

· 病例报告 ·

Graves 病并发急性心包炎伴 ATDs 相关性肌病 1 例报告

赵建美¹ 袁杨¹ 邵岩¹ 何庆²¹天津市滨海新区中医医院,天津 300451; ²天津医科大学总医院,天津 300052

通信作者:何庆,Email:hech69@163.com

A case report of acute pericarditis induced by Graves' disease with ATDs-associated myopathy Zhao Jianmei¹, Yuan Yang¹, Shao Yan¹, He Qing². ¹Department of Medicine, Tianjin Binhai New Area Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300451, China; ²Department of Endocrinology, Tianjin Medicine University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: He Qing, Email: hech69@163.com

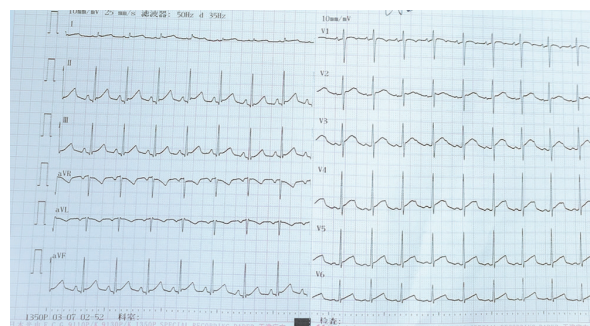
DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220826-08041

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)是甲状腺功能亢进症的最常见类型,由于甲状腺激素分泌过多导致的甲状腺毒症可直接或间接作用于心脏,引发一系列心血管功能或结构的异常,多表现为心脏增大、心房纤颤、心肌梗死和心力衰竭等,但 Graves 甲状腺功能亢进症(甲亢)并发急性心包炎临床非常少见,其发病机制尚不明确。抗甲状腺药物(ATDs)相关性肌病是抗甲状腺药物比较少见的不良反应,临床上易被忽视。近期我科收治 1 例 Graves 甲亢并发急性心包炎患者,在进行 ATDs 治疗过程中出现肌痛和肌酶升高,我们除外了因甲状腺毒症等原因引发肌病的可能,最终明确为 ATDs 相关性肌病。现将该病例报道如下,以供临床医师参考。

1 病例介绍

患者男性,35 岁,主因“心悸、多汗伴体重下降 4 月,加重伴胸痛 1 周”于 2021 年 4 月 7 日就诊天津市滨海新区中医医院。入院表现:胸痛,深呼吸时加重,前倾位减轻,活动后胸闷、气短,心悸、手颤、多汗、易饥,形体消瘦,大便每日 4~5 次。既往否认近期“感冒”史,否认心脏病、糖尿病、高血压病史,否认风湿免疫相关病史。无放化疗史。否认家族遗传病史。入院查体:体温 36.0℃,脉搏 105 次/min,体重指数 18.1 kg/m²。甲状腺 II 度肿大,质软,可闻及血管杂音,无突眼征。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心音有力,律齐,各瓣膜听诊区未闻及血管杂音,未闻及心包摩擦音。入院辅助

检查:甲功全项:游离三碘甲状腺原氨酸 T₃(FT₃) 42.06 pmol/L,游离甲状腺素(FT₄) 68.31 pmol/L,促甲状腺激素 0.01 μU/ml,甲状腺球蛋白抗体 14.2 U/ml,甲状腺过氧化物酶抗体 150.6 U/ml,促甲状腺受体抗体 11.97 U/L;肝肾功能、心肌酶、肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、血尿便常规、肿瘤标记物、病毒四项(风疹病毒、弓形虫抗体、巨细胞病毒抗体、疱疹病毒 II)及免疫相关检测均为阴性;甲状腺彩超:甲状腺体积弥漫性增大,甲状腺内血流信号丰富,呈“火海征”;心脏彩超:三尖瓣、肺动脉瓣轻度反流;心电图:窦性心动过速,弥漫性鞍形 ST 段抬高,大部分导联 PR 压低,aVR 中 PR 抬高,符合急性心包炎特征表现(图 1);肝胆胰脾彩超:未见明显异常;胸 CT:平扫未见异常。



注:心电图示窦性心动过速,弥漫性鞍形 ST 段抬高,大部分导联 PR 压低,aVR 中 PR 抬高(符合急性心包炎心电图表现)

图 1 患者入院第 1 天心电图

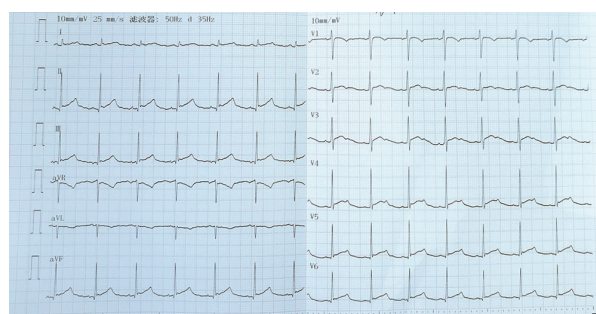
初步诊断:(1)Graves 甲亢。(2)急性心包炎。

诊疗经过:入院后予甲巯咪唑片(MMI)

15 mg/d、酒石酸美托洛尔片 25 mg bid 口服;5 d 后患者胸痛减轻,复查心电图示:弥漫性鞍形 ST 段抬高,大部分导联 PR 压低,aVR 中 PR 抬高,较入院时未见明显动态改变(图 2),MMI 加量至 20 mg/d 口服;10 d 后患者胸痛缓解,无胸闷、气短,活动后略感心悸,嘱患者出院后继续口服 MMI 20 mg/d 及对症治疗。出院 10 d 后(2021.5.11)患者于门诊复诊,无胸痛,无活动后胸闷、气短,无心悸、多汗症状,复查甲功:FT₃ 11.44 pmol/L, FT₄ 28.17 pmol/L,促甲状腺激素 0.01 μU/ml,复查肝功及血常规正常,复查心电图:大致正常(图 3),继续口服 MMI 20 mg/d 及对症治疗。1 个月后(2021.6.11)患者诉四肢肌肉酸痛,无其他不适主诉,复查甲功:FT₃ 10.60 pmol/L, FT₄ 26.69 pmol/L,肝功能、血常规正常,心肌酶:肌酸激酶(CK) 1 695 U/L,肌酸激酶同工酶(CKMB) 14.6 U/L,考虑 MMI 引发的相关性肌病,停药 MMI,加用辅酶 Q10 10 mg tid 口服;停药 MMI 13 d 后(2021.6.24)复查 CK:640 U/L,肌痛症状缓解;停药 MMI 19 d 后(2021.6.30)患者诉心悸、多汗、体重下降,复查 CK:121 U/L,考虑 Graves 病引起的高代谢症状加重,再次启动 ATDs 治疗,改用丙硫氧嘧啶(PTU)50 mg/d 口服;20 d 后(2021.7.20)患者心悸、多汗症状减轻,无肌痛,复查 CK 123 U/L,将 PTU 加量 75 mg/d 口服;20 余天后(2021.8.11)患者无心悸症状,诉双上肢肌痛,查 CK:806 U/L,继续予 PTU 为 75 mg/d 口服,并加用辅酶 Q10 10 mg tid 口服;此后分别于 8.23 和 9.18 复查 CK 偏高,将辅酶 Q10 调整为 20 mg bid 口服,余治疗不变;3 月后(2021.11.19)复查甲功:FT₃ 11.06 pmol/L,FT₄ 29.17 pmol/L,肝功及肌酶正常,将 PTU 调整为 87.5 mg/d 口服;1 个月余(2021.12.24)复查甲功:FT₃ 10.83 pmol/L, FT₄ 23.80 pmol/L,将 PTU 调整为 100 mg/d 口服;2 月后(2022.1.26)复查甲状腺功能及肌酶均在正常范围,继续原治疗方案;患者目前于门诊随诊(表 1)。

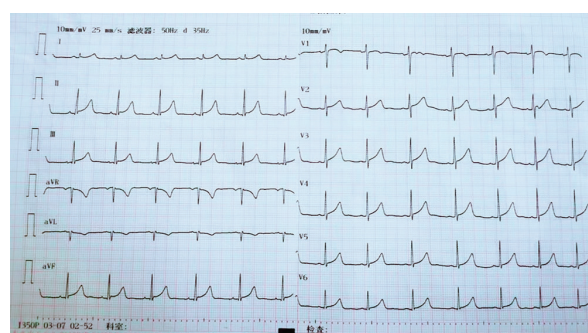
2 讨论

Graves 病又称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种伴有甲状腺激素增多的特异性自身免疫性疾病,其约



注:心电图示弥漫性鞍形 ST 段抬高,大部分导联 PR 压低,aVR 中 PR 抬高(符合急性心包炎),较入院时未见明显动态改变

图 2 患者入院第 5 天心电图



注:心电图示大致正常

图 3 患者出院后 1 个月心电图

占全部甲亢的 85%以上,是临床中最常见的一种甲亢。Graves 甲亢并发的心脏病多表现为心脏增大、心房纤颤等,占 Graves 病患者的 10%~20%^[1],随着病情进展,由其引发的心脏病约增加该病患者 20% 的死亡率^[2],但 Graves 甲亢并发急性心包炎临床非常少见。

急性心包炎诊断标准^[3]:(1)胸痛。呈锐痛,咳嗽、深呼吸、转动体位时疼痛加重,前倾位减轻。(2)心包摩擦音,以胸骨左缘第 3~4 肋间听诊最清楚。(3)心电图改变:除 aVR、V1 导联外,广泛导联出现 ST 段弓背向下抬高,PR 段下移;T 波常常为电压降低,J 点高达 T 波的 25%。(4)心包积液(不足 60%):出现呼吸困难、心动过速及奇脉,血压正常或迅速下降,也可升高。表现出以上情况中两项时可确诊。该患者符合(1)、(3)两项,故急性心包炎诊断明确,根据症状体征及理化检查,我们排除了细菌感染性、病毒性、结缔组织病、恶性肿瘤及心脏自身等疾病引发急性心包炎的可能,考虑为 Graves 病诱发。通过对原发病的治疗,胸痛症状消失,心电图恢复正常,进一步说明此例患者急性心包炎为 Graves 病引发。

表 1 入院期间及出院后主要指标及用药调整

时间	FT ₃	FT ₄	CK	CK-MB	ALT	AST	用药情况
2021. 4. 10	42. 06	68. 31	160	11. 2	37. 1	33. 0	MMI; 15 mg/d
2021. 4. 20	—	—	—	—	37. 5	28. 0	MMI; 20 mg/d
2021. 5. 11	11. 44	28. 17	—	—	37. 1	20. 0	MMI; 20 mg/d
2021. 6. 11	10. 60	26. 69	1 695	14. 6	32. 8	33. 0	停 MMI, 辅酶 Q10; 10 mg tid
2021. 6. 24	—	—	640	15. 9	—	—	辅酶 Q10; 10 mg tid
2021. 6. 30	—	—	121	15. 5	—	—	PTU; 50 mg/d
2021. 7. 20	20. 12	37. 75	123	14. 2	47. 1	27. 0	PTU 75 mg/d
2021. 8. 11	9. 05	18. 65	806	15. 3	27. 2	27. 0	PTU 75 mg/d, 辅酶 Q10; 10 mg tid
2021. 8. 23	8. 40	17. 14	283	10. 9	19. 8	22	PTU 75 mg/d, 辅酶 Q10; 10 mg tid
2021. 9. 18	8. 06	16. 50	507	14. 0	18. 0	18. 0	PTU 75 mg/d 口服, 辅酶 Q10; 20 mg bid
2021. 11. 19	11. 06	29. 17	118	13. 1	21. 4	23	PTU 87. 5 mg/d 口服, 辅酶 Q10; 20 mg bid
2021. 12. 24	10. 83	23. 80	224	15. 0	22. 0	18. 0	PTU 100 mg/d 口服, 辅酶 Q10; 20mg bid
2022. 1. 12	—	—	132	12. 0	—	—	PTU 100 mg/d 口服, 辅酶 Q10; 20mg bid
2022. 1. 26	6. 14	17. 88	162	11. 7	21	18	PTU 100 mg/d 口服, 辅酶 Q10; 20 mg bid

注: FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; CK: 肌酸激酶; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; MMI: 甲硫咪唑; PTU: 丙硫氧嘧啶; 甲功采用化学发光法进行检测, FT₃ 正常值范围 2. 76~6. 45 pmol/L, FT₄ 正常值范围 6. 44~18. 02 pmol/L; 心肌酶和肝功采用干化学速率法检测, CK 正常值范围 55~170 U/L, CK-MB 正常值范围 0~16 U/L, ALT 正常值范围 0~40 U/L, AST 正常值范围 0~40 U/L

Graves 甲亢并发急性心包炎的发病机制尚不完全明确; 由于 Graves 甲亢属于自身免疫性疾病, Kortekaas 等^[4]推测自身免疫性心包炎可能是其潜在的心血管并发症。Gondal 等^[5]探讨其发病机制可能是: Graves 甲亢患者自身抗体与心包上的某些受体直接或间接地结合, 从而导致心包炎。

患者出院后于门诊随诊, 在随诊过程中出现了肌痛及 CK 的升高。因 CK 主要存在于骨骼肌和心肌中, 我们除外了急慢性心肌损伤引起 CK 升高的可能, 考虑 CK 升高由骨骼肌损伤引发。

搜索国内外文献曾报道甲状腺功能亢进症合并 CK 明显增高(超过正常值 5~10 倍)致横纹肌溶解的病例, 且随着 ATDs 的使用 CK 恢复正常, 说明甲状腺毒症与肌肉损伤有关。赵丹青等^[6]概括其机制可能与高甲状腺素血症导致神经肌肉接头损伤甚至干扰延髓功能、高代谢引起能量供应不足以及诱发电解质紊乱有关。

本例患者治疗前在甲状腺激素高水平状态下并无肌痛症状, 且 CK 水平正常; 在 ATDs 干预治疗期间, 随着甲状腺毒症的缓解, 却出现肌痛及 CK 的明显升高, 且通过停用或减量抗甲状腺药物后肌痛缓解, CK 恢复正常, 故本病例可除外因甲状腺毒症引发的肌病。

ATDs 相关性肌病的确定包括以下几点:

(1) ATDs 治疗前 CK 正常, 服药后出现 CK 升高, 伴有肌痛、肌痉挛、肌无力等非特异肌肉症状。(2) 排除其他原因引起的 CK 升高。(3) ATDs 药物减量或停药后上述症状缓解, CK 恢复正常。该患者符合 ATDs 相关性肌病的诊断。

目前对于 ATDs 相关性肌病的发病机制比较公认的有以下 2 个方面: (1) ATDs 对肌肉组织的直接毒性作用: ATDs 治疗期间肌酶的升高最早被认为是药物特定的不良反应, 有文献报道与 MMI 相关^[7], 也有关于 PTU 的相关报道^[8], 但以 MMI 更为常见。何志忠等^[9]研究发现 MMI 和 PTU 均可出现药物性肌病, 考虑其可能与 ATDs 治疗后骨骼肌 β 受体数目减少, 腺苷酸化酶活性减低, 骨骼肌纤维变性坏死加快有关。邓旭等^[10]报道了 1 例患者经 MMI 治疗 2 个月后出现肌痛及 CK 的大幅度升高, 停药予¹³¹I 治疗 2 周、1 个月、3 个月后才未出现肌痛症状, 考虑肌肉损伤与 MMI 的直接毒性作用有关。(2) 血清甲状腺激素下降速度过快, 出现肌肉组织局部“甲状腺激素撤退综合征”。Lu 等^[11]和 Benavides 等^[12]分别报道了患者接受¹³¹I 治疗后在甲状腺激素水平显著下降同时均出现了 CK 的升高, 以上报道均说明甲状腺激素水平的骤降可以诱

发肌病的观点,其发病机制可能为:全身组织细胞在高水平的甲状腺激素作用下,长期处于高代谢超负荷状态,应用 ATDs 后使甲状腺激素合成和分泌被抑制,破坏了内环境稳态,因失去原来高代谢甲状腺激素水平的支撑,骨骼肌局部代谢出现紊乱,从而发生肌损伤。

3 小结

综上所述,笔者推测 Graves 甲亢并发急性心包炎的发病机制与自身免疫相关,由于某种诱因启动了免疫应答反应,自身抗体与心包上的受体结合,导致急性心包炎的发生,假设这个推测成立,患者在免疫系统尚不稳定的情况下,不排除使用 ATDs 后再次介导了免疫应答反应,抗原抗体结合表达在骨骼肌细胞上,导致骨骼肌受损,从而出现肌痛及 CK 水平升高。因此,对于 Graves 甲亢并发急性心包炎的患者,在使用 ATDs 时应谨慎,无论使用 MMI 或者 PTU 时应从中低剂量开始并缓慢加量,如在治疗期间出现了肌痛症状,应立刻监测血清 CK 水平,根据 CK 水平决定药物的减量、更换或停用,避免出现横纹肌溶解等严重不良反应。

另外,本例患者在 CK 升高时加用了辅酶 Q10 口服,效果满意。程莹^[13]曾报道 1 例 ATDs 相关性肌病患者加用辅酶 Q10 治疗,患者肌痛缓解,CK 恢复正常,提示辅酶 Q10 治疗 ATDs 相关性肌病效果满意,其治疗机制考虑与改善线粒体活性,恢复肌细胞的抗氧化能力,改善炎症状态有关^[14],因此笔者建议当发生 ATDs 相关性肌病时可加用辅酶 Q10 治疗。

总之,Graves 甲亢并发急性心包炎临床非常罕见,同时伴发 ATDs 相关性肌病更是罕见,两者发病是否存在相关性及其具体发病机制还有待进一步研究。本文旨在提示 Graves 甲亢和急性心包炎之间可能存在联系,同时在临床治疗过程中应足够重视了解与 Graves 甲亢药物治疗相关的潜在不良反应,为临床诊断和治疗拓宽思路,促进对患者的正确管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Erem C, Civan N, Coskun H, et al. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment [J]. Clin Endocrinol, 2016, 84 (6): 919-924. DOI: 10. 1111/cen. 12955. Epub 2015 Nov 12.
- [2] 陈海兰, 高宇. 甲状腺功能亢进症合并心血管疾病研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (16): 4122-4124. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2016. 16. 117.
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 302-302.
- [4] Kortekaas KA, van der Lienden B, Jong S, et al. Graves' disease as an uncommon cause of acute pericarditis [J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014; ber2013203342. DOI: 10. 1136/ber-2013-203342.
- [5] Gondal M, Hussain A, Yousuf H, et al. Double trouble-thyro-pericarditis: rare presentation of Graves' disease as pericarditis—a case report [J]. Eur Heart J Case Rep, 2020, 4 (6): 1-5. DOI: 10. 1093/ehjcr/yttaa280.
- [6] 赵丹青, 左志华, 张冲, 等. 甲巯咪唑治疗 Graves 病甲状腺功能亢进症致肌酸激酶增高 2 例报告 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2017, 27 (3): 274-276. DOI: 10. 13312/j. issn. 1671-7783. y170120.
- [7] 张云峰. 甲巯咪唑所致肌病 1 例报告并文献复习 [J]. 西南军医, 2012, 14 (2): 271. DOI: j. issn. 1672-7193. 2012. 043.
- [8] Page SR, Nussey SS. Myositis in association with carbimazole therapy [J]. Lancet, 1989, 1 (8644): 964. DOI: 10. 1016/s0140-6736 (89) 92550-6.
- [9] 何志忠, 王全兴, 白雅彬, 等. 抗甲状腺药物治疗甲亢所致血清肌酸激酶升高及肌痛的临床观察 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25 (31): 4529-4530. DOI: 10. 19435/j. 1672-1721. 2021. 31. 037.
- [10] 邓旭, 魏吉林, 程程, 等. 甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症导致肌酸激酶升高 1 例 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13 (22): 101, 103. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2020. 22. 045.
- [11] Lu R, Wang H, Hong T, et al. Myopathy after rapid correction of hyperthyroidism: a case report and review of literature [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (3): e18878. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000018878.
- [12] Benavides VC, Rivkees SA. Myopathy associated with acute hypothyroidism following radioiodine therapy for Graves disease in an adolescent [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010: 717303. DOI: 10. 1155/2010/717303.
- [13] 程莹. 甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症后肌酸激酶升高三例报告并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2018, 21 (30): 3781-3784. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2018. 00. 203.
- [14] Hargreaves IP, Mantle D. Targeted treatment of age-related fibromyalgia with supplemental coenzyme Q10 [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1286: 77-85. DOI: 10. 1007/978-3-030-55035-6_5.

(收稿日期: 2022-08-26)