



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.017

· 论著摘要 ·

以乏力为首发症状的甲状腺功能减退肌病 20 例

张淑君 谢君辉

[关键词] 甲状腺功能减退肌病; 肌无力

[中图分类号] R581.2

[文献标识码] A

甲状腺功能减退(简称甲减)能导致神经肌肉功能异常,即甲减肌病(HM),以“肌无力”为主诉的患者应筛查甲状腺功能。HM 的发病率报道不一,为 20%~80%。本文通过回顾性分析本院近 15 年的 20 例 HM 患者的临床资料,总结该病的临床特点,以期临床诊疗提供指导,避免漏诊和误诊。

对象与方法

1. 对象:2003 年 1 月~2018 年 8 月于我院确诊的 HM 患者 20 例。HM 诊断标准:甲减诊断明确,伴近端肌无力和(或)肌痛、肌酶升高,甲状腺素替代治疗有效。排除多发性肌炎、重症肌无力、其他内分泌肌病、感染性肌病或药物性肌病患者^[1]。

2. 方法:收集所有患者的一般资料(包括年龄、性别、病程、主诉、血压、心率)、实验室检查结果[ALT、AST、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、血钾、血镁、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺受体抗体(TRAb)]及治疗情况。采用多普勒彩色超声检查所有患者的甲状腺及心脏情况,采用肌电图检查患者的肌肉情况。正常参考值范围:ALT 0~41.0 U/L,AST 0~32.0 U/L,CK 18.0~190.0 U/L,LDH 135.0~224.0 U/L,FT₃ 2.0~4.4 pg/ml,FT₄ 9.32~17.09 ng/dl, TSH 0.27~4.20 μU/ml, TPOAb 0~34 IU/ml, TgAb 0~115 IU/ml, TRAb <40 IU/L, 血钾 3.5~5.5 mmol/L, 血镁 0.66~1.07 mmol/L。

3. 统计学处理:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数和百分比表示。

结果

1. 患者一般资料:20 例患者中男 8 例,女 12 例,男女比为 4:5,年龄 16~61 岁,平均年龄(45.8 ± 15.1)岁,病程 1~48 个月。主诉症状中以“四肢乏力”最常见,其次为“怕冷”,其中 10 例(50.0%)以双下肢乏力为主,10 例(50.0%)诉全身乏力,8 例(40.0%)诉怕冷,13 例(65.0%)诉颜面部水肿。所有患者血压基本正常,平均收缩压(119.2 ± 27.5) mmHg,平均舒张压(74.8 ± 20.7) mmHg,心率 62~98 次/分。

2. 心脏超声及肌电图检查结果:20 例患者甲状腺超声检查

结果均显示甲状腺质地不均,大部分患者甲状腺体积无增大,仅 3 例(15.0%)患者甲状腺体积增大,5 例(25.0%)患者伴有结节。5 例(25.0%)患者心脏超声检查结果提示心包积液,但未见心脏增大或心脏功能减退。肌电图检查结果显示仅 5 例(25%)患者有异常,表现为非特异性肌源性损害。

3. 实验室检查结果:20 例患者 ALT(76.4 ± 19.7) U/L, AST(81.4 ± 29.6) U/L, CK(2730.9 ± 997.1) U/L, LDH(506.8 ± 187.6) U/L。血钾和血镁均在正常值范围内。甲状腺功能检查结果显示,13 例(65.0%) FT₃ < 2.0 pg/ml, 10 例(50.0%) FT₄ < 9.32 ng/dl, 13 例(65.0%) TSH > 100.00 U/L。所有患者 TPOAb 和 TgAb 为阳性,5 例(25%)患者 TgAb > 4 000 IU/ml, 6 例(30%)患者 TPOAb > 600 IU/ml。仅 8 例(40.0%)患者 TRAb 阳性,3 例(15.0%)患者 TRAb > 40 IU/L(检测最高限值)。

4. 治疗方式:所有患者一经诊断即开始左旋甲状腺激素治疗,治疗剂量从 50 μg/d 起始,大部分患者 1 个月左右肌无力症状开始缓解,血清肌酶谱水平开始显著下降,3~6 个月能完全恢复正常。

讨论

HM 发病率较低,大部分患者以门诊治疗为主,国外曾报道 25 年间统计病例 32 例^[1]。本文报道的 HM 以双下肢或全身乏力为首发症状,符合 HM 诊断标准,但以单独性肌无力症状为主诉的 HM 非常罕见。甲状腺激素参与骨骼肌的收缩代谢、再生和肌发生过程,甲状腺激素水平的波动与肌病紧密相关^[2],如 HM 导致横纹肌溶解症可能与糖原分解中的可逆缺陷、线粒体代谢障碍线粒体酶活性低相关联^[1]。

HM 主要表现为周围神经系统功能障碍及近端肌病两种形式。常见的单神经病是腕管综合征,另一种不常见的形式是全身感觉运动轴突多发性神经病,约 1/3 的患者可发展为近端上肢和下肢的肌肉无力、疲劳、肌痛和肌肉痉挛。其中神经病变、肌病和腕管综合征发病率分别为 15.0%、7.5% 和 32.5%,与本文报道一致,HM 患者最常见的主诉为双下肢或全身乏力。

HM 患者中甲减症状并不典型,本文报道的患者中仅有 8 例(40%)表现为怕冷等甲减症状,实际上 HM 的临床体征和症状多种多样,包括虚弱、痉挛、肌肉疼痛、Dupuytren 挛缩、有限的关节活动性、腕管综合征、触发器手指、迟缓的运动和反应、肌肉水肿、无症状高肌酸激酶血症、肌肉假性肥大、横纹肌溶解症等。因此,可能有些轻症 HM 在临床中容易漏诊。同时,一部分 HM 患者并无典型的肌病和进行性近端肌无力表现,相反,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81600634);中华国际医学交流基金会森美中华糖尿病科研基金资助项目(Z-2017-26-1902-2)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科

通讯作者:谢君辉, E-mail: junhui_xiexie@ sina. com

往往主诉劳累性疼痛,由此导致僵硬、肌痛、疲劳和肌肉痉挛。因此 HM 患者常首诊于神经科。甲减累及骨骼肌异常还可表现为一些特殊的类型^[3]。Muir 等^[4]报道有 5 例患者由于 HM 导致急性冠脉综合征(ACS),由于甲减决定了糖胺聚糖进入间隙空间的量和肌肉的假性肥大,增加特定隔室内内容物的压力,毛细血管通透性随血浆积聚的蛋白质而改变。霍夫曼综合征非常罕见,常发生在未治疗的甲减患者中,主要为男性^[5],临床表现为近端肢体肌无力和肌肉增大(假性肥大),患者主诉肌肉僵硬、乏力、深腱反射延迟和合并/不合并肌肉痉挛。70%~90%的 HM 患者 CK 升高,但随着左旋甲状腺激素替代治疗后症状能逐渐好转,预后良好。Koche-Debre'-semelaigne 综合征(KDSS)是一种常见的假性肌肉肥大,主要发生在长期控制不良的中-重度甲减儿童中,男性多于女性,多发于亚洲等地区,患儿表现为体格小、体脂含量低和黏液性水肿外观,四肢、舌头和面部肌肉假性肥大^[6]。KDSS 可能与常染色体遗传、先天性甲状腺发育不良或后天免疫相关甲减有关^[7]。

意大利学者 Sindoi 等^[3]总结了自 1977 年以来报道的 150 例 HM 患者,是截止目前最多的病例报道;其中亚洲 17 例,中国 2 例;男女比为 4:3,年龄最小 1 岁,最大 81 岁,8% 患者 TSH > 100 U/L,7.3% 患者 CK > 1 000 U/L,其中有 2 例 CK > 10 000 U/L。Miguel^[1]总结了 32 例 HM 患者的临床表现,所有患者均有肌乏力症状,其他常见的临床表现为延迟肌腱反射至缓慢松弛期(41%)、肌肉压痛(25%)和肌肉硬结(9%);心电图结果显示只有 50% 患者表现为非特异性肌病改变;HM 病理特征表现为 II 型纤维萎缩、I 型纤维肥大、中央核沉积及坏死、炎症浸润和类核结构出现。有文献报道亚临床甲减也会出现肌病症状^[8]。Rodolico 等^[9]认为 HM 是桥本甲状腺炎的一个亚组,有以下几点可支持该结论:(1)患者发病年龄偏轻(<38 岁);(2)男女比为 1:1,显著不同于桥本甲状腺炎的 8:1;(3)血清中 TgAb 水平高于 TPOAb。我们也发现 HM 患者 TPOAb 和 TgAb 水平显著增加,但 TRAb 多呈阴性,超声检查结果显示甲状腺质地不均。但由于大多数 HM 患者恢复较快,未复查 TPOAb 和 TgAb,因此两种抗体与 HM 病情严重程度的相关性无从比较。

有学者观察分析了 40 例未经治疗的原发性甲减患者的肌电生理特征,其中 12 例(30%)表现为肌无力,18 例(45%)表现为深腱反射减弱或缺失;6 例(15%)存在神经病变,其中 4 例感觉和 2 例感觉运动同时异常,包括 5 例轻度及 1 例中度;3 例(7.5%)伴肌病,13 例(32.5%)伴腕管综合征。同时,该研究组认为性别、病程持续时间、TSH 水平和肌乏力症状与神经病变和肌病发生无显著相关性。但女性、年龄、病程和肌乏力的频率与腕管综合征发生具有明显相关性^[10]。

57%~90% 的 HM 患者都出现肌酶谱增高(尤其是 CK),与本研究结果一致。但很多原因都能导致骨骼肌损伤,而 CK 的特异性较低。CK 值与 TSH 呈正相关,与 FT₃ 与 FT₄ 呈负相关,这与甲减生化特征严重程度相符合,但与临床骨骼肌症状并不相关^[11]。可见,HM 的发病机制比较复杂。近一半的患者心电图检查均无特异性改变^[12]。HM 一般发生在病程长、程度

重、长期得不到有效治疗的甲减患者中,其特征性表现为血清肌酶谱水平升高,以 CK 升高最为显著。因此,不推荐心电图检查作为常规 HM 的检查项目。

HM 的治疗主要是补充左旋甲状腺激素,可明显缓解症状,在治疗几周内 CK 能降至正常范围。最早的一项关于 HM 临床特征的研究观察了 10 例 HM 患者,采用左旋甲状腺激素治疗 9 个月后患者临床症状和生化指标都能恢复正常。但并不是所有 HM 患者使用左旋甲状腺激素治疗后都能完全恢复,与骨骼肌损伤的严重程度、年龄有一定关系。

本文回顾性分析了 20 例主诉均因肌乏力就诊的 HM 患者,其首诊往往在神经内科、风湿科、骨科等,容易漏诊和误诊。虽然 HM 患者主要是以骨骼肌乏力及疼痛为主,但还有很多其他非特异症状和特殊少见的类型需要我们临床医师了解。根据美国甲状腺指南,血清中一种或两种肌酶谱水平升高(CK 和 LDH)持续 2 周即应考虑筛查 TSH 以排除甲减。同时,建议临床医师在桥本甲状腺炎的患者中筛查这类特殊亚型,尤其针对肌乏力考虑肌炎的患者中应该筛查甲状腺功能。

参 考 文 献

- [1] Madariaga MG. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years [J]. Thyroid, 2002, 12 (4): 331-336.
- [2] Bloise FF, Oliveira TS, Cordeiro A, et al. Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies [J]. Physiology, 2018, 9: 560.
- [3] Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, et al. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016, 17 (4): 499-519.
- [4] Muir P, Choe MS, Croxson MS. Rapid development of anterotibial compartment syndrome and rhabdomyolysis in a patient with primary hypothyroidism and adrenal insufficiency [J]. Thyroid, 2012, 22 (6): 651-653.
- [5] Achappa B, Madi D. Hoffmann's Syndrome-A Rare Form of Hypothyroid Myopathy [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11 (5): OL01-OL02.
- [6] Shaw C, Shaw P. Kocher-debre-semelaigne syndrome: hypothyroid muscular pseudohypertrophy-a rare report of two cases [J]. Case Rep Endocrinol, 2012, 2012: 153143.
- [7] Cimbek EA, Sen Y, Yuca SA, et al. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome with rhabdomyolysis and increased creatinine [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28 (11-12): 1383-1385.
- [8] Reuters VS, Teixeira Pde F, Vigario PS, et al. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism [J]. Am J Med Sci, 2009, 338 (4): 259-263.
- [9] Rodolico C, Toscano A, Benvenga S, et al. Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism [J]. Thyroid, 1998, 8 (11): 1033-1038.
- [10] Eslamian F, Bahrani A, Aghamohammadzadeh N, et al. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism [J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28 (3): 323-328.
- [11] Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism [J]. Endocr Res, 2005, 31 (3): 171-175.
- [12] Rodolico C, Bonanno C, Pugliese A, et al. Endocrine myopathies: clinical and histopathological features of the major forms [J]. Acta Myol, 2020, 39 (3): 130-135.

(收稿日期: 2019-11-20)

(本文编辑: 余晓曼)