

## · 病例报告 ·

## 甲状腺功能亢进症并发青年脑梗死3例

王锁彬 林华

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者:王锁彬,Email: sbwang1964@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.014

【关键词】 甲状腺功能亢进症; 脑梗死; 血管炎

**Case study of hyperthyroidism complicated with cerebral infarction in young adults** Wang Suobin, Lin Hua

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Corresponding author: Wang Suobin, Email: sbwang1964@163.com

【Key words】 Hyperthyroidism; Cerebral infarction; Vasculitis

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism, HT)是一种常见的内分泌疾病,由于过量的甲状腺素可引起神经紧张、焦虑不安、手细震颤、失眠、肌肉无力、心率增快等多种症状,还可引起老年人心房颤动,导致心血管疾病的发生率和死亡率增加。近年来,也有少数病例报道HT并发青年人脑梗死,但对二者之间的关系,以及HT导致脑梗死的发病机制仍未阐明<sup>[1-4]</sup>。为进一步明确HT与脑梗死的关系,本文报道3例典型病例,并结合既往文献进行分析,以期对临床诊断和治疗提供帮助。

**临床资料** 病例1,男性,23岁。因突发言语不能2 d入院。患者晨起时发病,可理解他人语言,但找词困难,不能书写,四肢肌力5级。回顾病史,患病6个月以来经常有心慌症状;1个月前出现发作性右侧上肢和手指麻木,每周发作约2次,每次症状持续5 min后自行缓解,还出现3次短暂性言语不能,持续5~20 min后缓解,未行诊治。发病前1周到内科就诊,心电图示心率133次/min,不完全右束支传导阻滞。化验血促甲状腺素(TSH) 0.01  $\mu$  IU/ml(正常值0.55~4.78  $\mu$  IU/ml),总三碘甲状腺原氨酸(TT<sub>3</sub>) 7.60 ng/ml(正常值0.60~1.81 ng/ml),总甲状腺素(TT<sub>4</sub>) > 30  $\mu$  g/dl(正常值4.5~10.9  $\mu$  g/dl),游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>) > 20 pg/ml(正常值2.3~4.2 pg/ml),游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>) 9.95 ng/dl(正常值0.89~1.76 ng/dl),促甲状腺激素受体抗体(TRAb) 15.81 IU/L(正常值0~1.75 IU/L)。甲状腺超声可见甲状腺弥漫性肿大,血流明显增多。诊断为HT,给

予甲巯咪唑口服。患者无高血压、糖尿病、冠心病病史,无烟酒嗜好。无家族遗传史。入院查体:血压130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 Kpa),心率93次/min,律齐,未闻及心脏杂音。运动性失语,右侧中枢性面瘫,四肢肌力5级。头颅MRI显示左侧额颞岛叶新发脑梗死。颈动脉超声显示左侧椎动脉全程狭窄(生理性)。经颅彩色多普勒超声(TCCD)显示双侧大脑中动脉重度狭窄,双侧颈内动脉终末段中-重度狭窄,双侧大脑前动脉狭窄(左侧为重度,右侧为中度),左侧椎动脉流速减低。头颈CT血管造影(CTA)显示左侧大脑中动脉闭塞,右侧大脑中动脉M1段重度狭窄,左侧椎动脉纤细。头颅CT灌注扫描(CTP)显示左侧额叶脑血流灌注减低,左侧大脑中动脉供血区血流灌注较对侧明显延迟。头颅高分辨MRI显示左侧大脑中动脉闭塞,管腔内可见血栓影,右侧大脑中动脉管壁增厚,增强后可见环形强化,双侧脑底池未见明显侧支血管影。化验血总胆固醇2.08 mmol/L,低密度脂蛋白0.92 mmol/L,外周血常规、尿常规、血糖、同型半胱氨酸、类风湿因子、红细胞沉降率、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、免疫球蛋白、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、肿瘤标志物均未见异常。复查甲状腺功能各项指标略好转,甲状腺球蛋白抗体363.21 IU/L(正常值0~4.0 IU/ml),甲状腺微粒体抗体182.90 IU/ml(正常值0~9.0 IU/ml)。入院后继续给予甲巯咪唑口服,服用拜阿司匹林,改善微循环及康复治疗,失语症状好转。3个月后复查失语症状明显好转,化验甲

状腺功能接近正常,甲状腺球蛋白抗体和甲状腺微粒体抗体水平略高于正常,TCCD显示左侧大脑中动脉慢性闭塞性改变,其余血管表现和入院时相似。头颅高分辨MRI则显示双侧大脑中动脉M1段重度狭窄。双侧大脑前、后动脉未见明显异常。前交通及双侧后交通动脉开放。双侧大脑中动脉M1段管壁向心性增厚,增强后管壁明显强化。

病例2,男性,26岁。因突发左侧肢体麻木无力1个月,加重伴言语不利10d入院。病程中曾有阵发性右颞侧胀痛,每天数次,每次3~5min后缓解。患者有10年HT病史,未予规律治疗和监测甲状腺功能。无高血压、糖尿病、冠心病病史,少量抽烟、饮酒。无家族遗传史。查体:血压150/80mmHg,轻度构音障碍,左侧轻度面、舌瘫,左侧肢体轻偏瘫及偏身痛觉减退。头颅MRI显示右侧额颞岛叶、侧脑室旁新发脑梗死,右侧额顶叶腔隙性软化灶。颈动脉超声示右侧锁骨下动脉起始段后壁探及10.5mm×1.8mm等回声扁平斑块,余未见异常。TCCD示颅内动脉未见明显异常。头颈CTA显示右侧大脑中动脉M1~M2段闭塞,远端分支稀疏、浅淡,前、后交通动脉开放。心电图显示窦性心动过速。化验血总胆固醇2.74mmol/L,低密度脂蛋白1.46mmol/L,外周血常规、尿常规、血糖、同型半胱氨酸、类风湿因子、红细胞沉降率、ANCA、免疫球蛋白、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、肿瘤标志物均未见异常。TSH 0 μIU/ml(正常值0.55~4.78 μIU/ml),TT<sub>3</sub> 4.00 ng/ml(正常值0.60~1.81 ng/ml),TT<sub>4</sub> 20.70 μg/dl(正常值4.5~10.9 μg/dl),FT<sub>3</sub> 14.18 pg/ml(正常值2.3~4.2 pg/ml),FT<sub>4</sub> 3.62 ng/dl(正常值0.89~1.76 ng/dl),TRAb 9.01 IU/L(正常值0~1.75 IU/L)。甲状腺球蛋白抗体9.10 IU/L(正常值0~4.0 IU/ml),甲状腺微粒体抗体473.00 IU/ml(正常值0~9.0 IU/ml)。甲状腺超声可见甲状腺弥漫性肿大,血流信号丰富,呈“火海样”改变。给予甲巯咪唑口服,改善微循环药物治疗。半年后复查神经功能基本完全恢复,甲状腺功能正常,内分泌科定期复查。

病例3,男性,29岁。发作性意识丧失3月余。右侧肢体无力2个月,加重1个月。同时出现左侧肢体乏力,四肢动作不协调,睡眠多,记忆力减退,答非所问,吞咽困难,尿便失禁,大便次数多,为稀便。回顾病史,4年前被诊断“精子成活率低”;3年前既有轻度记忆力减退,心率快,多汗,易发脾气等症状。无高血压、糖尿病、冠心病病史,少量抽烟,不饮酒。在当地医院诊断“中枢神经系统血管炎、

脑梗死、桥本甲状腺炎、HT”,给予甲泼尼龙、甲巯咪唑、硫酸氢氯吡格雷、阿托伐他汀等治疗,症状有所好转。此次入院后查体:轻度记忆力减退,四肢肌力减退,除右侧上肢远端3级外,余约为4级,双侧肢体腱反射活跃,双侧Hoffmann征阳性。化验TSH 0.01 μIU/ml(正常值0.55~4.78 μIU/ml),TT<sub>3</sub> 3.13 ng/ml(正常值0.60~1.81 ng/ml),TT<sub>4</sub> 23.50 μg/dl(正常值4.5~10.9 μg/dl),FT<sub>3</sub> 12.53 pg/ml(正常值2.3~4.2 pg/ml),FT<sub>4</sub> 5.26 ng/dl(正常值0.89~1.76 ng/dl),TRAb 11.34 IU/L(正常值0~1.75 IU/L)。甲状腺球蛋白抗体0.50 IU/L(正常值0~4.0 IU/ml),甲状腺微粒体抗体167.30 IU/ml(正常值0~9.0 IU/ml)。外周血常规、尿常规、血糖、同型半胱氨酸、类风湿因子、ANCA、免疫球蛋白、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、肿瘤标志物均未见异常。血C反应蛋白(CRP) 15.3 mg/L(正常值1.0~8.0 mg/L),红细胞沉降率50 mm/1 h(正常值0.0~15.0 mm/1 h),血浆纤维蛋白原(Fib) 5.09 g/L(正常值2.0~4.0 g/L),总胆固醇3.12 mmol/L,低密度脂蛋白1.74 mmol/L。甲状腺超声可见甲状腺弥漫性肿大,血流增多。颈动脉超声和TCCD未见明显异常。头颅MRA显示右侧大脑中动脉M1~M2段狭窄。患者刚出现右侧肢体无力时头颅MRI显示左侧基底节、左侧额顶叶多发异常信号。DWI为高信号;右侧基底节软化灶。1个多月后入我院头颅MRI显示左侧基底节和额顶叶脑梗死,右侧基底节软化灶,左侧额叶皮层病变DWI仍呈高信号。高分辨MRI显示右侧大脑中动脉管壁弥漫增厚,管腔纤细,重度狭窄,增强后M3段局部管壁可见强化;左侧大脑中动脉M1及M2段局部管壁偏心性增厚,管腔轻度狭窄,增强后局部管腔明显偏心性强化。入院后继续口服甲巯咪唑,并口服激素、抗血小板药物,给予康复治疗,随甲状腺功能恢复正常,记忆力有所恢复,其他神经系统症状恢复良好。

**讨论** HT是指甲状腺腺体本身产生甲状腺素过多引起的甲状腺毒症,包括一系列高代谢综合征表现,可出现神经精神、心血管、消化、血液等系统多种症状。本文3例患者均为青年男性,具有HT相关的症状,结合血TSH、TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TRAb化验和甲状腺超声表现,诊断“HT”成立,属于Graves病。HT病程分别为6个月、10年、4年,出现神经症状前均未经正规治疗。因急性神经症状住院,根据神经系统查体及头颅MRI检查诊断为急性脑梗死。

在神经科HT并发周期性麻痹、重症肌无力、甲

状腺功能亢进性肌病等多见诸报道,而HT并发脑梗死仅见少数病例报道<sup>[1-4]</sup>。本组3例患者经过全面化验、心电图、颈动脉超声、TCCD、头颅MRA、高分辨MRI等可以除外动脉粥样硬化、心源性、系统性血管炎、先天性动脉发育异常、线粒体肌病等病因,可以确定为HT并发脑梗死。

HT可能并发青年缺血性脑卒中。Sheu等<sup>[2]</sup>对HT患者随访5年,发现其发生缺血性脑卒中的风险是对照组的1.44倍。Zhang等<sup>[3]</sup>回顾2708例缺血性卒中患者,其中20例为HT并发,8例患者有颅内动脉狭窄;8例中4例为双侧或同侧大脑中动脉狭窄或闭塞,1例为双侧颈内动脉狭窄,但狭窄动脉远端均未发现网状血管,另外3例患者为典型的烟雾病。本组3例患者均表现为单侧或双侧大脑中动脉近心端狭窄或闭塞,但并未形成烟雾样血管。对于HT并发脑梗死的颈部和颅内动脉的评估,除传统的多普勒超声、MRA、CTA外,本组2例患者均进行了高分辨MRI及增强扫描,可以清晰显示狭窄动脉动脉壁病变,有助于明确血管发病机制,在既往文献中少见报道<sup>[4]</sup>。

HT可引起心房颤动,从而导致心源性脑栓塞,多见于老年人。本组患者均为青年患者,经检查可除外心源性脑栓塞,结合文献,可推测其发病机制如下:(1)HT患者过高的甲状腺激素水平可能增强了颅内血管对交感神经兴奋的反应,血中儿茶酚胺转变为去甲肾上腺素增加,导致颅内血管收缩。同时增加脑代谢和氧消耗,导致脑血流动力学改变,减少脑灌注<sup>[5]</sup>。(2)HT可引起收缩压升高,使血管僵硬增加,动脉内-中膜增厚,这是动脉粥样硬化的早期表现<sup>[2]</sup>。本组第2例患者右侧锁骨下动脉可探及斑块,说明其发病机制可能涉及早期动脉粥样硬化。HT时高代谢,反映氧产物生成增加,抗氧化分子减少,抗氧化能力降低;急性期反应蛋白增加,凝血酶和Fib活性增高,使血液进入高凝状态,增加了血栓栓塞的风险<sup>[6]</sup>。第3例患者血CRP增高,红细胞沉降率增快,Fib增高,似支持这一观点。文献报道血清游离甲状腺素水平与同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平呈正相关,HT可导致高同型半胱氨酸血症<sup>[7]</sup>。但本组3例患者血同型半胱氨酸水平正常,在HT并发脑卒中发病中这一因素是否有关尚需积累更多病例。(3)弥漫性毒性甲状腺肿即Graves病是HT的主要病因,它是一种自身免疫疾病,血清中存在针对TSH受体的抗体(TRAb),而T细胞介导的免疫刺激是主要发病机制。文献报道烟

雾病血管壁损害血管狭窄也涉及T细胞介导的免疫反应;Graves病和烟雾病具有共同的免疫机制。颅内动脉狭窄与甲状腺微粒体抗体升高相关,经皮质类固醇激素治疗和血浆置换可使HT并发的脑动脉狭窄获得改善,支持HT并发脑梗死可能是免疫介导的血管炎<sup>[1-3,5,7]</sup>。既往对中枢神经系统血管炎脑动脉的病变通过传统的脑血管造影仅能获得动脉管腔不规则狭窄等非特异性表现,这与动脉粥样硬化、可逆性脑血管收缩综合征等不易鉴别,高分辨MR血管壁影像的出现对血管炎的诊断非常有价值。大多数血管炎的脑动脉壁表现为弥漫性同心性增厚和强化,只有少数表现为偏心性增厚和强化,但这种强化可持续相当长时间,平均可达7个月<sup>[8-9]</sup>。本组第1例患者的高分辨MRI及增强扫描显示右侧大脑中动脉管壁增厚,增强后可见环形强化;第3例患者高分辨MRI显示右侧大脑中动脉管壁弥漫增厚,重度狭窄,增强后M3段局部管壁可见强化;左侧大脑中动脉M1及M2段局部管壁偏心性增厚,管腔轻度狭窄,增强后局部管腔明显偏心性强化,支持其为血管炎病变。第3例患者除脑梗死的局灶症状外,还出现发作性意识丧失、睡眠增多、记忆力减退、答非所问、尿便失禁等脑病症状,血中抗甲状腺抗体,特别是甲状腺微粒体抗体显著增高,给予皮质类固醇激素治疗好转,也应考虑桥本脑病的诊断。桥本脑病可分为血管炎型和弥散进行性型2个类型。前者报道较少,其发病机制正是自身免疫导致的血管炎<sup>[10-11]</sup>。(4)抗甲状腺药物或可导致血管炎,但这种血管炎常表现为全身多器官损害,如红斑狼疮样表现或ANCA相关性血管炎,累及脑血管极为罕见。且多见于抗甲状腺药物治疗的儿童,特别是丙基硫氧嘧啶治疗数月、数年之后<sup>[12]</sup>。因此,本组3例患者的发病可能与此无关。

HT并发青年脑梗死的治疗,文献报道较少,Ito等<sup>[9]</sup>通过1例病例随访和回顾文献,认为单纯给予抗甲状腺药物治疗存在甲状腺功能亢进和脑卒中复发的风险,主张急性期给予静脉应用甲基强的松龙,慢性阶段可口服强的松龙和甲氨蝶呤可预防HT和脑卒中的复发。结合本组病例我们认为应以抗甲状腺药物、抗血小板、改善微循环以及康复治疗为主,随着HT症状得到控制,脑梗死症状也会好转。而HT症状的复发可导致脑梗死的复发。对伴发脑病表现的患者应给予皮质类固醇激素,如无脑病表现,是否需要使用激素和免疫抑制剂,还需积累更多病例并进行随访,才能得出可靠的结论。如颅内动脉

狭窄已出现远端血管的烟雾病样改变,可能需增加外科治疗。

总之,HT并发青年脑梗死,多发生在患甲状腺功能亢进数月、数年之后,未经正规诊治、甲状腺功能控制不佳、甲状腺毒症症状明显者更易发生。发生脑梗死时化验甲状腺激素显著增高,特别是抗甲状腺抗体水平显著增高,头颅CTA、MRA、经颅多普勒超声可发现颈内动脉终末段、大脑中动脉和大脑前动脉中度至重度狭窄,头颅高分辨MRI及增强扫描对显示狭窄动脉的性质具有重要作用。HT并发青年脑梗死发病机制可能涉及交感神经兴奋性增加、早期动脉粥样硬化、自身免疫性血管炎等。

**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** 病例资料收集、论文撰写为王锁彬,病例资料收集林华

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 王锋,唐超刚,李振东,等.青年甲状腺功能亢进症合并缺血性卒中一例及文献复习[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(2):449-451. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.02.039.
- [ 2 ] Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, et al. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults[J]. Stroke, 2010, 41(5): 961-966. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.577742.
- [ 3 ] Zhang X, Chen Z, Shi Z, et al. Correlation between thyroid autoantibodies and intracranial arterial stenosis in stroke patients with hyperthyroidism[J]. J Neurol Sci, 2012, 318(1/2): 82-84. DOI: 10.1016/j.jns.2012.03.021.
- [ 4 ] Gon Y, Sakaguchi M, Oyama N, et al. Diagnostic utility of contrast-enhanced 3D T1-weighted imaging in acute cerebral infarction associated with Graves disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(2): e38-e40. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.005.
- [ 5 ] Li D, Yang W, Xian P, et al. Coexistence of moyamoya and Graves disease: The clinical characteristics and treatment effects of 21 Chinese patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(9): 1647-1652. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.018.
- [ 6 ] Erem C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction[J]. Endocrine, 2009, 36(1): 110-118. DOI: 10.1007/s12020-009-9185-z.
- [ 7 ] Ohba S, Nakagawa T, Murakami H. Concurrent Graves disease and intracranial arterial stenosis/occlusion: special considerations regarding the state of thyroid function, etiology and treatment[J]. Neurosurg Rev, 2011, 34(3): 297-304. DOI: 10.1007/s10143-011-0311-z.
- [ 8 ] Zhu XJ, Wang W, Liu ZJ. High-resolution magnetic resonance vessel wall imaging for intracranial arterial stenosis[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(11): 1363-1370. DOI: 10.4103/0366-6999.182826.
- [ 9 ] Ito H, Yokoi S, Yokoyama K, et al. Progressive stenosis and radiological findings of vasculitis over the entire internal carotid artery in moyamoya vasculopathy associated with graves'disease: a case report and review of the literature[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 34. DOI: 10.1186/s12883-019-1262-1.
- [ 10 ] Tsai SL, Lewis EC, Sell E. Central nervous system vasculitis with positive antithyroid antibodies in an adolescent boy[J]. Pediatr Neurol, 2011, 45(3): 189-192. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.04.012.
- [ 11 ] Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al. Hashimoto encephalopathy : literature review[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 135(3): 285-290. DOI: 10.1111/ane.12618.
- [ 12 ] Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? a systematic review[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(11): 1273-1283. DOI: 10.1007/s40618-019-01054-1.

(收稿日期:2020-02-21)

(本文编辑:戚红丹)