

以乏力、食欲减退及 TPO-Ab、TgAb 全阴性为主要表现的 2 型糖尿病合并桥本氏甲状腺毒症 1 例病例报告

杨昌春¹ 夏佳毅² (通讯作者)

(1. 贵州中医药大学 贵州贵阳 550000; 2. 贵州中医药大学第一附属医院 贵州贵阳 550001)

摘要: 糖尿病和桥本氏甲状腺炎是内分泌科常见的两种疾病, 有少数病人可同时患此两种疾病, 更有极少数病人的临床相关症状与我们所熟知的有所区别, 本文目的在于探讨一例临床症状不典型的 2 型糖尿病合并桥本氏甲状腺炎患者的临床特征、治疗以及甲状腺自身免疫状态对 2 型糖尿病胰岛功能的影响。

关键词: 2 型糖尿病; 桥本氏甲状腺毒症; 乏力; 食欲减退; TPO-Ab 和 TgAb 全阴性;

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Hashitoxicosis; Feeble; anorexia;

TPO-Ab and TgAb are all negative;

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一组由多病因引起以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 是由于胰岛素分泌和 (或) 利用缺陷所引起。而 2 型糖尿病 (T2DM) 则是以胰岛素抵抗为主伴胰岛素进行性分泌不足, 到以胰岛素进行性分泌不足为主伴胰岛素抵抗的一类病症^[1]。桥本甲状腺毒症 (Hashitoxicosis, HT), 又称桥本氏甲亢, 属于自身免疫性甲状腺炎中的一种, 是一种桥本氏甲状腺炎和甲状腺机能亢进症并存的免疫性甲状腺病, 其临床表现为桥本氏甲状腺炎, 但是病程中甲亢和加减退交替出现。该病会破坏患者的消化系统、循环系统以及神经系统等, 病情严重者可危及生命^[2]。桥本甲状腺毒症有典型的甲亢症状和实验室改变, 可伴突眼和胫骨前粘液性水肿。但患者 TGAB 和 TPOAB 滴度高。这种桥本氏甲亢往往持续相当一段时间, 病程长短不一, 有的较长, 有的较短。其实验室检查为促甲状腺激素 (TSH) 降低, 单一血清游离四碘甲状腺原氨酸 (FT4) 或者单一血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 升高, 或者均同时升高; 单一血清甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 升高 3 倍以上, 或者单一甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 3 倍以上, 或者均升高 3 倍以上。我们在此报道了 1 例以乏力、食欲减退及 TPO-Ab 和 TgAb 全阴性为特殊表现的 2 型糖尿病合并桥本氏甲状腺毒症患者。基础疾病包括 2 型糖尿病、桥本氏甲状腺毒症。两种疾病均可导致乏力、食欲减退, 且患者 TPO-Ab 和 TgAb 全阴性, 因此为诊断带来困难。我们旨在为没有标准实验室检查阳性及临床表现特殊的患者诊治提供临床思路, 并推测患者出现乏力、食欲减退的原因与自身免疫相关。

1 临床资料

1.1 病史 患者男, 59 岁, 因“血糖升高, 全身乏力、食欲减退半月, 加重 3 天”于 2022 年 6 月 15 日入院。患者半月前无明显诱因出现全身乏力、食欲减退, 当时未予重视, 3 天前患者感乏力症状较前加重, 于家中自测血糖值 22mmol/L, 遂于当地医院就诊, 入院后常规检查提示血糖: 7.96mmol/L, 肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT): 224.00U/L, 谷草转氨酶 (AST): 135.00U/L; 血红蛋白 (HGB): 105.0g/L; 电解质、心电图、尿常规未见明显异常, 甲状腺功能提示: FT3: 16.68pmol/L, FT4: 66.73pmol/L, TSH: 0.014uIU/mL。患者既往有半年甲状腺功能减退症病史, 现予左甲状腺素钠片 50ug/d 替代治疗, 已自行停药。结合病史, 当地医院诊断: 1、2 型糖尿病, 2、甲状腺功能减退症, 予患者口服左甲状腺素钠片 25ug/d, 胰岛素泵常规降糖及保肝治疗, 患者血糖控制不佳, 3 天后治疗并未好转, 患者仍诉乏力及食欲不佳, 体重持续下降。遂来我院内分泌科就诊, 重新询问患者病史, 患者未继续服用左甲状腺素钠片。入院症见: 口渴多饮、多尿, 乏力, 伴肢体麻木、刺痛, 精神稍差, 纳差眠一般, 小便多, 大便干。乏力、食欲欠佳, 伴口、皮肤干燥、便秘。近 1 月内体重减少越 10 斤。既往 2 型糖尿 6+ 年, 予门冬 30 胰岛素早 13IU、晚 12IU 皮下注射, 自诉血糖控制尚可。否认高血压、心脏病、肝炎、结核等病史。否认吸烟饮酒史。1.2 体格检查: 体温 36.5℃, 血压 132/73mmHg, 心率: 105 次/min, 颜面正常, 面色苍白, 全身皮肤粘膜正常。甲状腺查体: 双侧腺体无肿大, 质硬,

压痛。心肺查体无异常, 四肢皮温低。神经系统查体: 神清语明, 记忆力稍减退, 脑神经查体无异常, 四肢肌力 5 级。四肢肌张力正常, 双足背动脉减弱, 深浅感觉查体无异常, 双上肢腱反射对称引出, 双下肢腱反射正常, 双侧病理征阴性。

1.2 实验室检查 甲状腺功能提示: FT3: 11.6pmol/L, FT4: 42.2pmol/L, TSH: 0.014uIU/mL。甲状腺相关抗体提示: TGAB: 14.6IU/mL, TRAB: < 0.800IU/L, TPOAB: 11.7IU/mL。糖化血红蛋白 (HbA1c): 7.40%。肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT): 502.40U/L, 谷草转氨酶 (AST): 420.90U/L, 乳酸脱氢酶: 378.10U/L; 血红蛋白 (HGB): 111.0g/L; 白细胞计数: $3.97 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比: 61.10%。电解质、尿常规、大便常规+潜血、甲状腺彩超提示: 甲状腺小, 回声欠均, 血流信号明显。肿瘤标志物、BNP、D-二聚体、心电图、胸部 CT 未见明显异常。

1.3 诊断及治疗 初步诊断患者为 1、2 型糖尿病并周围神经病变; 2、甲状腺功能亢进症 淡漠型-1) 病毒性亚急性甲状腺炎 2) 桥本氏甲状腺炎 (2C 型)。患者的症状以乏力、食欲减退、体重下降为主。乏力及食欲减退考虑为 2 型糖尿病常见症状, 加上淡漠型甲亢也可引起乏力、体重下降、肝功能损害、白细胞及中性粒细胞下降等表现, 而食欲减退症状不常见, 更应引起重视, 该患者甲状腺彩超提示血流信号丰富, 说明其甲状腺细胞正在发生破坏与漏出, 符合桥本氏甲状腺炎的病理特征。据报道, 桥本氏甲状腺炎可表现为以甲亢症状与甲减症状交替出现, 早期仅表现为 TPOAb 阳性, 没有临床症状, 病程晚期出现甲状腺功能减退的表现。即甲状腺功能正常的 AIT。HT 多数病例以甲状腺肿或甲减症状首次就诊。HT 表现为甲状腺中度肿大, 质地坚硬, 而萎缩性甲状腺炎 (AT) 则是甲状腺萎缩。而该病例的 TRAB、TPOAb 及 TGAB 均为阴性, 不排除是极少数的破坏抗体全阴性表现的 HT。针对甲状腺问题, 予小剂量糖皮质激素醋酸泼尼松片 15mg/d po qd 抑制免疫作用, 针对其副作用, 予雷贝拉唑肠溶胶囊 20mg po qd 抑酸护胃、维生素 B1 片 10mg po tid 营养神经、碳酸钙 D3 片 600mg po qd 补钙、盐酸普萘洛尔片 20mg po tid 降低心率、氯化钾颗粒 1.05g po bid 补钾。在降糖治疗的同时静脉注射谷胱甘肽保肝及生血宝补血养血治疗。

进一步为患者进行骨密度、神经肌电图、四肢多普勒血流图后提示患者骨量减少, 多发性周围神经损害, 四肢血流正常, 考虑 2 型糖尿病周围神经病变及骨质疏松症也可引起乏力症状。治疗上继续予营养神经、补钙治疗。

治疗 3 天后复查患者甲状腺功能提示: FT3: 4.43pmol/L, FT4: 27.4pmol/L, TSH: 0.016uIU/mL。甲状腺相关抗体提示: TGAB: 13.2IU/mL, TRAB: < 0.800IU/L, TPOAB: < 9.00IU/mL。肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT): 313.90U/L, 谷草转氨酶 (AST): 97.00U/L, 乳酸脱氢酶: 173.29U/L; 甲状腺功能及抗体、肝功能较前均明显好转, 提示治疗有效。继续治疗 1 周后再次复查血常规提示: 白细胞计数: $10.05 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比: 59.20%; 肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT): 63.20U/L, 谷草转氨酶 (AST): 19.90U/L, 乳酸脱氢酶:

(下转第 48 页)

(上接第46页)

176.25U/L; 甲状腺功能: FT3: 2.60pmol/L, FT4: 13.7pmol/L, TSH: 0.087uIU/mL。甲状腺相关抗体提示: TGAB: 14.6IU/mL, TRAB: < 0.807IU/L, TPOAB: < 9.00IU/mL。患者各项检查较入院时均有明显改善, 出院触诊甲状腺: 质地坚韧, 轻微压痛。5月后随访, 患者甲状腺无压痛, 无乏力, 食欲恢复, 体重回升2kg。

2 讨论

2型糖尿病(T2DM)是一种因胰岛素绝对或相对缺乏而导致糖代谢紊乱的一类疾病。桥本甲状腺炎(HT)是一种典型的器官特异性自身免疫性疾病。国外报道甲功异常疾病的患病率在糖尿病人群中为12.5%~51.6%, 是其他人体的2~3倍^[1]。T2DM发生自身免疫性甲状腺疾病的机制可能与机体长期高血糖状态、胰岛素分泌相对不足以及炎症因子水平升高相关^[2]。据研究表明^[3-7]T2DM也是一种炎症性疾病, 其发病过程中也存在自身免疫的作用。王瑞青^[8]通过对糖尿病大鼠甲状腺组织研究发现, 糖尿病大鼠可能通过晚期糖基化终末产物受体(RAGE)表达增加导致甲状腺超微结构损伤。推测合并HT可能通过自身免疫作用加重T2DM病人的胰岛功能的损害。

此病例的特别之处在于患者临床表现复杂, 实验室检查甲状腺相关抗体全阴性, 这给诊断带来了一定的困难。从第九版内科学^[1]可得知, 甲亢中的淡漠型甲亢多见于老年人, 起病隐匿, 高代谢症状不典型, 眼征和甲状腺肿均不明显。主要表现为明显消瘦、心悸、乏力、头晕、晕厥、神经质或神志淡漠、腹泻、厌食。可伴有心房颤动、肌肉震颤和肌病等体征, 70%病人无甲状腺肿大。临床上病人常因明显消瘦而被误诊为恶性肿瘤, 因心房颤动被误诊为冠心病, 所以老年人不明原因的突然消瘦、新发生心房颤动时应考虑本病。

还有另一种表现则是桥本氏并一过性甲亢。桥本病是一种自身免疫性甲状腺疾病, 其病理变化主要是甲状腺组织的淋巴细胞浸润, 其结果是甲状腺组织受到破坏, 最终常导致甲减, 此结论可从患者后期复查的甲状腺功能降低可得知, 据报道, 桥本氏甲状腺炎患者30%有发生终生甲减的可能。但是在慢性淋巴细胞性甲状腺炎

病情发展到某一阶段, 由于免疫因素等因素致甲状腺滤泡破坏, 滤泡内贮存的甲状腺激素释放入血液, 使血液循环中的甲状腺激素浓度增高, 引起甲亢症状。这种甲亢往往是一过性的, 当释放入血液中的甲状腺激素代谢(消耗)完以后, 甲亢症状消失。治疗上只是采用对症治疗, 一般不使用抗甲状腺药物治疗。禁用放射性碘治疗和手术治疗。在临床上, 常认为TRAB<8.00IU/L时可能是有桥本氏甲状腺炎自身的破坏抗体所带出来的, 针对此结果, 常用小剂量糖皮质激素来针对其甲状腺细胞的破坏与漏出, 抑制免疫, 待破坏漏出结束后其TRAB及甲功会自行恢复到正常水平。此结论是经过大量临床试验所得出的。

综上, 我们报道的此例患者在病因学上具有特殊性, 但需更多的临床数据来支持我们推测的免疫机制。

参考文献:

- [1]葛均波,徐永健等.内科学[M].人民卫生出版社, 2019: 725-744.
- [2]李双琼.超声鉴别诊断桥本氏甲状腺炎与甲状腺功能亢进症的价值[J].影像研究与医学应用,2019,3(5):10-12.
- [3]Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus [J]. Minerva Endocrinol, 2005, 30 (4): 217-236.
- [4]Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases [J]. Diabetol Int, 2018, 9 (2): 108-112.
- [5]Pietro Paolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, et al. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2000, 49 (1): 32-38.
- [6]余芳.亚临床甲状腺功能减退对2型糖尿病患者临床及生化指标的影响[J].中国现代医生, 2017, 55 (14): 12-14, 18.
- [7]欧阳征鹏,李霞,彭琼辉.胰岛素抵抗及2型糖尿病对原发性高血压患者血压昼夜节律及动脉硬化的影响[J].成都医学院学报, 2017, 12 (6): 723-726.
- [8]王瑞青.DM大鼠甲状腺组织超微结构和功能相关因子mRNA表达的变化及干预研究[D].天津:天津医科大学, 2008.