不宁腿综合征共病甲状腺功能亢进1例报告

马旭霞, 尚丹清, 任佳封, 程金湘, 宿长军

摘要: 不宁腿综合征(RLS)是一种常见的神经系统感觉运动障碍性疾病,其发病机制尚不明确,可能与神经精神疾病、营养代谢疾病、肾脏疾病及妊娠有关。本文报道1例特殊的RLS,该病例在诊断RLS之后出现了甲状腺功能亢进,并使得RLS症状加重。该报告目的是探讨甲亢导致RLS加重的发病机制,提高临床医师对RLS影响因素的认识。

关键词: 不宁腿综合征; 甲状腺功能亢进; 共病

中图分类号: R338.63 **文献标识码:** A

Restless legs syndrome comorbid with hyperthyroidism: a case report MA Xuxia, SHANG Danqing, REN Jiafeng, et al. (Department of Neurology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: Restless legs syndrome (RLS) is a common sensory-motor disorder of the nervous system, and its mechanism remains unknown, which may be related to neuropsychiatric diseases, nutritional and metabolic diseases, kidney diseases, and pregnancy. We report a special case of RLS which was diagnosed prior to hyperthyroidism and experienced worsening of the RLS symptoms. We aim to discuss the mechanism of hyperthyroidism aggravating RLS, helping clinicians have a better understanding of the influencing factors for RLS.

Key words: Restless legs syndrome; Hyperthyroidism; Comorbidity

1 临床资料

患者,男,49岁,因“双下肢不适4月”于2022年10月来空军军医大学唐都医院就诊。患者2022年6月出现入睡时双侧小腿虫咬感、过电感、刀割样疼痛,活动后可缓解,导致入睡困难和频繁觉醒,病程中患者饮食、二便正常,体重下降10 kg,2022年10月20日住院。既往存在“慢性非萎缩性胃炎”病史10年,间断服用“质子泵抑制剂”及“胃黏膜保护剂”。个人史、家族史无特殊。入院查体无明显异常。实验室检查:甲状腺功能,甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 910 IU/ml ↑,余正常;血常规、贫血测定(血清转铁蛋白、可溶性转铁蛋白受体、铁蛋白、转铁蛋白饱和度)、微量元素、肝肾功能、血糖、糖化血红蛋白、肌酶谱、叶酸、维生素B12、肿瘤标志物未见明显异常。物理及影像学检查:双下肢神经电生理及血管超声、头部核磁均未见明显异常;多导睡眠呼吸监测:睡眠觉醒指数7.6,未见周期性制动;国际不宁腿综合征评估量表(Restless Legs Syndrome Rating Scale, IRLS) 27分,失眠严重程度指数量表(Insomnia Severity Index, ISI) 17分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA):11分,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD):11分。诊断“不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)”。予以“普瑞巴林75 mg bid”改善RLS症状,辅以经颅磁刺激治疗7 d,IRLS 9分,ISI 7分,患者症状明显好转出院。

2022年12月中旬患者感染新型冠状病毒及断药后RLS症状重现且加重,白天晚上持续存在,晚上

更重,活动后仅稍许好转,严重影响睡眠,患者服用“普瑞巴林75 mg bid”效果不佳,病程中患者饮食、二便正常,近3月体重再下降5 kg,2023年1月29日于我院住院。入院查体:体形消瘦,四肢腱反射(++)。IRLS:33分,ISI:19分,HAMA:11分,HAMD:6分。实验室检查:血常规,血红蛋白112 g/L ↓,平均红细胞体积87.4 fL,平均血红蛋白含量28.2 pg,平均血红蛋白浓度323 g/L;贫血测定:血清转铁蛋白1.39 g/L ↓,可溶性转铁蛋白受体0.60 mg/L ↓,铁蛋白286 μg,转铁蛋白饱和度49%;微量元素:铁6.29 mmol/L ↓;甲状腺功能:总三碘甲状腺素(total triiodo-thyroxine, TT₃) 2.09 ng/ml ↑,游离三碘甲状腺素(free triiodo-thyroxine, FT₃) 7.43 pg/ml ↑,总甲状腺素(total thyroxine, TT₄) 142.96 ng/ml ↑,游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄) 32.60 pg/ml ↑,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) <0.01 μIU/ml ↓;甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TM-Ab) 11.70 IU/ml,甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TG-Ab) 20.70 IU/ml, TPO-Ab 833.00 IU/ml ↑,促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TR-Ab) 2.57 IU/L ↑;肝肾功能、血糖、糖化血红蛋白、肌酶谱、叶酸、维生素B12、肿瘤标志物、自身抗体ANA

收稿日期:2023-12-30;修订日期:2024-01-11

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”专项(2021YFC2501405)

作者单位:(空军军医大学唐都医院神经内科,陕西西安710038)

通信作者:宿长军, E-mail: changjunsu@163.com

谱、C-反应蛋白、血沉、免疫球蛋白补体系列未见明显异常。物理检查:甲状腺超声示甲状腺双侧叶大小正常,甲状腺弥漫性改变;双下肢神经电生理及血管超声均未见明显异常。诊断:(1)RLS;(2)甲状腺功能亢进(Graves病);(3)缺铁性贫血。予以“普瑞巴林 75 mg bid、普拉克索 0.125 mg bid”改善 RLS 症状,“多糖铁复合物 150 mg qd”补铁,“维生素 C 0.1 g qd”辅助铁吸收,“甲巯咪唑 5 mg qd”抑制甲状腺素合成,辅以经颅磁刺激治疗 10 d,IRLS 12 分,ISI 9 分,患者症状较前好转出院,出院后遵医嘱继续服药。2023 年 2 月 28 日患者复诊 RLS 症状较前减轻,IRLS 7 分,ISI 5 分,复查血常规、贫血测定、微量元素未见明显异常;甲状腺功能:TT₃ 1.84 ng/ml,FT₃ 4.05 pg/ml,TT₄ 96.80 ng/ml,FT₄ 15.69 pg/ml,TSH 0.018 μIU/ml ↓,TM-Ab 16.70 IU/ml,TG-Ab 27.20 IU/ml,TPO-Ab 941.00 IU/ml ↑,TR-Ab 5.59 IU/L ↑;加量“甲巯咪唑 10 mg qd”,减量“普瑞巴林 75 mg qd、普拉克索 0.125 mg qd”,余治疗不变。2023 年 4 月 4 日患者复诊 RLS 症状基本消失,IRLS 3 分,ISI 2 分。2023 年 5 月 16 日患者复查甲状腺功能:TT₃ 0.87 ng/ml,FT₃ 2.94 pg/ml,TT₄ 53.36 ng/ml,FT₄ 9.34 pg/ml,TSH 23.4 μIU/ml ↑;减量“甲巯咪唑 2.5 mg qd”,停用“多糖铁复合物、维生素 C”,余治疗不变。2023 年 8 月 15 日患者复诊 IRLS:1 分,ISI:0 分;复查甲状腺功能:TT₃ 1.22 ng/ml,FT₃ 3.14 pg/ml,TT₄ 89.00 ng/ml,FT₄ 11.70 pg/ml,TSH 5.46 μIU/ml ↑,TR-Ab 2.29 IU/L ↑;减量“甲巯咪唑 2.5 mg qd”,余治疗不变。目前患者生活质量良好,体重增加 10 kg,继续维持上述治疗方案,定期复查。

2 讨论

RLS 病理生理机制主要涉及中枢神经系统铁缺乏或代谢障碍、中枢神经系统多巴胺(dopamine, DA)功能紊乱、神经环路异常^[1],此外还包括交感神经活动增加、氧化应激和炎症等^[2],其中 DA 系统功能紊乱在发病机制中起到关键作用,临床上躯体疾病伴发 RLS 亦非罕见。国外一项横断面研究^[3]显示 108 例 Graves 病患者中有 11.1% 在发病前已经存在 RLS,甲亢导致原有 RLS 症状加重;5.6% 在诊断 Graves 病后才出现 RLS;13.9% 患者在确诊 Graves 病后出现 RLS 症状,但没有昼夜节律性。由此可以得出甲亢是 RLS 症状的继发性因素或者加重因素,甲亢病情也因为 RLS 复杂化。本例患者第 1 次住院时仅有 RLS 症状,没有甲状腺激素水平的变化;第 2 次住院时 RLS 症状加重,同时存在消瘦、贫血、甲状腺激素水平明显变化从而确诊为甲亢,且经过抑制甲状腺素合成治疗后患者 RLS 症状较前明显好转。针对本例患者来说,我们得出 RLS 与甲亢之间的关系是甲亢是 RLS 的加重因素。

TSH、甲状腺素(thyroxine, TH)用来维持正常的唤醒水平、可导致失眠,相反 DA 诱导睡眠发生^[4,5],

下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamus-pituitary-thyroid axis, HPT)与 DA 能系统之间的相互关系对维持人类睡眠-觉醒周期至关重要。和睡眠-觉醒周期一样,HPT 轴也存在昼夜节律性变化^[5,6],TSH 水平的低谷期通常出现在午后,此时睡眠意向比较强烈,而傍晚至睡前这段时间内 TSH 及 TH 水平急剧增加导致睡眠困意较少,入睡后 TSH 水平逐渐降低至白天最低水平。DA 能系统信号传导及受体调节存在相反的昼夜节律性,傍晚至睡前时间段内 DA 能活性达到最低点,而后逐渐升高、清晨达到峰值^[7,8]。由于 HPA 轴及 DA 循环曲线的影响,人在傍晚至睡前这段时间内处于清醒期。除了维持睡眠-觉醒周期,TH 代谢产物还参与神经活动的调节^[9],维持外周体感系统的兴奋性^[3],当外周神经兴奋性到达脊髓后,DA 能系统等负责调节沿脊髓向皮质的刺激输入通路从而调节疼痛、自主神经和运动反应^[4,10]。下丘脑室旁核分泌促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)刺激垂体释放 TSH、促进甲状腺释放 TH,而下丘脑弓状核分泌的 DA 可抑制垂体分泌 TSH^[4,5]、间接导致甲状腺释放 TH 减少^[4],此外 DA 通过增加 CYP450 酶复合物家族的生化功能促进 TH 的降解^[5]。综上所述,DA 能系统与 HPA 轴之间的“对立平衡关系”维持着神经-内分泌系统的稳态,当该“对立平衡关系”打破时,则会出现 RLS 症状。研究表明外周神经系统是引发 RLS 症状的重要神经解剖部位^[11],当傍晚至睡前时间内 TSH、TH 水平异常升高导致外周神经兴奋^[12],或当 DA 水平下降达到临界阈值以下时,DA 无法抵消 TH 刺激外周体感系统产生的兴奋性、将外周神经兴奋信号传递到感觉皮质^[3,4],从而导致 RLS 症状出现或加重^[5],而入睡后 TSH 水平逐渐降低,DA 水平逐渐升高,上述症状可减轻^[3,6-8]。典型的 RLS 症状也存在昼夜节律性,主要发生在傍晚至睡前这段时间内^[5]。

Graves 病初期,TH 轴仍遵循昼夜节律性,仅在傍晚及夜间分泌较多 TH,相对来说 DA 水平在傍晚及夜间较低,无法抵消 TH 水平增加导致的下肢周围神经过度兴奋性,从而产生 RLS 症状。随着 Graves 病情的加重,TSH 受体不断受到 TR-Ab 刺激从而使甲状腺不断释放 TH,TH 轴失去了昼夜节律性变化,TH 水平持续过高导致周围神经过度兴奋,从而 DA 能系统无法抵消由过度兴奋的周围感觉神经产生的大量动作电位,因此患者的 RLS 症状同样失去了昼夜节律性改变^[3],如同本例患者后期 RLS 症状持续存在,无明显昼夜节律。RLS 一线治疗药物多巴胺受体激动剂“普拉克索”可降低循环中 TH 水平,利用这一“副作用”恰巧可以起到治疗 RLS 的作用^[3]。考虑到甲亢可能加重 RLS 症状,在原有“普瑞巴林”基础上予以“普拉克索”及“甲巯咪唑”治疗后患者 RLS 症状有所缓解,当甲亢控制后,减量“普瑞巴林、普拉克索”患者 RLS 症状基本也消失,上述治疗过程也反向

验证了甲亢是导致RLS症状加重的原因。

众所周知铁元素是DA能系统的合成原料,铁缺乏会降低DA能系统的活性^[13],抑制TH生成的作用减弱。铁元素也是CYP450酶复合物家族的组成部分,铁缺乏可能会降低CYP450酶活性,从而导致TH降解减少^[6]。以上2种情况造成的TH水平升高均会导致DA无法抵消TH刺激外周体感产生的兴奋性、从而将外周感觉兴奋信号传送到感觉皮质^[3,4],导致RLS症状出现或加重。本例患者也存在缺铁的情况,整个病程中患者饮食及二便正常,第1次住院时并没有发现缺铁,第2次住院检查发现患者存在缺铁、贫血、甲状腺激素及抗体水平异常,上述多种因素综合一元论考虑为甲亢导致。缺铁可能原因是甲亢所致高代谢状态以及交感神经兴奋导致胃肠对铁吸收减少。我们在该病例诊断甲亢初期使用补铁及抑制甲状腺素合成的治疗方案,后续停用补铁治疗后患者RLS症状持续好转,从而侧面证明缺铁是甲亢引起的、可导致甲亢及RLS病情复杂化,而控制甲亢后缺铁及RLS症状均有改善。此外还有一些情况也会导致TH水平升高从而诱发或加重RLS,meta分析显示妊娠早期、中期、晚期RLS患病率分别为8%、16%、22%^[14],可能部分原因是雌二醇水平逐渐升高,抑制CYP450同时增高甲状腺结合球蛋白水平,导致TH水平升高从而间接引起RLS,因此与非孕期女性相比,孕妇中RLS患病率更高^[5]。当然也有报道指出甲状腺功能减退也会导致RLS发生或加重^[15],众所周知甲状腺激素在中枢神经系统的生长发育中起到重要作用^[16],甲减会导致脑内多巴胺能神经元功能障碍从而产生RLS症状^[15]。

总结本例患者是DA、TH轴与铁元素之间的平衡状态紊乱后出现RLS,甲亢可能是RLS的加重因素,纠正甲亢后RLS也会随之好转。该病例提示RLS病因众多、涉及多种发病机制,我们需要重视RLS继发性因素或加重因素。当患者RLS症状逐渐加重时,我们要结合患者疾病演变过程及既往可疑检查结果再次复查相关指标明确是否存在其他因素导致RLS加重。Graves病属于自身免疫性疾病,新型冠状病毒感染人体后与TSH受体抗原或其他甲状腺蛋白之间的分子模拟通过交叉反应诱导自身免疫激活Graves病^[17],从而加重了RLS。我们后续需要随访患者是否可以在甲亢控制的情况下继续减量“普瑞巴林、普拉克索”。

伦理学声明:本研究方案经由空军军医大学唐都医院伦理委员会审批(批号:TDLL-第202402-06号),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:马旭霞负责病例收集、文献收集、撰写论文;尚丹清、任佳封负责数据收集、论文修

改;程金湘、宿长军负责论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组与中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会,中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南(2021版). 中华医学杂志, 2021, 101(13): 908-925.
- [2] Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 994-1005.
- [3] Pradella-Hallinan M, Pereira JC, Martins JRM. Restless Legs Syndrome, and symptoms of Restless Syndrome in patients with Graves' disease: a cross-sectional survey [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, 75: e2140.
- [4] Pereira JC, Andersen ML. The role of thyroid hormone in sleep deprivation [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(3): 350-355.
- [5] Pereira JC, Pradella-Hallinan M, de Lins Pessoa H. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis [J]. *Clinics*, 2010, 65(5): 547-554.
- [6] Pereira JC, Alves RC. M-b-043 the "forbidden zone for sleep" might be caused by the evening thyrotropin surge and its biological purpose is to enhance survival: a hypothesis [J]. *Sleep Med*, 2011, 12: S34.
- [7] Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(8): 54.
- [8] Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, et al. Altered Brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease) [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(11): 1288-1301.
- [9] Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment [J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(2): 73-81.
- [10] Lindvall OL, Björklund AB, Skagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects [J]. *Ann Neurol*, 1983, 14(3): 255-260.
- [11] Pereira JC. Are symptoms of restless legs syndrome generated in the periphery of the nervous system or are they born centrally? [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2013, 4(1): 1-2.
- [12] Pereira JC, Silva Neto JLP, Pradella-Hallinan M. Restless legs syndrome in subjects with a knee prosthesis: evidence that symptoms are generated in the periphery [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(11): 1955-1959.
- [13] Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS) [J]. *Sleep Med*, 2004, 5(4): 385-391.
- [14] Mendes A, Silva V. Possible etiologies of restless legs syndrome in pregnancy: a narrative review [J]. *Sleep Sci*, 2022, 15(4): 471-479.
- [15] Tan EK, Ho SC, Eng P, et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders [J]. *Park Relat Disord*, 2004, 10(3): 149-151.
- [16] Kincaid AE. Spontaneous circling behavior and dopamine neuron loss in a genetically hypothyroid mouse [J]. *Neuroscience*, 2001, 105(4): 891-898.
- [17] Bostan H, Ucan B, Kizilgul M, et al. Relapsed and newly diagnosed Graves' disease due to immunization against COVID-19: a case series and review of the literature [J]. *J Autoimmun*, 2022, 128: 102809.

引证本文:马旭霞,尚丹清,任佳封,等. 不宁腿综合征共病甲状腺功能亢进的1例报告[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2024, 41(3): 235-237.