

高钙血症的诊疗思路——反复季肋部疼痛 1 例病例报告

曹 阳, 李芳萍*

中山大学附属第七医院(深圳)内分泌科 深圳

【摘要】高钙血症病因复杂,临床表现缺乏特异性,不易及时发现并进一步寻找病因。本文报告一例因反复季肋部疼痛,经过 9 个月的就诊,最终以多发肋骨骨折、腰椎骨质疏松、血钙升高、血磷下降、PTH 降低、血清蛋白电泳发现 M 蛋白条带为诊疗线索,确诊为“多发性骨髓瘤”的病例,复习高钙血症的诊疗思路,以尽早进行病因诊断。

【关键词】高钙血症; 甲状旁腺激素; PTH 非依赖性高钙血症; 多发性骨髓瘤

【基金项目】中山七院临床科研基金(ZSQYLCKYJJ202028)

Diagnostic strategies of hypercalcemia----a case report of recurrent costal pain

Yang Cao, Fangping Li*

Department of Endocrinology; The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China

【Abstract】 Etiologies of hypercalcemia are complicated, the symptoms are nonspecific which is not easy to be found. Here we reported the case of a woman suffered from costal pain for 9 months and finally diagnosed with multiple myeloma by multi-rib fracture, lumber osteoporosis, hypercalcemia, hypophosphatemia, low parathyroid hormone and serum protein electrophoresis found M protein. We review the diagnostic strategies of hypercalcemia for further identification of etiologies as early as possible.

【Keywords】 hypercalcemia; parathyroid hormone; pth-independent hypercalcemia; multiple myeloma

1 病例摘要

刘某,女,40岁,因“反复季肋部疼痛9月,加重2月”于我院门诊就诊。询问患者病史及回顾门诊就诊资料,该患者于2020年2月无明显诱因出现左侧季肋部疼痛,后逐渐出现右侧疼痛,呈间歇性,未予重视。2020年5月至7月因双侧季肋部疼痛时间延长、发作频率较前增加,曾于中医科、普外科就诊,给予外用贴膏止痛治疗,疼痛略缓解。2020年9月,患者因双侧季肋部疼痛较前明显加重,右侧为著,呼吸时也伴随疼痛,伴腰部疼痛、下床及翻身困难,先后于我院普外科、胸外科及康复科就诊,患者无发热、气促、呼吸困难,胸部皮肤无瘀斑、破损、水疱,偶有恶心,无反酸、烧心、呕吐、腹胀、便秘,体态偏瘦,无满月脸、水牛背、多血质外貌,无关节畸形、身材变矮,无心悸、多

汗、怕热,无口渴、多饮、多尿,无月经异常,无长期卧床及外伤史,自起病以来体重下降约3kg。既往乳腺增生病史(2020年5月已复查乳腺超声)。此次于我院门诊完善肝胆脾胰腺、泌尿系超声未见异常,上腹部CT平扫:空肠大部分位于右上腹部,相应肠系膜扭转,考虑肠旋转不良可能;双肺下叶、左肺上叶舌段少许慢性炎症/纤维灶,右侧第7肋骨陈旧性骨折;双侧肾盏微小结石或钙盐沉积。胸部CT示:1.骨性胸廓骨质疏松并双侧多发肋骨病理性骨折(骨性胸廓骨密度不均匀减低,右侧第3、7及左侧第9、10肋骨质中断,骨痂形成);2.左下肺散在纤维灶(提示少许慢性炎症)3.甲状腺左侧叶结节,请结合超声。脊柱X线示1.腰椎轻度骨质疏松,拟腰5/骶1椎间盘变性可能;2.腰椎活动受限;3.双侧髋髂关节致密性骨炎可能。血常规血红

*通讯作者

蛋白 109g/L↓ (115-150), 风湿病组合、HLA-B27 未见异常。结果回报后未及时复诊, 期间曾予双氯芬酸二乙胺乳胶剂、依托考昔、氟比洛芬凝胶贴膏、白脉软膏止痛治疗, 症状无明显缓解。2020 年 11 月, 患者右侧胸壁疼痛严重, 不能进行任何工作, 严重影响生活, 再次于骨科就诊, 诉已反复就诊 2 月未发现异常情况, 但症状持续加重不能缓解。结合胸部 CT 结果、腰椎 X 线结果, 骨科进一步完善电解质、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、尿生化、甲状腺超声检查、血免疫固定电泳、蛋白电泳(结果当日未完全回报), 建议我科进一步就诊。因考虑不排除继发性骨质疏松可能, 进一步完善性激素六项、骨源性碱性磷酸酶、25 羟-维生素 D、甲状腺功能。最终结果回报示: 钙 2.71mmol/L↑ (2.11-2.52), 磷 0.66mmol/L↓ (0.85-1.51), 钠 137mmol/L (137-147), 钾 3.56mmol/L (3.50-5.30), 氯 112mmol/L↑ (99-110), 镁 0.93mmol/L (0.75-1.02); PTH 6.1pg/ml↓ (15-68.3); 骨源性碱性磷酸酶 51.7ug/L↑ (绝经期女性<14.3); 25-羟维生素 D 14.88ng/ml↓ (>30); 性激素六项:(患者 2020-10-20 月经, 目前性激素为黄体期水平)孕酮 11.29ng/m(1.2-15.9)、雌二醇 106pg/ml(21-312), 卵泡刺激素 2.09mIU/mL (1.38-5.47)、黄体生成素 1.11mIU/mL (0.56-14)、泌乳素 15.32ng/ml (5.18-26.53)、睾酮 0.65nmol/L (0.38-1.97); 甲功五项未见异常; 血清蛋白电泳: 发现 M 蛋白条带; 血清免疫固定电泳: 单克隆免疫球蛋白类型为 IgG-k 型。最终诊断为“多发性骨髓瘤”于血液科住院治疗。

2 讨论

中年女性, 慢性病程, 因“反复季肋部疼痛 9 月, 加重 2 月”就诊。体态偏瘦, BMI 19.5kg/m², 无库欣综合征、甲亢相关临床表现; 无身材变矮、关节畸形, 无多尿、口渴、便秘症状, 偶有恶心, 近 2 月食欲减退。既往否认高血压病、糖尿病、消化性溃疡、反复肾结石病史、否认糖皮质激素、甲状腺激素、维生素 D、维生素 A、噻嗪类利尿剂等药物服用史, 否认跌倒、外伤及长期制动病史。16 年前曾因左侧卵巢囊肿行左侧卵巢切术, 但术后患者月经规律, 性激素检测无明显异常, 不提示卵巢早衰、绝经改变。多发肋骨骨折, 腰椎 X 线提示骨

质疏松, 需要鉴别是否存在继发性骨质疏松。完善血钙 2.71mmol/L↑ (校正钙 2.645mmol/L↑, 正常参考范围为 2.11-2.52), 磷 0.66mmol/L↓ (0.85-1.51), PTH 6.1pg/ml↓ (15-68.3), 提示 PTH 非依赖性高钙血症, 常见于恶性肿瘤。患者门诊完善胸部 CT、乳腺超声、肝胆脾胰、泌尿系及上腹部 CT 检查未见明确实质脏器占位性病变。结合患者轻度贫血、血清蛋白电泳、免疫固定电泳结果考虑为“多发性骨髓瘤”诊断。

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)为一种慢性进展、不可治愈恶性肿瘤疾病, 在恶性血液肿瘤中约占 10%。骨痛为多发性骨髓瘤常见症状, 80%多发骨髓瘤患者合并骨骼损伤, 早期表现为腰背疼痛, 且随着病情发展, 疼痛恶化加重, 甚至出现骨折。虽然为血液系统疾病, 但患者可因疼痛于外科就诊。该患者反复季肋部疼痛 9 月, 逐渐出现腰痛症状, 曾多次于门诊就诊, 仅予对症治疗, 未积极进行进一步检查。患者 2 月前门诊查上腹部 CT 提示存在肋骨骨折, 腰椎 X 线提示骨质疏松, 40 岁女性, 月经规律, 出现与年龄不相符合的骨质疏松及无明显外力下多发肋骨骨折, 医生应该警惕是否存在“继发性骨质疏松症”的可能, 临床应重视骨质疏松的基本检查, 如血、尿常规、肝肾功能、电解质、PTH、血清蛋白电泳、骨转换标志物、骨骼 X 线等相关检查。该患者通过电解质及 PTH 检查提示高钙、低 PTH, 未见实质脏器占位病变, 结合血常规、血清蛋白电泳最终诊断为“多发性骨髓瘤”, 其中多发肋骨骨折、腰椎骨质疏松伴高钙血症、低 PTH 水平是本例患者最重要的诊断线索。图 1 为本例患者的诊断思路。

血清蛋白正常时, 成人血清总钙正常值为 2.25-2.75mmol/L。血清总钙高于 2.75mmol/L 或血清离子钙高于 1.75mmol/L 即为高钙血症。在众多引起高钙血症的病因中, 原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)和恶性肿瘤最常见, 占 80%~90%[1]。癌症患者约 30%有高钙血症, 提示预后较差[2]。

在恶性肿瘤引起的高钙血症中, 较常见的是恶性肿瘤相关的高钙血症(malignancy-associated hypercalcemia, MAHC), 其发生机制一种是由于肿瘤骨骼侵犯, 定义为局部溶骨性高钙血症(local

osteolytic hypercalcemia, LOH), 约占 20%, 如本例多发性骨髓瘤患者; 另一种为体液介导所致, 定义为恶性肿瘤体液性高钙血症 (humoral hypercalcemia of malignancy, HHM), 约占恶性肿

瘤相关高钙血症的 80%[3]。

其病因包括 PTH 依赖性高钙血症和 PTH 非依赖性高钙血症, 如表 1[4]。

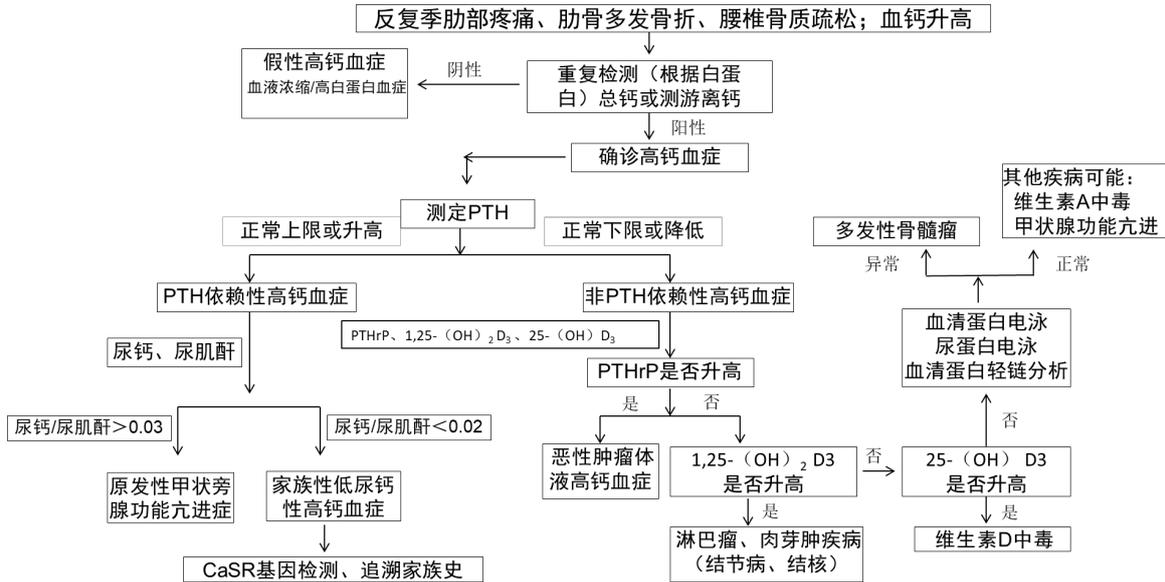


图 1 本例患者高钙血症的诊断流程

表 1 高钙血症的病因

PTH依赖性高钙血症	PTH非依赖性高钙血症
原发性甲旁亢	1. 常见的非PTH依赖性高钙血症 ① 恶性肿瘤 (骨转移性肿瘤中约为70%, 血液系统肿瘤约为20%, 无转移性肿瘤约为10%) ② 维生素A/D中毒 ③ 结节病和其他肉芽肿病 ④甲亢 ⑤ 肾上腺皮质功能减退⑥ 肾脏疾病
三发性甲旁亢	2. 前列腺素和细胞因子: 伴高钙血症的非转移性肿瘤组织中有高浓度的前列腺素E, 可刺激破骨细胞骨吸收, 诱发高钙血症。
家族性低尿钙性高钙血症	3. 罕见的非PTH依赖性高钙血症 ① Williams综合征 ② 制动③乳-碱综合征 ④ Jansen干骺端软骨发育不良症⑤ 药物
锂盐中毒	

高钙血症可以累及多个系统。主要的危险是高钙危象和肾间质钙盐沉积引起的肾衰竭。死亡的主要原因是严重的心律失常和呼吸衰竭。临床表现取决于高钙血症发生的速度及严重程度, 往往非特异, 如乏力、虚弱、恶心、呕吐、腹痛、骨痛, 多尿甚至意识不清和昏迷。

诊断首先明确高钙血症是否真正存在 (多次重复测定, 同时评估有无脱水、血浆蛋白浓度升高等因素), 临床测定电解质的血钙为总钙, 需要对血钙浓度进行校正 (校正公式: 血钙浓度 (mmol/L) + (40-血清白蛋白 g/L) * 0.025)。临床表现观察, 无症状或慢性过程的很可能为甲旁亢, 表现为重症、

急性的,很可能是恶性肿瘤,结合 PTH 水平进一步鉴别是 PTH 依赖/非依赖性的高钙血症以进一步明确病因。本例患者的诊断思路主要是出现与年龄不相符合的腰椎骨质疏松及不明原因的多发肋骨骨折,需要进行继发性骨质疏松症的鉴别诊断,结合基本检查提示血钙升高、PTH 下降,考虑到“PTH 非依赖性高钙血症”进一步指导诊断。

高钙血症的治疗,首先要治疗原发病,是否需要紧急处理高钙血症取决于患者血钙升高的程度及临床表现。多数患者血钙轻度升高,无明显临床表现,不需要紧急处理。对于有症状、体征的中度高钙血症的患者,需要立即进行治疗,重度高钙血症按高钙危象处理。对于急性高钙血症,患者常伴有恶心、呕吐、多尿症状,造成血容量不足,需要紧急补液以恢复血容量、促进尿钙排泄,同时密切检测心、肾功能及是否存在容量超负荷,每日可补液 4000-6000ml,在补液充分的情况下可给予速尿静脉注射以促进尿钙排泄。

双膦酸盐如唑来膦酸钠及帕米膦酸二钠被美国 FDA 批准用于恶性肿瘤相关性高钙血症,其起效需要 2-4 天,达到最大效果需要 4-7 天,因此在发现高钙血症时需尽早使用,作用可持续 1-3 周。应用过程中需要注意双膦酸盐的不良反应,如一过性“流感样”症状、低钙血症、肾脏毒性(肌酐清除率 <35ml/min 禁用)及罕见的下颌骨坏死和非典型股骨骨折。

降钙素可直接抑制破骨细胞功能,快速抑制骨吸收,促进尿钙排泄,可与双膦酸盐和静脉输液一起作为初始治疗阶段的辅助治疗。由于“脱逸”现象,其总体疗效中等且持续时间较短[1]。

Denosumab 是目前唯一上市 RANKL 抑制剂,靶向破骨细胞诱导的骨吸收,已被证实对双膦酸盐难治性的肿瘤相关的高钙血症有效[5]。其不需要随肾功能下降而调整剂量[6]。

对顽固性或肾功能不全的高钙危象,透析治疗以达到迅速降钙的目的。

综上,高钙血症病因复杂,临床表现缺乏特异性,容易漏诊,诊断应结合患者临床表现、发病年

龄、病情持续时间、家族史、用药史和实验室检查等多方面进行综合评估。高钙血症可累及多个系统,出现不同系统的临床表现,于相应专科就诊,医生应增加对疾病的敏感性,及时完善相关检查,以帮助患者尽早诊断及治疗。

参考文献

- [1] Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1722-1729.
- [2] Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373-379.
- [3] 陈家伦. 临床内分泌学[M].上海:上海科学技术出版社, 2011: 1385-1392.
- [4] 郭皖北,戴如春. 高钙血症. 内分泌代谢病学[M].人民卫生出版社, 2012: 1885-1887.
- [5] Hu MI, Glezerman IG, Lebouilleux S et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3144-3152.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议. 2020; 13(6): 499-508.

收稿日期: 2021 年 9 月 19 日

出刊日期: 2021 年 11 月 10 日

引用本文: 曹阳, 李芳萍, 高钙血症的诊疗思路——反复季肋部疼痛 1 例病例报告[J]. 国际临床研究杂志, 2021, 5(4): 20-23.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210033

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS