

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.017

罕见病病例

伴有亚临床甲状腺功能减退的脊髓亚急性联合变性 1 例并文献复习

冯潇潇, 齐倩倩, 刘卫刚, 董艳红, 吕佩源

基金项目: 2019, 2020 河北省高端人才资助项目(6833452, 83587216); 2019 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社: 2019-139-5); 2020 年河北省引智项目(冀科专函: 2020-19-2)

作者单位: 063210 河北省唐山, 华北理工大学研究生院(冯潇潇); 050051 石家庄, 河北省人民医院神经内科(冯潇潇, 吕佩源), 神经内三科(齐倩倩, 刘卫刚, 董艳红)

通信作者: 吕佩源, E-mail: peiyuanlu@163.com

【关键词】 脊髓亚急性联合变性; 维生素 B₁₂; 亚临床甲状腺功能减退; 甲状腺激素; 诊断; 治疗【中图分类号】 R581.2⁺2; R745.4 【文献标识码】 B

患者, 女, 49 岁。主因双足麻木 1 个月、双手麻木 15 d、四肢麻木 2 d 于 2019 年 10 月 24 日入院。患者自觉低头时出现一过性过电感, 双手持续性麻木, 执行精细动作能力下降。四肢麻木呈持续性, 双下肢无力感, 可自行行走及站立。既往亚临床甲状腺功能减退症 4 年, 目前口服左甲状腺素钠片 25 μg 每早 1 次, 后未定期复查甲状腺功能。神经系统查体: 双下肢音叉振动觉减退, 双侧跟腱、膝腱反射稍减弱, 余查体未见明显异常。实验室检查: WBC 2.79 × 10¹²/L, Hcy 149.10 μmol/L, VitB₁₂ < 50 ng/L, TSH 9.9 IU/ml, 抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 313.8 IU/ml。水通道蛋白及副肿瘤综合征相关抗体未见异常, 内因子抗体阳性。胃镜检查示慢性非萎缩性胃炎征象。神经电图及肌电图示: (1) 右正中神经腕掌段运动传导速度减慢; (2) 右正中神经、右尺神经诱发感觉波幅较左侧降低明显; (3) 右腓总神经末端潜伏期延长; (4) 双腓肠神经诱发感觉波幅减低, 左腓肠神经感觉传导速度减慢。颈椎 MR 示: C₃₋₄、C₅₋₆、C₆₋₇ 椎间盘突出, 以 C₄₋₅ 水平最重; C₂₋₃ 椎体对应段脊髓后索带状长 T2 信号; C₃₋₇ 椎体骨质增生。头颅 CT 未见明显异常。头颅 MR: 双顶叶、左颞叶多发小缺血灶。甲状腺超声示: 甲状腺弥漫性病变。视诱发电位示双眼 P100 潜伏期、波幅正常范围, 体感诱发电位示双上、下肢未见异常改变。最终诊断为伴有亚临床甲状腺功能减退的脊髓亚急性联合变性。患者入院后给予叶酸、VitB₆ 降同型半胱氨酸, VitB₁₂、VitB₁、甲钴胺、痘苗病毒致炎皮提取物、赖氨酸等营养神经治疗。治疗 20 d 后患者四肢麻木、双下肢无力感、心慌、执行精细动作能力较前好转, 行走及站立不受限, 低头时双足仍有一过性过电感, 神经系统查体较入院时无变化。

讨论 脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)是一种与 VitB₁₂ 吸收和代谢障碍密切相关的进行性脊髓神经疾病。SCD 病变大多局限于颈、胸段脊髓后索或侧索, 主要以进行性感觉异常和痉挛性瘫痪症状为特征^[1]。SCD 起病隐匿, 早期缺乏特异性诊断方法, 而若延误诊断, 常会导致严重的不可逆的神经功能损伤。亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是一种常见的无典

型临床表现的内分泌代谢性疾病, 实验室检测结果为血清 TSH 水平显著升高, 而游离甲状腺素(FT₄)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平在正常范围^[2-3]。在普通人群中甲状腺功能减退的发病率为 1%, 而 SCH 的发病率为 5% ~ 17%, 在临床工作中, SCH 容易被忽视。SCH 引起的甲状腺激素异常可以导致 VitB₁₂ 缺乏, 进而促进 SCD 的发生发展^[4]。SCH 的发病机制可能是甲状腺自身或以外的结构异常引起的机体甲状腺激素合成、分泌障碍, 虽然 SCH 早期无明显症状, 但能够诱发多种疾病, 具有一定的临床危害。

本例患者为中年女性, 慢性病程。表现为低头时自觉一过性过电感, 双手持续性麻木, 执行精细动作能力下降。本例患者的症状、体征、血清学结果、神经电图 + 肌电图结果及影像学特征, 符合脊髓亚急性联合变性的诊断。本例患者既往亚临床甲状腺功能减退症病史, 入院后查甲状腺彩色超声及甲状腺功能结果也是有力证据。查胃镜提示慢性非萎缩性胃炎, 而且内因子抗体阳性, 临床诊断为自身免疫性胃炎。补充甲状腺素、B 族维生素等治疗后患者症状好转, 考虑为甲状腺功能减退导致的功能性 VitB₁₂ 缺乏可能性大。患者血同型半胱氨酸水平升高, 也间接支持存在功能性 VitB₁₂ 缺乏。

SCD 是由于 VitB₁₂ 缺乏引起的神经系统变性疾病, 累及中枢及周围神经系统。引起 VitB₁₂ 缺乏的原因众多, 在摄入、吸收、结合、转运或代谢障碍整个过程的任一环节发生紊乱均有可能出现。VitB₁₂ 是中枢神经系统发育和髓鞘形成过程中重要的辅酶, 需要经过肠道吸收和消化, 与血清运钴胺素蛋白结合发挥作用, 若体内 VitB₁₂ 水平降低可能会导致严重的神经系统并发症^[5]。因为人体内的 VitB₁₂ 需要从食物中摄取, VitB₁₂ 的吸收需要胃底腺壁细胞分泌的内因子辅助, VitB₁₂ 的转运需要结合转钴胺蛋白, 所以节食、偏食、萎缩性胃炎、胃大部切除术、药物因素、质子泵抑制剂等因素会使体内的 VitB₁₂ 水平显著减少。有研究发现, 甲状腺激素可影响消化系统对 VitB₁₂ 的吸收, 二甲双胍也会导致血清 VitB₁₂ 浓度下降^[6-7]。

VitB₁₂ 的缺乏会影响甲基化过程, 造成髓鞘脱失、轴突变

性,并引起血液系统、消化系统及神经系统的异常临床表现^[8-9]。甲基化循环功能障碍是 SCD 脊髓损伤的重要原因,而甲基化过程中的甲硫氨酸合成酶依赖于铜和钴胺,甲硫氨酸合成酶功能障碍可能引起脊髓髓鞘损伤^[10]。甲基化对调节少突胶质细胞的增殖和分化至关重要^[11]。甲状腺激素对髓鞘的再生及修复有保护作用,对神经递质系统与维持消化系统正常发育具有重要作用。甲状腺激素与 VitB₁₂ 两者之间存在一定的联系。甲状腺激素不足会引起胃肠功能紊乱、线粒体功能障碍、细胞代谢紊乱,从而影响 VitB₁₂ 的吸收及在体内发挥作用。研究显示,甲状腺功能减退患者中 VitB₁₂ 缺乏的患病率较高,原发性甲状腺功能减退患者中 1/3 的患者存在胃壁细胞抗体,甲状腺功能减退症很可能与恶性贫血有关^[4]。因 VitB₁₂ 缺乏会影响血红蛋白的合成及胃肠道功能,SCD 患者常伴有贫血、腹泻、乏力等临床症状。巨幼细胞性贫血可能是最常出现的早期症状之一^[12-13]。SCD 可累及大脑白质也会影响患者认知功能。

MR 检查可以清晰显示 SCD 的病灶特点,是目前唯一可以诊断 SCD 的影像学检查^[14]。但常规 MR 的敏感度较低,而且 MR 检查有一定的滞后性,故提出对于 SCD 的诊断应结合临床表现及血清 VitB₁₂ 的水平^[15]。SCD 早期病变表现为髓鞘肿胀,轴突变化不大。纤维的丢失导致间隙的形成,使组织在光学显微镜下呈现出疏松、空泡化的外观。SCD 病变主要位于颈髓或胸髓,多累及脊髓后索、侧索,少数也可累及大脑白质、视神经及自主神经系统等。SCD 的 MR 示矢状位可见条形或细线形长 T1 长 T2 信号,轴位可呈现“反兔耳”征或“倒 V”征^[16]。目前,诊断 SCD 的血清学重要依据仍然是总 VitB₁₂ 水平降低,但体内 VitB₁₂ 仅一小部分有活性且处于动态变化,所以当总 VitB₁₂ 水平正常时,不能判断活性 VitB₁₂ 是否缺乏,也不能作为排除 SCD 的依据。血清同型半胱氨酸、甲基丙二酸、平均红细胞体积增加能早期反映 VitB₁₂ 缺乏,可以作为辅助诊断 SCD 的实验室指标。

众多研究显示,早期诊断后进行及时的治疗可以逆转 SCD 的疾病进展,是改善 SCD 患者预后的关键^[17-18]。导致 SCD 的原因众多,发病机制尚未完全明确,在临床工作中极易漏诊。临床医生在日常工作中应加强对可疑 SCD 的确诊能力,做到早发现早治疗。对于甲状腺功能减退症患者要做到定期监测甲状腺激素及 VitB₁₂ 水平,及时给予针对性治疗,避免 SCD 发展到神经功能永久损伤的结局。

参考文献

[1] Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, et al. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: Review of observational studies[J]. J Gen Intern Med, 2006, 21 (10): 1063-1068. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00525.x.

[2] Oner FA, Yurdakul S, Oner E, et al. Evaluation of the effect of l-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism[J]. Acta Cardiol, 2011, 66 (1): 47-55. DOI: 10.1080/ac.66.1.2064966.

[3] O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood[J]. Arch Dis Child, 2011, 96 (3): 280-284. DOI: 10.1136/adc.2009.181800.

[4] Issac TG, Soundarya S, Christopher R, et al. Vitamin B₁₂ deficiency:

an important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations[J]. Indian J Psychol Med, 2015, 37 (1): 26-29. DOI: 10.4103/0253-7176.150809.

[5] Reynolds E. Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system[J]. Lancet Neurol, 2006, 5 (11): 949-960. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70598-1.

[6] 聂玉婷, 高利. 基于肠道菌群失调探讨脑系疾病从脾胃论治[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (11): 1390-1394. DOI: 10.7661/j.cjim.20191012.328.

[7] 朱海兵, 欧阳桂兰, 余海. 老年人脊髓亚急性联合变性的临床分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (2): 175-178. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.02.018.

[8] Sobczyńska-Malefora A, Gorska R, Pelisser M, et al. An audit of holotranscobalamin ("Active" B₁₂) and methylmalonic acid assays for the assessment of vitamin B₁₂ status: application in a mixed patient population[J]. Clin Biochem, 2014, 47 (1-2): 82-86. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.08.006.

[9] 杨素予, 周美宁. 甲钴胺与维生素 B₁₂ 治疗早期脊髓亚急性联合变性临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47 (7): 920-922, 926. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.07.033.

[10] Winston GP, Jaiser SR. Copper deficiency myelopathy and subacute combined degeneration of the cord-why is the phenotype so similar[J]. Med Hypotheses, 2008, 71 (2): 229-236. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.03.027.

[11] Moyon S, Ma D, Huynh JL, et al. Efficient remyelination requires DNA methylation[J]. eNeuro, 2017, 4 (2): e0336-16. DOI: 10.1523/ENEURO.0336-16.2017.

[12] Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency[J]. Front Mol Biosci, 2016, 3: 27. DOI: 10.3389/fmolb.2016.00027.

[13] Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, et al. Profil clinique, biologique, et thérapeutique de l'anémie par carence en vitamine B₁₂ dans le service d'hématologie de Marrakech (Maroc)[J]. Bull Soc Pathol Exot, 2013, 106 (2): 83-88. DOI: 10.1007/s13149-013-0282-4.

[14] 杨文魁, 薛鹏, 马秀华, 等. 脊髓亚急性联合变性的 MRI 诊断价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20 (5): 88-89. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.05.036.

[15] Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B₁₂ deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. J Neurol Sci, 2014, 342 (1-2): 162-166. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.020.

[16] Sun HY, Lee JW, Park KS, et al. Spine MR imaging features of subacute combined degeneration patients[J]. Eur Spine J, 2014, 23 (5): 1052-1058. DOI: 10.1007/s00586-014-3191-4.

[17] 文钦生, 杨劲松, 张玉松. 八珍汤治疗脊髓亚急性联合变性的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (19): 2485-2487. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.19.038.

[18] 臧卫周, 杨红, 张杰文. 脊髓亚急性联合变性的临床特征分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23 (1): 40-44. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.01.009.