

重度甲状腺功能减退合并 多器官功能不全一例

· 病例报告 ·

陈仕飞¹, 龚凡², 陆文¹, 陶慧琳¹

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82104786)

作者单位: 1. 上海市宝山区中西医结合医院全科医学科, 上海 201999; 2. 上海中医药大学附属曙光医院内分泌科, 上海 201203

第一作者: 陈仕飞, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌疾病的临床和实验研究。E-mail: cljyy5@126.com

通信作者: 陶慧琳, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌疾病的临床和实验研究。E-mail: huilintao@hotmail.com

[关键词] 甲状腺功能减退症; 横纹肌溶解综合征; 肝功能不全; 肾功能不全

[中图分类号] R 581.2 [文献标识码] B [文章编号] 1674-3806(2024)06-0694-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.06.19

1 病例介绍

患者,男,22岁,因“乏力半年,加重2个月”于2023年8月4日收入上海市宝山区中西医结合医院。患者半年前出现乏力,无头晕、头痛,无肢体活动障碍,无肌肉酸痛,无胸闷、胸痛,无心慌、心悸等不适症状,未就诊治疗。2个月前患者活动后出现乏力进行性加重,肌肉酸痛,时有胸闷、胸痛,畏寒,无恶心、呕吐,无尿色异常,无少尿,无双下肢水肿,无发热。2023年8月3日于上海市宝山区中西医结合医院就诊,门诊检查血生化示:丙氨酸氨基转移酶59 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶同工酶30.1 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶99 U/L,总胆红素40.3 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素4.5 $\mu\text{mol/L}$,肌酐161 $\mu\text{mol/L}$,尿酸444 $\mu\text{mol/L}$,肌酸激酶4740 U/L,肌酸激酶同工酶15.08 ng/mL,总胆固醇8.75 mmol/L,甘油三酯1.87 mmol/L,高密度脂蛋白2.10 mmol/L,低密度脂蛋白5.93 mmol/L。胸部CT平扫示:两肺上叶条索影,心包积液,双侧胸腔积液。腹部超声示:胰尾稍增厚,肝、胆、脾、双肾未见明显异常;双侧输尿管未见明显扩张,腹腔见积液。患者既往体健,无慢性内科病史,无传染病史,无手术外伤史,无家族遗传病史,无抽烟饮酒史。入院查体:体温36.7 $^{\circ}\text{C}$,脉搏61次/min,呼吸频率18次/min,血压144/62 mmHg。神志清,全身皮肤黏膜无黄染,全身浅表淋巴结无肿大,双侧甲状腺无肿大。双肺呼吸音清,双肺未闻及干啰音、湿啰音。心率61次/min,心律齐,各瓣膜听诊区无病理性杂音。入院后实验室检查示:肌酸激酶3463 U/L,肌酸激酶同工酶206 U/L,高敏肌钙蛋白I 0.01 ng/mL,肌红蛋白303.81 ng/mL,丙氨酸氨基转移酶222.0 U/L,天门

冬氨酸氨基转移酶192 U/L,总胆红素42.6 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素35.4 $\mu\text{mol/L}$,肌酐140 $\mu\text{mol/L}$,尿酸424 $\mu\text{mol/L}$ 。血尿常规、电解质、B型利钠肽、肝炎病毒标志物、肿瘤标志物、类风湿因子、血沉、抗环瓜氨酸多肽抗体、体液免疫、免疫固定电泳、血清蛋白电泳、ds-DNA、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、自身免疫性肝病抗体均正常。胸、腹超声示:右侧胸腔积液,腹腔积液。心脏超声示:轻度二尖瓣反流,左室收缩功能未见明显异常,左室舒张功能未见明显异常,心包微量积液。心电图、上下腹CT平扫、磁共振胰胆管成像、肌电图均正常。结合病史及辅助检查结果,初步考虑诊断为横纹肌溶解综合征。予谷胱甘肽2.4 g/d、多烯磷脂酰胆碱465 mg/d静脉滴注保肝降酶,肾康注射液80 mL/d静脉滴注活血护肾,大量补液水化治疗。8月7日甲状腺功能检查示:三碘甲状腺原氨酸0.49 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸1.78 pmol/L,甲状腺素6.44 nmol/L,游离甲状腺素2.50 pmol/L,促甲状腺激素 $>100 \mu\text{IU/mL}$,甲状腺球蛋白 $<0.10 \text{ ng/mL}$,甲状腺球蛋白抗体 $>2000 \text{ IU/mL}$,甲状腺过氧化物酶抗体 $>2000 \text{ IU/mL}$,促甲状腺素受体抗体38.14 IU/mL。甲状腺超声检查示:双侧甲状腺弥漫性病变伴血供稍增多,拟C-TIRADS 1类。临床修正诊断为桥本氏甲状腺炎、重度甲状腺功能减退症(以下简称甲减)合并多脏器功能不全。给予优甲乐50 $\mu\text{g/d}$ [默克制药(江苏)有限公司,每日增加25 μg ,逐渐增加至100 $\mu\text{g/d}$]。8月18日复查血生化:丙氨酸氨基转移酶108 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶63 U/L,谷氨酰基转肽酶62 U/L,总胆红素35.8 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素31.2 $\mu\text{mol/L}$,肌酐103 $\mu\text{mol/L}$,

尿酸 271 $\mu\text{mol/L}$, 肌酸激酶 1 205 U/L, 肌酸激酶同工酶 4.77 ng/mL, 高敏肌钙蛋白 I 0.00 ng/mL, 肌红蛋白 51.52 ng/mL。实验室检查示: 肝肾功能较前好转, 肌酸激酶较前下降。患者乏力较前好转, 予以出院。出院后门诊随访, 口服优甲乐 100 $\mu\text{g/d}$, 多烯磷脂酰胆碱胶囊保肝降酶。2 周后肝功能、肾功能、

血脂、心肌酶谱均恢复正常, 3 个月后甲状腺功能基本恢复正常, 胸腔积液、心包积液、腹腔积液均消退。血生化指标从初发至好转的变化情况见表 1, 甲状腺功能指标从初发至好转的变化情况见表 2。本研究获上海市宝山区中西医结合医院医学伦理委员会批准。

表 1 患者血生化指标变化情况

日期	丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	天门冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	肌酸激酶 (U/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
8 月 3 日	59	99	161	4 740	8.75	1.87	5.93
8 月 4 日	222	192	140	3 463	—	—	—
8 月 18 日	108	63	103	1 205	—	—	—
9 月 4 日	32	39	99	161	3.67	0.70	2.35
10 月 11 日	26	26	83	150	3.39	0.64	1.98

表 2 患者甲状腺功能指标变化情况

日期	游离三碘甲状腺原氨酸 (pmol/L)	游离甲状腺素 (pmol/L)	促甲状腺激素 ($\mu\text{IU/mL}$)	甲状腺球蛋白抗体 (IU/mL)	甲状腺过氧化物酶抗体 (IU/mL)	促甲状腺素受体抗体 (IU/mL)
8 月 7 日	1.78	2.50	>100	>2 000	>2 000	38.14
9 月 4 日	4.38	17.96	36.87	>2 000	>2 000	—
10 月 11 日	4.86	22.76	7.32	>2 000	>2 000	>40

2 讨论

2.1 甲减是由甲状腺激素 (thyroxine hormone, TH) 缺乏引起的临床常见疾病。由甲状腺分泌的 TH, 参与人体所有器官组织的生长发育和新陈代谢, 人体主要器官几乎都会被甲减影响^[1]。部分甲减患者可能以其他器官的损伤为第一表现, 易造成误诊、漏诊。

2.2 TH 代谢受碘甲状腺原氨酸脱碘酶系统的调节, 这些酶 (表达于肝脏、肾脏、垂体、中枢神经系统和骨骼肌) 通过将 T_4 转化为 T_3 , 灭活 T_3 或将 T_3 转化为非活性代谢物来防止 T_4 发挥作用。肝脏还参与 TH 的运输和代谢。在运输过程中, 肝脏会摄取 5% ~ 10% 血浆 T_4 。肝脏是合成甲状腺激素转运蛋白的主要场所^[2]。TH 可以诱导肝脏内脂肪分解, 甲减时, 肝脏脂肪分解减少, 而胰岛素抵抗导致脂肪生成增加^[3], 从而形成非酒精性脂肪肝。甲减可直接或通过氧自由基增加间接导致肝脏炎症和纤维化^[4], 而且会降低胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的活性, 导致胆红素排泄率降低。胆囊肌张力低下导致胆道排空延迟, 加上总胆固醇和低密度脂蛋白水平较高^[5], 促进胆结石的形成。因此, 脂质代谢减弱、肝脂肪变性和胆结石的形成, 导致肝功能异常。

2.3 横纹肌溶解综合征通常基于肌肉酸痛伴肌酸激酶升高至正常值的 5 倍以上而诊断。本例患者有肌

肉酸痛, 肌酸激酶高于正常值的 5 倍以上, 故诊断为横纹肌溶解综合征。甲减导致横纹肌溶解综合征少见, 其机制尚不清楚。可能与 TH 缺乏导致糖原分解、线粒体氧化代谢和甘油三酯周转异常, 导致快肌纤维转变成了慢肌纤维, 从而引起肌溶解有关^[6]。甲减可抑制肌肉细胞中的线粒体活性, 并导致多种代谢途径失调^[7]。横纹肌溶解综合征患者中肌红蛋白会导致肾小管阻塞和管腔内压力增加, 降低肾小球滤过率。血红素诱导的肾小管氧化损伤产生自由基会促进急性肾损伤的发展。在甲减患者中, 横纹肌溶解综合征是急性肾功能衰竭的主要原因^[8]。TH 缺乏可能会加剧肾毒性, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和增加交感神经反应, 进而减少肾血流量^[9]。

2.4 TH 影响脂质的合成、动员和降解, 且对降解的影响大于对合成的影响^[10]。TH 通过诱导 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶来刺激肝脏合成胆固醇, 催化 HMG-CoA 转化为甲羟戊酸^[11]。TH 可以增加肝脏和外周低密度脂蛋白受体水平, 并且正向调节低密度脂蛋白受体的活性, 从而影响血脂。甲减时, 低密度脂蛋白受体减少, 活性降低, 导致血脂分解减少, 血清胆固醇反而升高^[12]。TH 还可以通过增加胆固醇酯转移蛋白活性来影响高密度脂蛋白代谢, 胆固醇酯转移蛋

白将胆固醇酯从高密度脂蛋白 2 交换为极低密度脂蛋白,并将甘油三酯交换变为相反方向^[13]。TH 还会刺激脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶,前者分解富含甘油三酯的脂蛋白,后者将高密度脂蛋白 2 水解为高密度脂蛋白 3,并有助于将低密度脂蛋白转化为高密度脂蛋白 3^[14]。

2.5 在心肌细胞中,TH 通过与分布在心肌细胞中的 TH 受体结合,从而激活正向调节基因的转录发挥其生物学作用^[15]。TH 增强糖酵解和氧化磷酸化途径中必需酶的功能,促进 ATP 合成以满足代谢亢进状态增加的能量需求^[16]。TH 显著影响心脏组织中新生血管的形成和血管重组,刺激血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子的产生,促进新血管的发育。同时,TH 参与调节钾、钠和钙通道的表达,进而影响动作电位的持续时间和幅度^[17]。因此,甲减可能会导致心肌萎缩、心室扩张、心肌血流受损、心脏收缩功能障碍^[18],从而引起心力衰竭、冠心病、高血压及扩张型心肌病等疾病。心包积液的发生可归因于心外膜血管通透性增加,导致心包腔内液体积聚^[19],其他浆膜腔积液也可能与血管通透性增加相关。

综上所述,由于 TH 参与全身的细胞代谢,甲减可能出现全身的并发症。本例患者出现不明原因多脏器功能障碍,结合其病史及辅助检查结果,考虑为重度甲减。补充左甲状腺素后患者脏器功能逐渐恢复。因此,临床医师遇到不明原因多脏器功能障碍时,需行甲状腺功能检查排除甲减。

参考文献

- [1] 戴松松,刘 昉. 甲状腺素信号通路调控自噬机制研究进展[J]. 陕西医学杂志,2023,52(6):764-767.
- [2] Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019,15(8):479-488.
- [3] Sinha RA, You SH, Zhou J, et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy[J]. J Clin Invest, 2012,122(7):2428-2438.
- [4] Musso G, Gambino R, Durazzo M, et al. Adipokines in NASH: post-prandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease[J]. Hepatology, 2005,42(5):1175-1183.
- [5] Völzke H, Robinson DM, John U. Association between thyroid function and gallstone disease[J]. World J Gastroenterol, 2005,11(35):5530-5534.
- [6] Gurala D, Rajdev K, Acharya R, et al. Rhabdomyolysis in a young patient due to hypothyroidism without any precipitating factor[J]. Case Rep Endocrinol, 2019,2019:4210431.
- [7] Baghi MA, Sirajudeen J, Naushad VA, et al. Severe hypothyroidism-induced rhabdomyolysis: a case report[J]. Clin Case Rep,2021,9(12):e05107.
- [8] Han B,Cheng T,Ye L,et al. Comparison between acute kidney injury(AKI) and non-AKI patients secondary to severe hypothyroidism[J]. Clin Case Rep, 2018,6(6):1066-1069.
- [9] Udovcic M, Pena RH, Patham B, et al. Hypothyroidism and the heart [J]. Methodist Deakey Cardiovasc J, 2017,13(2):55-59.
- [10] Tarboush F, Alsultan M, Alourfi Z. The correlation of lipid profile with subclinical and overt hypothyroidism: a cross-sectional study from syria[J]. Medicine (Baltimore), 2023,102(37):e34959.
- [11] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile[J]. Open Cardiovasc Med J, 2011,5:76-84.
- [12] Kaushik A, Agrawal M. Relationship between subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular complications[J]. Cureus, 2023,15(1):e33708.
- [13] Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein(CEETP) activity: review of in vitro and in vivo studies[J]. Biochim Biophys Acta, 1994,1215(3):209-236.
- [14] Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, et al. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004,24(10):1750-1754.
- [15] Saad NS, Mashali MA, Elnakish MT, et al. Effect of hypothyroidism on contractile performance of isolated end-stage failing human myocardium[J]. PLoS One, 2022,17(4):e0265731.
- [16] Sugandh F, Chandio M, Raveena F, et al. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine[J]. Cureus, 2023,15(8):e43697.
- [17] Olanrewaju OA, Asghar R, Makwana S, et al. Thyroid and its ripple effect: impact on cardiac structure, function, and outcomes[J]. Cureus, 2024,16(1):e51574.
- [18] Choi Y, Jung SY, Park JM, et al. Combination therapy of liothyronine and levothyroxine for hypothyroidism-induced dilated cardiomyopathy[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2023,28(2):144-148.
- [19] Kapoor A, Htut Z, Uduku C. Primary hypothyroidism unleashing severe pericardial effusion: lessons learnt from an atypical presentation of a common endocrine condition[J]. Cureus, 2023,15(10):e46947.

[收稿日期 2024-02-21][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

陈仕飞,龚 凡,陆 文,等. 重度甲状腺功能减退合并多器官功能不全一例[J]. 中国临床新医学,2024,17(6):694-696.