甲状腺功能减退性肌病的诊治进展

玛依拉·哈布迪里汗 黄宇靖 徐江涛

830000 乌鲁木齐, 新疆军区总医院神经内科

通信作者: 徐江涛, Email: xujiangtao1959@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.015

【摘要】 临床上, 甲状腺功能减退性肌病(HM)并不少见, 但有时诊断却比较困难。一般通过仔细询问病史, 适当的血液化验来对HM进行临床诊断。虽然肌电图检查没有特异性, 但对评估神经肌肉受损程度是有用的。MRI和肌肉活检有助于鉴别诊断。HM预后一般良好, 治疗的关键是甲状腺激素替代治疗, 治疗的效果也是诊断HM的重要依据。本文从HM的发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗和预后方面进行综述。

【关键词】 甲状腺功能减退症; 肌疾病; 诊断; 治疗; 综述

Progress in diagnosis and treatment of hypothyroid myopathy Mayila Habudilihan, Huang Yujing, Xu Jiangtao

Neurology Department, General Hospital of Xinjiang Command, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Xu Jiangtao, Email: xujiangtao1959@163.com

【Abstract】 Clinically, hypothyroidism (HM) is not uncommon, but sometimes it is difficult to be diagnosed. Careful medical history and proper blood test are helpful for clinical diagnosis of HM. Although electromyography is not specific, it is useful in assessing the degree of neuromuscular impairment. MRI and muscle biopsy are helpful for differential diagnosis. The prognosis of HM is good. Thyroid hormone replacement therapy is the key treatment. The therapeutic effect is also an important basis for diagnosing HM. This article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of HM.

【Key words】 Hypothyroidism; Muscular diseases; Diagnosis; Treatment; Review

普通人群中, 5%~10%存在着甲状腺功能异常^[1], 其中, 甲状腺功能减退症(简称甲减症), 占人群的2%~6%, 估计全球患病率为0.2%~2%^[2]。患病率与性别和年龄相关, 老年人群中, 所有类型甲减症的患病率为12%以上。74岁以上人群中女性高于男性(21%比16%); 亚临床型高达1.3%~17.5%, 也是女性高于男性(7%~10%比2.3%)^[2]。甲减症的临床表现没有特异性, 较难识别, 需要血液激素水平的检测确定诊断。

基于临床的回顾性分析显示, 20%~80%的甲减症患者有肌肉方面的临床表现, 部分患者可表现为肌病, 但大多数症状轻微, 易被长期误诊误治^[3]。然而, 甲减性肌病(hypothyroid myopathy, HM)并没有一个明确的定义, 有人认为, 只有当甲减症患者的肌病症状为主要或唯一临床表现时, 才可成立诊断^[4]。

一、HM的发病机制

甲状腺激素对维持机体的稳态起着重要的作用, 是调节代谢的关键因子之一, 调节着机体对蛋

白质、碳水化合物和矿物质的利用, 促进骨骼、神经和骨骼肌结构发育和成熟, 维持骨骼肌形态功能完整性。甲状腺激素水平下降, 对骨骼肌的形成和修饰产生负面影响, 影响神经肌肉功能。骨骼肌表达Ⅱ型脱碘酶, 通过该酶将前体甲状腺素(T₄)脱碘并转运三碘甲状腺原氨酸(T₃)进入肌细胞, 维持细胞内T₃的适当浓度, 保证肌纤维正常的收缩-松弛生理活动过程^[5]。

HM的发病机制不是很清楚。甲状腺激素水平不足可能通过3个水平影响骨骼肌系统, 即神经、神经肌接头和肌纤维。一些病理生理学改变的发现可能有助于理解甲减症病程中肌肉系统的受累。甲减症患者存在着糖原代谢异常和氧化磷酸化异常、肌动蛋白肌球蛋白单元表达异常、黏多糖代谢异常和神经介导的损伤^[1]。另外, 对骨骼肌标本的肉毒碱分析发现, 甲减症患者的肉毒碱水平低于正常, 一旦甲状腺功能正常, 肉毒碱水平也正常, 因此, 肉毒碱水平下降可能与HM相关^[6]。

患者主诉运动耐力差和肌痛,这主要是Ⅱ型纤维萎缩、伴糖原储存的小液泡增加,但 α -葡萄糖苷酶、糖酵解和糖原分解途径正常或轻微减少。甲减症的骨骼肌损害是由于Ⅱ型快肌纤维和Ⅰ型慢肌纤维葡萄糖胺聚糖沉积、肌动蛋白-肌球蛋白单位收缩性减弱、肌球蛋白ATP酶活性降低以及ATP周转减慢所致。HM患者的骨骼肌线粒体数量倍增,可能是对代谢活动减慢的代偿,然而,这种代偿是无效的,因为线粒体更靠近肌纤维的表面,且氧化磷酸化耦联松散。因为碳水化合物的代谢依赖甲状腺激素的刺激,糖原累积可能是因甲状腺激素缺乏所致。肌肉线粒体功能异常和糖原利用障碍是HM肌无力的最重要的因素^[1]。Modi^[7]报道15例原发性甲减症患者针穿骨骼肌组织病理检查结果,73%的病人检出中央核,且发现中央核的存在与甲减症的严重程度、病程及肌肥大、痛性肌痉挛相关,但与肌无力无关,认为HM骨骼肌中央核的存在是胚胎蛋白重新激活所致的骨骼肌结构破坏。

二、HM的临床表现与类型

1. HM的临床表现:除甲减症典型的临床症状和体征(如嗜睡、怕冷和抑郁)外,患者常常主诉肌肉损害的症状,包括易疲劳、无力、肌痛、痛性肌痉挛、肌强直(假性肌强直,表现为肌肉松弛困难)、肌肥大(假性肌肥大,表现为肌肿胀)和肌萎缩等^[8],还可表现为肩痛、运动疼痛、掌腱膜挛缩症(Dupuytren contracture)、关节活动受限、腕管综合征、扳机指和深部肌腱松弛相延迟(delayed deep relaxation phase of tendon)。有时肌肉症状可能是HM的唯一临床表现^[2, 9-11]。HM症状特点是受累肌群一般以肩胛带、骨盆带和肢体近端骨骼肌为主^[4];症状呈缓慢进展。肌肉肿胀是HM的典型体征,但并不常见,易被临床医师忽视。用手指轻按肌肉可以使肌肉肿胀更明显,在1~2 s内最明显,在5~10 s内逐渐消退,肿胀的程度和持续时间与表面的软组织厚度、肌肉的厚度和压迫刺激的强度有关。以前认为肌肉肿胀是一种非特异性的表现,可以见于营养不良、维生素缺乏症和低蛋白血症,也可见于甲减症,但是, HM更易出现肌肉肿胀^[12]。

2. HM的临床类型:从现有报道的病例来看,根据临床症状的表现特点, HM有以下几种临床类型:(1)单纯肌萎缩(肌萎缩型):以肌无力和肌萎缩为主要表现;(2)类多发性肌炎样综合征(类肌炎型):以肌无力和肌痛为主要表现,以轴向肌群(头和腹部伸肌群)和骨盆肌群受累更广泛和明显,肌酶明显升高^[13];(3)不伴肌强直的肥大性肌病(肌肥大类型):以肌无力和肌肥大为主要表现;(4)不伴肌肥大的强直

性肌病(肌强直型):以肌无力和肌强直为主要表现;(5)伴肌强直的肥大性肌病(肌强直肥大类型):以肌无力、肌强直和肌肥大为主要表现。根据起病年龄等特点,又可分成儿童型(Kocher-Debré-Sémélaigne综合征,是最早见诸报道的HM,由Cocher于1892年报道)^[14]和成人型(Hoffmann综合征,由Hoffman于1897年首先报道)^[15]。

HM比较罕见、也是比较严重的表现是横纹肌溶解症和急性筋膜间隔综合征^[16]。横纹肌溶解症主要表现为肌无力、肌痛、黑尿和肾衰,肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CK)水平通常很高。HM横纹肌溶解症的直接原因不清楚,可能与糖原降解缺陷和线粒体酶活性下降有关^[17-18]。急性筋膜间隔综合征是由于封闭的筋膜间隔内组织压力超过灌注压导致的神经肌肉缺血性损害。最常见的病因是急性挤压伤、物质滥用、肢体骨折或血管损伤,也可以单独由甲减症引起^[7, 19],目前仅有5例见诸文献的报道,其中4例为男性^[19-23]。

有人发现,桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)合并HM具有一定特点,有别于单纯的HT,如:女性/男性比为1:1,单纯HT为 $\geq 5:1$;甲状腺萎缩变异型占优势,单纯HT相对罕见;肌病的起病年龄 < 40 岁,单纯HT起病年龄较大;血清抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)水平较高,单纯HT过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)更高^[9-10]。

另外,甲状腺功能亢进治疗过程中,如甲状腺激素水平快速下降,也可能导致HM,应该引起重视。有人报道了1例在治疗甲状腺功能亢进的过程中,患者肌痛和CK增高,经降低抗甲状腺药物量后,甲状腺激素水平恢复正常,肌肉症状消失,肌酶正常^[24]。Passeri等^[25]报道1例先天性肌强直合并甲减症女性患者,经甲状腺激素替代治疗后,先天性肌强直的症状消失。甲减症可能增加他汀类相关的肌病风险^[26]。甲减症患者可伴发纤维肌痛症,表现为全身肌肉疼痛、多发对称性压痛点和睡眠障碍,但不伴肌酶升高^[13]。

三、HM的诊断与鉴别诊断

甲减症的诊断有赖于血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free three iodosine adenosine, FT3)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)检测。甲减症患者常常有CK和其他肌酶的升高,当临床上碰到无法解释的持续性肌酶升高的患者,应想到甲减症。在深部腱反射的临床评价中,松弛相延迟是获得性原发性甲减症的常见体征,在儿童青少年新发或严重原发

性甲减症患者可以见到^[27]。在明确甲减症的基础上,如果患者有明显的肌病症状,应考虑HM诊断。甲状腺激素替代治疗对甲减症症状及肌病症状良好的反应性是最后确认HM最重要的依据。当治疗反应不佳时,应注意是否同时合并有其他内分泌疾病,如Cushing病,或其他类型的肌病,如线粒体病等^[13,28]。但应注意的是肌病症状可以发生在生化甲减症之前或同时发生^[10]。亚临床甲减症患者主诉肌力受损和神经肌肉症状也可能提示神经肌肉功能受损^[29]。

HM的肌病症状没有特异性,与其他病因所致的肌病区别不大。部分HM患者并没有典型的肌病表现和进行性近端肌无力,而是以运动疼痛、强直、肌痛、疲乏和痛性肌痉挛为主要表现^[30]。全身性肌痛伴有痛性扳机点常常提示该病,这些非特异性症状也可以出现在甲减症的早期。肌肉痛和肌肉“麻木”的感觉常见,且易在寒冷刺激的情况下加重^[2]。

甲减症患者57%~90%存在着血清肌酶水平的升高,特别是CK。然而,血清CK升高特异性较低,因为可由不同原因的肌肉损害导致。在HM患者中,血清CK水平波动的幅度很大,在正常水平的10~100倍。在HM类肌炎型患者中,CK水平非常高。血清CK水平值与血清TSH水平呈正相关,与血清FT3和FT4水平呈负相关,但与临床肌肉症状的严重性不相关。另外,在没有心肌病的情况下,也可以出现心肌CK同工酶(CK-MB)水平升高。根据美国甲状腺协会的指南,当CK或CK合并乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)持续2周升高时,有必要查甲状腺功能,以排除甲减症^[2]。如果CK和(或)LDH独立存在,或与以下任何一种情况合并存在,也有必要进行甲状腺功能检测,如高胆固醇血症、低钠血症、高催乳素血症和贫血。血清CK水平在开始左旋甲状腺素(L-T4)替代治疗后数周降至正常范围^[31]。

肌电图可见运动单位电位平均时程缩短,这点与原发肌病相同,还可见到多相电位增加。然而,只有半数的HM患者可见到这些肌电图改变^[3,30]。因此,肌电图不能作为HM的诊断和鉴别诊断工具。肌肉核磁共振成像检查有助于鉴别炎性肌病、肌坏死、亚急性肌肉失支配和感染性肌炎等^[15]。

HM的组织学和组织化学研究文献并不多。HM类肌炎型的组织病理学改变略具特点,表达I型组织相容性抗原复合物(major histocompatibility complex- I, MHC- I)的肌纤维、纤维坏死和T细胞浸润等。特别是在炎症性HM中,包括CD₈⁺和CD₄⁺肌内膜浸润细胞、束周纤维萎缩、肌纤维同时在肌膜和肌浆水平表达MHC- I抗原以及伴有噬肌细胞

的大量坏死。类肌炎型应与多发性肌炎鉴别,鉴别点除甲减症症状外,最主要的是甲状腺激素替代治疗后,平均2个月肌酶降至正常,3个月肌病症状缓解,且不易复发^[4]。其他类型的HM形态学改变常不具特异性,表现包括肌纤维大小的变异、I型纤维优势、II型纤维萎缩、中央核、散发性坏死和增生、糖原聚集和线粒体功能紊乱。肌活检对部分病例的确诊可能有帮助,可揭示HM相关肌病与炎症性肌病之间的不同形态学特点,对那些T4治疗仍持续存在肌病主诉的患者可能有一定的指导意义^[32]。

四、HM的治疗与预后

HM的临床预后绝大多数良好,治疗的关键是L-T4替代治疗。肌肉症状的消除需要一个较长的治疗时间,一般在持续用药的第2~3个月出现症状的缓解,有时,肌病症状的恢复可能是不完全的。对治疗的反应与肌肉损害的严重程度和患者的年龄相关。有人报道1例59岁的男性严重甲减症患者,严重感觉性神经病、腕管综合征、轻度运动神经病和中度肌病,替代治疗消除了周围神经疾病的表现,但肌病的表现,如无力和肌萎缩持续存在。作者指出,尽管甲状腺功能一直维持在正常水平,但患者可能存在着肌肉将T4脱碘成T3的能力下降,此时L-T4联合T3治疗,可能会使某些患者获益^[33]。特别值得注意的是,在甲减症未被控制前,应避免应用降脂药,包括他汀类和贝特类^[26,34-35]。

总之,在临床实践中, HM并不少见,当甲减症的临床表现不典型时,诊断比较难。仔细询问病史,适当的血液化验(CK、TSH、FT3、FT4、TgAb和TPOAb)有助于HM的临床诊断。肌电图和神经电图检查尽管没有特异性,但对评估神经肌肉受损程度是有用的。MRI检查对鉴别诊断可能有一定帮助。很少需要做肌肉活检,尽管组织学检查没有特异性,但肌肉活检仍然是鉴别HM与其他肌肉疾病可选择的方法。HM预后良好,治疗的关键是甲状腺激素替代治疗,治疗的效果也是诊断HM的重要依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索和筛选、资料提取为玛依拉·哈布迪里汗、黄宇靖、徐江涛,论文撰写为玛依拉·哈布迪里汗,论文修订为徐江涛

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1007/s11154-016-9357-0.
- [2] Radu I, Groppa L, Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism [J]. Rev Med Chir Soc Med Nat, 2016, 120(2): 244-251.

- [3] Duyff RF, Van den Bosch JV, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(6): 750-755.
- [4] 戴冽, 郑东辉, 莫颖倩. 甲状腺功能减退症伴多发性肌炎样综合征三例[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(3): 244. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.03.025.
- [5] Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, et al. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination[J]. *Thyroid*, 2005, 15(8): 787-798. DOI: 10.1089/thy.2005.15.787.
- [6] Sinclair C, Gilchrist JM, Hennessey JV, et al. Muscle carnitine in hypo- and hyperthyroidism[J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(3): 357-359. DOI: 10.1002/mus.20336.
- [7] Modi G. Cores in hypothyroid myopathy: a clinical, histological and immunofluorescence study[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 175(1): 28-32.
- [8] Ramadhan A, Schondor R, Tamilia M. Rhabdomyolysis and peroneal nerve compression associated with thyroid hormone withdrawal in the setting of remnant ablation: review of the literature [J]. *Eddocr Pract*, 2011, 17(4): 629-635. DOI: 10.4158/EP10263.RA.
- [9] Solmaz V, Yavuz S, İnancr A, et al. Investigation of Nerve Conduction Studies of Carpal Tunnel Syndrome Cases With Different Risk Factors: An Electrodiagnostic Study[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(2): 139-143. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000352.
- [10] Wood-Allum CA, Shaw PJ. Thyroid disease and the nervous system[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 120: 703-735. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00048-6.
- [11] Madhu SV, Jain R, Kant S, et al. Myopathy presenting as a sole manifestation of hypothyroidism[J]. *J Assoc Physicians India*, 2010, 58: 569-570.
- [12] Vignesh G, Balachandran K, Kamalanathan S, et al. Myoedema: a clinical pointer to hypothyroid myopathy[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(2): 352. DOI: 10.4103/2230-8210.109672.
- [13] Ohara N, Katada S, Yamada T, et al. Fibromyalgia in a Patient with Cushing's Disease Accompanied by Central Hypothyroidism. [J]. *Intern Med*, 2016, 55(21): 3185-3190. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5926.
- [14] Cimbek EA, Sen Y, Yuca SA, et al. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome with rhabdomyolysis and increased creatinine[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(11/12): 1383-1385. DOI: 10.1515/jpem-2014-0411.
- [15] Chung J, Ahn KS, Kang CH, et al. Hoffmann's disease: MR imaging of hypothyroid myopathy[J]. *Skelet Radiol*, 2015, 44(11): 1701-1704. DOI: 10.1007/s00256-015-2226-1.
- [16] Cai Y, Tang L. Rare acute kidney injury secondary to hypothyroidism-induced rhabdomyolysis[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(1): 172-176. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.1.172.
- [17] Kaminsky P, Robin-Lherbier B, Brunotte F, et al. Energetic metabolism in hypothyroid skeletal muscle, as studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74(1): 124-129. DOI: 10.1210/jcem.74.1.1727810.
- [18] Madariaga MG. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years[J]. *Thyroid*, 2002, 12(4): 331-336. DOI: 10.1089/10507250252949478.
- [19] 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. DOI: 10.1089/thy.2011.0136.
- [20] Hariri N, Mousa A, Abu-Halimah S, et al. Bilateral lower extremity anterior compartment syndrome in a severely hypothyroid patient[J]. *Am Surg*, 2014, 80(12): E337-E338.
- [21] Thacker AK, Agrawal D, Sakari NB. Bilateral anterior tibial compartment syndrome in association with hypothyroidism[J]. *Postgrad Med*, 1993, 69(817): 881-883.
- [22] Hsu SI, Thadhani RI, Daniels GH. Acute compartment syndrome in a hypothyroid patient[J]. *Thyroid*, 1995, 5(4): 305-308. DOI: 10.1089/thy.1995.5.305.
- [23] Mills J, Pretorius V, Lording T, et al. Bilateral anterior compartment syndrome after routine coronary artery by-pass surgery and severe hypothyroidism[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(4): 1338-1340. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.028.
- [24] Li Q, Liu Y, Zhang Q, et al. Myopathy in hyperthyroidism as a consequence of rapid reduction of thyroid hormone: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7591. DOI: 10.1097/MD.00000000000007591.
- [25] Passeri E, Sansone VA, Verdelli C, et al. Asymptomatic myotonia congenita unmasked by severe hypothyroidism[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(4): 365-367. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.01.006.
- [26] Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, et al. Acute Onset Significant Muscle Weakness in a Patient Awaiting Liver Transplantation: Look for Statins[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(1): 66-67. DOI: 10.1016/j.jceh.2016.09.007.
- [27] Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(4): 373-382. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.005.
- [28] Finsterer J, Huber J. Multisystem Disease, Including Eosinophilia and Progressive Hyper-Creatine-Kinase-emia over 10 Years, Suggests Mitochondrial Disorder[J]. *Case Rep Neurol*, 2017, 9(1): 69-75. DOI: 10.1159/000466686.
- [29] Reuters VS, Teixeira Pde F, Vigário PS, et al. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism [J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(4): 259-263. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181af7e7c.
- [30] Rodolico C, Toscano A, Benvenega S, et al. Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 1998, 8(11): 1033-1038. DOI: 10.1089/thy.1998.8.1033.
- [31] Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(11): 1573-1575.
- [32] Lin RT, Liu CK, Tai CT, et al. Hypothyroid myopathy-pathological and ultrastructural study[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2000, 16(2): 68-75.
- [33] Torres CF, Moxley RT. Hypothyroid neuropathy and myopathy: clinical and electrodiagnostic longitudinal findings[J]. *J Neurol*, 1990, 237(4): 271-274.
- [34] du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 1-16. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029.
- [35] Wu J, Song Y, Li H, et al. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(12): 1169-1174. DOI: 10.1007/s00228-009-0723-7.

(收稿日期: 2018-03-20)

(本文编辑: 戚红丹)