<sup>+</sup>级,四肢肌张力正常、肌腱反射正常,右侧巴宾斯基征阳性,左侧巴宾斯基征可疑阳性,余查体未见明显异常。(2)辅助检查:血电解质中氯(Cl<sup>-</sup>)113.2 mmol/L(↑)、磷(P<sup>3-</sup>)0.59 mmol/L(↓)、钙(Ca<sup>2+</sup>)2.98 mmol/L(↑),其余正常;血PTH1688.00 pg/mL(↑)。脑电波(EEG)显示:轻度异常(发作间期放电,睡眠期:中央、中线区高波幅尖波单个发放)。肌电图(EMG)和神经传导速度(NCV)检测数据显示:①双侧正中神经CMAP波幅降低;②右侧尺神经SNAP波幅降低;③右侧腓总神经各段CMAP潜伏期延长、波幅降低、MNCV减慢;④右侧胫前肌插入电位正常、静息时未见明显失神经电位、轻重收缩均呈无力收缩,具体数据见表1。胸部CT显示(图1):①慢支炎肺气肿,双肺下叶炎症;②食管右侧壁(甲状腺水平)囊实性混杂结节影。甲状腺超声显示(图2):右侧甲状腺后方低回声结节(考虑甲状旁腺占位)。血常规、甲状腺功能、心电图、心腹、下肢血管超声、颈椎MRI无特殊异常。



图1 患者胸部CT

表1 患者 NCV-EMG 数据

MUPs	波幅(uV)	时限(ms)	相位	多相波(%)	募集相	自发电位		插入电位
						纤颤电位	正锐波	
右三角肌	750	11.7	3.8	25	单混相	—	—	正常
右股四头肌	484	11.7	3.5	10.5	力弱	—	—	正常
右背侧骨间肌	429	11.6	2.4	0	单混相	—	—	正常
右胫前肌	—	—	—	—	无力收缩	—	—	正常
其他肌肉患者不能耐受								
MNCS Nerve	潜伏期(ms)	波幅(mV)	距离(mm)	传导速度(m/s)	时限(ms)	面积(ms×mV)		
尺神经运动(左)								
腕-ADM	2.40	6.8			5.4	18.7		
肘下-腕	3.94	6.5	80.0	51.9	5.5	18.1		
肘上-肘下	7.54	6.0	180	50.0	6.3	17.8		
尺神经运动(右)								
腕-ADM	2.45	6.7			5.6	19.6		
肘下-腕	3.81	6.4	75.0	55.1	5.5	18.2		
肘上-肘下	7.66	6.3	200	51.9	6.2	17.5		
正中神经运动(左)								

续表 1 患者 NCV-EMG 数据

MNCS Nerve	潜伏期(ms)	波幅(mV)	距离(mm)	传导速度(m/s)	时限(ms)	面积(ms×mV)
腕-APB	2.96	4.4			6.4	18.8
肘-腕	7.10	3.7	225	54.3	6.8	15.2
正中神经运动(右)						
腕-APB	3.02	2.1			7.2	9.8
肘-腕	7.01	1.31	220	55.1	7.2	5.5
胫神经运动(左)						
踝-AH	3.24	9.6			5.9	18.5
腓窝-踝	11.4	6.4	365	44.7	7.3	14.2
胫神经运动(右)						
踝-AH	2.98	10.2			5.6	21.6
腓窝-踝	11.2	7.4	390	47.4	6.6	17.9
腓总神经运动(左)						
踝-EDB	2.52	3.5			5.6	10.4
腓骨小头-踝	9.98	2.5	300	40.2	5.8	7.0
膝上-腓骨小头	11.2	2.7	55.0	45.1	6.1	8.4
腓总神经运动(右)						
踝-EDB	3.85	1.49			6.8	5.5
腓骨小头-踝	12.1	1.46	310	37.6	5.6	4.2
膝上-腓骨小头	14.1	1.54	65.0	32.5	5.1	4.3
SNCS Nerve	潜伏期(ms)	波幅(mV)	距离(mm)	传导速度(m/s)	感觉阈值(mA)	
尺神经感觉(左)						
指Ⅳ-腕	2.40	7.3	130	54.2	5.6	
指Ⅴ-腕	2.21	6.0	120	54.3		
尺神经感觉(右)						
指Ⅳ-腕	2.27	4.7	135	59.5	5.6	
指Ⅴ-腕	2.32	4.8	125	53.9		
正中神经感觉(左)						
指Ⅰ-腕	2.13	10.2	115	54.0	5.5	
指Ⅱ-腕	2.72	10.3	145	53.3		
指Ⅲ-腕	2.72	6.4	150	55.1		
正中神经感觉(右)						
指Ⅰ-腕	2.27	14.1	110	48.5	5.6	
指Ⅱ-腕	2.67	7.9	145	54.3		
指Ⅲ-腕	2.75	7.0	150	54.5		
腓浅神经感觉(左)						
Med. Dor. Cutan. -Med. Dor. Cutan	1.52	15.5	90.0	59.2	6.2	
腓浅神经感觉(右)						
Med. Dor. Cutan. -Med. Dor. Cutan	1.48	22.1	85.0	57.4	6.0	
腓肠神经感觉(左)						
小腿中-外踝	2.19	19.3	110	50.2	6.2	
腓肠神经感觉(右)						
小腿中-外踝	2.26	16.8	125	55.3	6.2	

注：—表示无此项；ADM为小指展肌；APB为拇短展肌；AH为中踇展肌；EDB为趾短伸肌。

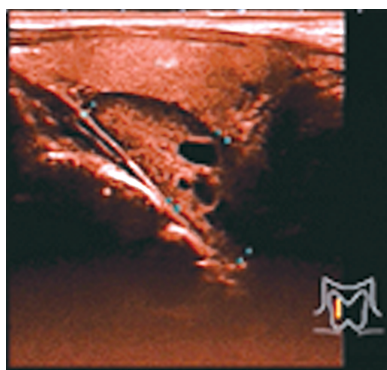


图 2 患者甲状腺超声图

## 2 讨 论

根据患者病史、查体及相关辅助检查结果均不支持患者肌肉萎缩是肌源性,更倾向于神经源性,有进行性无力加重及检查发现的上下运动神经元损害症状,加之 PTH 水平偏高,  $P^{3-}$ 、 $Ca^{2+}$  紊乱且影像学提示甲状旁腺占位,最终诊断为 ALS 合并 HPT。

目前研究可知,ALS 在临床表现和个体差异等方面存在着极大的异质性,且在病理上呈运动神经元进行性丧失表现<sup>[5]</sup>。GRAD 等<sup>[6]</sup>认为,ALS 不应只是一种疾病,更应将其视为一个组群或综合征,有学者认为其还包括基因突变等多个不同病因所致<sup>[7]</sup>。ALS 的误诊率可达 13%~72%<sup>[8-9]</sup>,大多数患者因考虑脊柱、神经疾病至外科首诊<sup>[10]</sup>,本例患者也如此。ALS 患者早期初发症状轻,不易察觉,也易与其他内科专科疾病相混淆,如 HPT,患者最初可仅有无力、疲倦、肌痉挛感等,随病情发展逐渐演变为全身肌肉萎缩和吞咽困难,最终表现为呼吸衰竭<sup>[11-12]</sup>。若因误诊而行手术治疗,ALS 患者症状不减反增,预后愈差<sup>[9,13-15]</sup>。

PATTEN 等<sup>[14]</sup>研究结果发现,HPT 的严重神经肌肉疾病类似于 ALS。ALS 神经肌肉受累的解剖定位可与 HPT 相同,其机制是神经源性萎缩与正常的神经传导时间有关,表明功能障碍存在于轴突或运动神经元胞体本身。与 ALS 相同,HPT 患者无法最大限度地激活正常数量的运动单位,这表明至少总运动神经元的功能异常。而以下几位学者持保留看法,BREUER 等<sup>[16]</sup>研究发现,多肽 PTH 可以调节轴突运输,增加细胞器顺行方向速度,是 ALS 运动神经轴突的一个特征,但 PTH 水平升高对神经肌肉功能的长期影响仍有待评估;JACKSON 等<sup>[15]</sup>、ROMAN<sup>[17]</sup>和 RISON 等<sup>[18]</sup>研究表明,允许两者之间存在联系,而不一定意味着存在致病关系。RODRIGUEZ 等<sup>[19]</sup>研究未表明甲状旁腺功能和  $P^{3-}$ 、 $Ca^{2+}$  代谢的改变与 ALS 的发生之间存在生理学上的联系,不能轻易归因于其中一个与另一个相关。

作者认为,无论何种情况,目前最主要的是采用“依达拉奉、利鲁唑、熊去氧胆酸”等对症治疗,以改善患者症状,但仍建议患者行组织及基因检测,进一步探究 ALS 和 HPT 之间的关系,以期得到更好的治疗,提高患者生活质量,从而使其生存时间得以延长。

目前,有关 ALS 合并 HPT 个案外文文献报道极少<sup>[14-15,18]</sup>,所以,关于本例患者的报道极大可能性为国内首次诊断和报道的 ALS 合并 HPT 病例。综上所述,ALS 和 HPT 之间的关系有待进一步研究,值得未来临床学者加以重视。

## 参考文献

- [1] 关于公布第一批罕见病目录的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报,2018,16(5):15-19.
- [2] 孙祎卿,刘炯鸥,李春阳. 肌萎缩侧索硬化实验室检查方法研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(1):7-9.
- [3] 王丽,李庭毅,王小平. 原发性甲旁亢性肌病临床分析并文献复习[J]. 当代医学,2017,23(35):30-32.
- [4] WU J X, YEH M W. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: Diagnostic pitfalls and surgical intervention [J]. Surg Oncol Clin N Am,2016,25(1):77-90.
- [5] 舒甜心,陈润森,何晓玲,等. 肌萎缩侧索硬化 9 型个案报道及文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志,2022,39(9):823-825.
- [6] GRAD L I, ROULEAU G A, RAVITS J, et al. Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis(ALS)[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2017,7(8):a024117.
- [7] PANG W L, HU F H. Cellular and physiological functions of C9ORF72 and implications for ALS/FTD[J]. J Neurochem,2021,157(3):334-350.
- [8] BORGHETTI V S, CINTRA V P, RAMOS J D O, et al. Misdiagnoses in a Brazilian population with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Arq Neuropsiquiatr,2022,80(7):676-680.
- [9] 王惠芳,樊东升,张俊,等. 肌萎缩侧索硬化症的院前误诊分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2005,5(4):240-243.
- [10] RICHARDS D, MORREN J A, PIORO E P. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neurol Sci,2020,417:117054.
- [11] 刘宇飞,朱炬,刘娜,等. 肌萎缩侧索硬化患者临床特征分析[J]. 天津医药,2023,51(7):681-686.
- [12] MORGAN S, ORRELL R W. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Br Med Bull,2016,119(1):87-97.
- [13] PINTO S, SWASH M, DE CARVALHO M. Does surgery accelerate progression(下转第 1858 页)



- [11] XU L, ZENG F L, WANG Y T, et al. Prevalence and associated metabolic factors for thyroid nodules: A cross-sectional study in Southwest of China with more than 120 thousand populations[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1):175.
- [12] MU C Y, MING X, TIAN Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1029926.
- [13] TRAN N Q, LE B H, HOANG C K, et al. Prevalence of thyroid nodules and associated clinical characteristics: Findings from a large sample of people undergoing health checkups at a university hospital in Vietnam[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2023, 16: 899-907.
- [14] LAI X, OUYANG P, ZHU H, et al. Detection rate of thyroid nodules in routine health Check-Up and its influencing factors: A 10-year survey of 309 576 cases[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2020, 40(2):268-273.
- [15] DENARO N, ROMANÒ R, ALFIERI S, et al. The tumor microenvironment and the estrogen loop in thyroid cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9):2458.
- [16] SUTEAU V, MUNIER M, BRIET C, et al. Sex bias in differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):12992.
- [17] HU L, LI T, YIN X L, et al. An analysis of the correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(9):933-938.
- [18] WALCZAK K, SIEMINSKA L. Obesity and thyroid axis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18):9434.
- [19] SMITH T J. Insulin-Like growth factor pathway and the thyroid[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:653627.
- [20] MENDEZ D A, ORTIZ R M. Thyroid hormones and the potential for regulating glucose metabolism in cardiomyocytes during insulin resistance and T2DM[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(16):e14858.
- [21] KEIKHAEI N, HEIDARI Z. Alterations of serum leptin levels in patients with autoimmune thyroid disorders[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2021, 35:166.
- [22] YU Y, WU J S. Presence of metabolic syndrome and thyroid nodules in subjects with colorectal polyps[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927935.
- [23] ZHENG H, WHITNEY J F, LAI V. Molecular testing results for indeterminate thyroid nodules and social habits [J]. *J Surg Res*, 2023, 284:245-250.
- [24] CHEN X, WANG J J, YU L, et al. The association between BMI, smoking, drinking and thyroid disease: A cross-sectional study in Wuhan, China[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 184.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-04-22)

(上接第 1853 页)

- of amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(6):643-646.
- [14] PATTEN B M, PAGES M. Severe neurological disease associated with hyperparathyroidism [J]. *Ann Neurol*, 1984, 15(5):453-456.
- [15] JACKSON C E, AMATO A A, BRYAN W W, et al. Primary hyperparathyroidism and ALS: Is there a relation? [J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1795-1799.
- [16] BREUER A C, ATKINSON M B. Fast axonal transport alterations in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and in parathyroid hormone (PTH)-treated axons[J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1988, 10(1/2):321-330.
- [17] ROMÁN G C. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Clues to aetiology and pathogenesis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61(2):131-137.
- [18] RISON R A, BEYDOUN S R. Amyotrophic lateral sclerosis-motor neuron disease, monoclonal gammopathy, hyperparathyroidism, and B12 deficiency: Case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2010, 4:1-7.
- [19] RODRIGUEZ G E, CALIFANO I M, ALURRALDE A M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Its relationship with thyroid function and phosphate Calcium metabolism [J]. *Rev Neurol*, 2003, 36(2):104-108.

(收稿日期:2023-12-13 修回日期:2024-04-21)