

## · 病例报告 ·

## Graves 病合并烟雾病及舒张性心功能不全 1 例

安丽 王秋月

Case report of Graves' disease with Moyamoya disease and diastolic cardiac dysfunction An Li, Wang Qiuyue. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China  
Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: wqycmu123@163.com

Graves 病是以甲状腺腺体产生过多甲状腺激素为特点的自身免疫性甲状腺疾病,以各系统兴奋性增高和代谢亢进为主要临床表现,具有显著的遗传倾向。烟雾病是以颈内动脉虹吸部及大脑前动脉、大脑中动脉起始部严重狭窄或闭塞,软脑膜动脉、穿通动脉等小血管代偿增生形成脑底异常血管网为特征的脑血管病,女性多发,病因复杂,与遗传因素和环境因素相关。Graves 病合并烟雾病比较罕见,随着学者的重视,近年来对该合并症的报道逐渐增多,现报道 1 例女性 Graves 病合并烟雾病及舒张性心功能不全,并对 Graves 病合并烟雾病的临床特点进行综述。

## 1 病例介绍

患者,女,44 岁,因头痛 15 d,左手手指麻木 9 d 来诊。入院 15 d 前出现头痛,伴有视物模糊及视物成双,于当地医院给予治疗(具体不详)后,头痛及视物模糊缓解,入院 10 d 前再次出现头痛。患者近 1 年来劳累后心慌、胸闷,休息后可缓解。近 1 年体重减轻 7 kg。查体:左侧肢体近端、远端肢体较右侧肢体差(Ⅳ级),左侧 Babinski 征可疑。右侧痛觉减退,轻触觉、运动觉、位置觉、振动觉查体未见确切异常。跟膝胫试验双侧欠稳准。甲状腺Ⅱ度肿大,质软无压痛,手震颤阳性。余查体未见明显异常。血清游离  $T_3$  25.94 pmol/L(正常 2.63 ~ 5.70 pmol/L),游离  $T_4$  61.58 pmol/L(正常 9.01 ~ 19.05 pmol/L),促甲状腺激素 0.001 mIU/L(正常 0.35 ~ 4.94 mIU/L),抗甲状腺微粒体抗体 227.36 IU/ml(正常 0 ~ 5.61 IU/ml),抗甲状腺球蛋白抗体 > 1 000 IU/ml(正常 0 ~ 4.11 IU/ml),促甲状腺激素

受体抗体 23.24 IU/L(正常 0 ~ 1.75 IU/L),脑尿钠肽 1 602 pg/ml(正常 0 ~ 100 pg/ml)。甲状腺彩色超声显示:甲状腺肿大,变形,回声不均匀。彩色血流见血管扩张。甲状腺静态显像:甲状腺双叶外形增大,摄取功能增强(图 1)。心电图示:窦性心律,心率为 80 次/min,Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联及 V4 ~ V6 导联 ST-T 异常。超声心动图及左心功能测定示:左心房、左心室体积增大,各瓣口血流速度加快,肺动脉高压(轻度)。颅脑增强磁共振示:双侧顶叶皮层下、双侧半卵圆中心、侧脑室旁见多发斑点样长 T1 长 T2 影,FLAIR 相呈高信号改变。右侧顶颞区及左侧枕叶见斑片样长 T2 影,FLAIR 相大部分高信号影,增强后见脑回样强化(图 2)。颅脑磁共振血管成像示:右侧大脑中动脉闭塞,可见部分侧支形成。左侧大脑中动脉起始段、双侧颈内动脉颅内段末端、双侧大脑后动脉起始段局限性狭窄、闭塞(图 3)。其他如凝血功能、风湿性疾病相关检查等未见异常,经食道超声心动图检查未见确切血栓,心内未探及确切赘生物。临床诊断:Graves 病,烟雾病,脑梗死,舒张性心功能不全。在院期间给予甲硫咪唑、改善循环、抗血小板凝集、利尿剂等治疗后症状好转,查体左侧肢体肌力较前有所恢复,出院后继续上述治疗,随访 3 个月,甲状腺功能逐渐改善,无脑梗死再发。

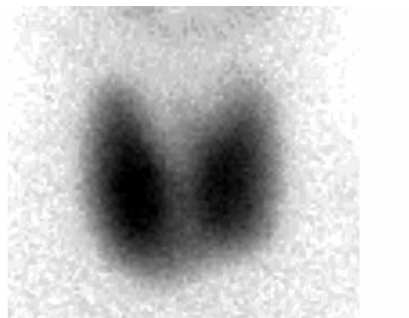


图 1 甲状腺静态显像结果

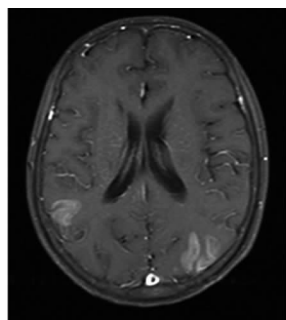


图2 颅脑增强磁共振(冠状面)成像结果

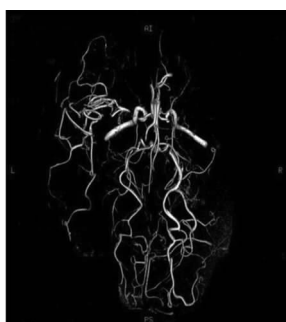


图3 颅脑磁共振血管成像结果

## 2 讨论

本例患者为中年女性,既往无甲状腺疾病病史,入院后确诊为 Graves 病,通过追问病史及辅助检查可推测患者入院前已经存在较长时间的甲状腺毒症的表现,患者入院前 1 年曾出现过 3 次头痛,不除外烟雾病所致。此次脑梗死发作时患者处于未治疗的甲状腺功能亢进期,给予甲巯咪唑治疗后,随甲状腺功能改善,临床症状逐渐好转,左侧肢体肌力也有所恢复,由此可见 Graves 病与烟雾病关系密切,与国外文献报道一致。值得注意的是,患者同时存在舒张性心功能不全,超声心动图及左心功能测定提示左心房及左心室增大,肺动脉轻度高压,随着甲状腺功能好转及给予利尿剂治疗后,患者心功能不全好转,考虑心功能改变是由于长期高水平的甲状腺激素作用导致。

通过国内、外文献报道可知,Graves 病合并烟雾病多见于中青年,年龄多在 20~45 岁,也可见于儿童和青少年,患者中年龄最小为 7 岁,最大者为 65 岁<sup>[1-2]</sup>。女性:男性发病率约为 5:1,亚洲人群高发于欧美地区。Graves 病合并烟雾病一般起病较为缓和,目前仅有 1 例文献报道急骤起病的致命性 Graves 病合并烟雾病<sup>[3]</sup>。但与未合并 Graves 病相比,烟雾病合并 Graves 病时烟雾病进展快,且脑卒中的发生率更高。

烟雾病一般与 Graves 病同时被发现或烟雾病发

生在 Graves 病抗甲状腺药物治疗过程中,患者常以头痛、视物模糊、失语、偏瘫等为主要症状就诊。另外,烟雾病合并 Graves 病的同时也可合并其他疾病,如本例患者合并舒张性心功能不全,也有文献报道合并唐氏综合征、糖尿病、扩张性心肌病等<sup>[2,4-6]</sup>。Graves 病合并烟雾病发病时,患者多处于甲状腺功能亢进期,也可以在药物治疗的甲状腺功能正常期,有学者认为烟雾病合并 Graves 病时,烟雾病的进展可能与甲状腺激素水平的波动相关<sup>[1]</sup>。颅脑磁共振和颅脑磁共振弥散加权成像常提示为缺血性脑梗死或短暂性脑缺血发作,极少数表现为出血性梗死,通过颅脑磁共振血管成像或血管数字减影可发现烟雾病的特征性血管改变,值得注意的是,有文献报道,一般 Graves 病合并烟雾病常呈现不对称的狭窄或闭塞<sup>[7]</sup>。

Graves 病合并烟雾病的发病机制尚有待研究,目前认为与以下因素相关:(1)遗传因素:遗传因素在 Graves 病及烟雾病发病过程中均起重要作用,烟雾病的基因位点(8q23, MYMY3)与 Graves 病(8q23-24)非常接近<sup>[8]</sup>。有学者报道了一个家系的病例(母女),也有兄弟发病的文献报道<sup>[2,8]</sup>。由此 Graves 病和烟雾病可能存在共同的遗传基础。(2)自身免疫反应及炎症反应:Graves 病和烟雾病均存在 T 细胞介导的免疫反应,有学者认为 Graves 病时,促甲状腺激素受体抗体与来自脑血管的某种抗原进行交叉反应,通过免疫反应介导血管损伤,从而诱发烟雾病<sup>[3]</sup>。最近在针对青少年病例的分析中烟雾病合并 Graves 病的严重程度更多的与抗体滴度相关,特别是血清抗甲状腺微粒体抗体滴度<sup>[9]</sup>。Graves 病患者可通过自身免疫反应介导脑动脉血管壁的炎症反应,而烟雾病患者可见多层血管内皮纤维增厚及局部炎性细胞浸润<sup>[2,5]</sup>。最新有文献报道,Graves 病合并特发性白细胞增多所致的烟雾病<sup>[10]</sup>。(3)血流动力学改变:有学者发现,甲状腺功能亢进状态时血管的僵硬指数  $\beta$  增加<sup>[11]</sup>。过多的甲状腺激素导致脑组织代谢及耗氧量增加,引起脑灌注受损。此外,甲状腺激素可增加血管对交感神经的反应性,刺激异常血管的形成,诱发血管壁发生病理性改变,最终导致颅内动脉狭窄,参与烟雾病的发生<sup>[1]</sup>。(4)动脉粥样硬化:有学者提出,甲状腺激素可引起动脉粥样硬化并最终引发脑血管事件。严格控制甲状腺功能亢进症患者的甲状腺功能,有利于预防或改善血管壁的改变及心、脑血管事件的发生<sup>[5]</sup>。血清游离  $T_4$  水平与高同型半胱氨酸及甲

基丙二酸呈正相关,提示甲状腺毒症可导致高同型半胱氨酸血症,而高同型半胱氨酸血症被认为是动脉粥样硬化和脑梗死的潜在危险因素,因而推测 Graves 病与烟雾病关系密切<sup>[12]</sup>。

目前针对 Graves 病合并烟雾病的治疗尚未规范,认为药物或手术治疗效果并没有明显差别,近 10 年文献报道多以手术治疗居多,有研究提出为远期改善相对年轻患者脑组织灌注,应将外科血管重建术作为优选<sup>[2]</sup>。大部分研究指出,手术治疗应在采取药物或放射性碘治疗使甲状腺功能稳定后实施,在手术期间控制好 Graves 病症状及改善脑血流动力学改变是手术预后好坏的关键。一般在得到及时合理的治疗后,大多患者预后较好。

### 参 考 文 献

- [1] Chen JB, Lei D, He M, et al. Clinical features and disease progression in moyamoya disease patients with Graves' disease[J]. J Neurosurg, 2015, 123 (4) : 848-855. DOI: 10.3171/2014.10.JNS141140.
- [2] Li D, Yang W, Xian P, et al. Coexistence of moyamoya and Graves' diseases; 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.
- [3] Hsu SW, Chaloupka JC, Fattal D. Rapidly progressive fatal bi-hemispheric infarction secondary to Moyamoya syndrome in association with Graves' thyrotoxicosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27 (3) : 643-647.
- [4] Suzuki S, Mitsuyama T, Horiba A, et al. Moyamoya disease complicated by Graves' disease and type 2 diabetes mellitus; report of two cases[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113 (4) : 325-329. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.11.022.
- [5] Lee R, Sung K, Park YM, et al. A case of Moyamoya disease in a girl with thyrotoxicosis[J]. Yonsei Med J, 2009, 50 (4) : 594-598. DOI: 10.3349/ymj.2009.50.4.594.
- [6] Kim JY, Kim BS, Kang JH. Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis and Moyamoya disease[J]. Int J Cardiol, 2001, 80 (1) : 101-103.
- [7] Ni J, Zhou LX, Wei YP, et al. Moyamoya syndrome associated with Graves' disease; a case series study[J]. Ann Transl Med, 2014, 2 (8) : 77. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.03.
- [8] Tokimura H, Tajitsu K, Takashima H, et al. Familial moyamoya disease associated with Graves' disease in a mother and daughter. Two case reports[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010, 50 (8) : 668-674.
- [9] Tanaka M, Sakaguchi M, Yagita Y, et al. Thyroid antibodies are associated with stenotic lesions in the terminal portion of the internal carotid artery[J]. Eur J Neurol, 2014, 21 (6) : 867-873. DOI: 10.1111/ene.12397.
- [10] Jehangir W, Singh Z, Bhatt H, et al. A new early finding of moyamoya-like phenomena[J]. J Clin Med Res, 2015, 7 (8) : 643-645. DOI: 10.14740/jocmr2193w.
- [11] Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, et al. Increased stiffness in common carotid artery in hyperthyroid Graves' disease patients[J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56 (5) : 241-246.
- [12] Collieran KM, Ratliff DM, Burge MR. Potential association of thyrotoxicosis with vitamin B and folate deficiencies, resulting in risk for hyperhomocysteinemia and subsequent thromboembolic events[J]. Endocr Pract, 2003, 9 (4) : 290-295.

(收稿日期:2015-12-08)

(上接第 64 页)

### 参 考 文 献

- [1] Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2014, 147 (1) : 109-118. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050.
- [2] Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (23) : 2817-2833.
- [3] 钱掩映, 杨升伟, 吴笑英, 等. 甲巯咪唑致肝内胆汁淤积性黄疸两例报道并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27 (1) : 89-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.01.028.
- [4] 孙耀丽. 甲巯咪唑致胆汁淤积性肝损害 1 例[J]. 中国临床研究, 2014, 27 (2) : 255. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.02.127.
- [5] 杨金玲. 甲巯咪唑致肝损害 1 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13 (31) : 195-196. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.31.157.
- [6] Abenavoli L, Milic N, Beaugrand M. Severe hepatitis induced by cyproterone acetate; role of corticosteroids. A case report[J]. Ann Hepatol, 2013, 12 (1) : 152-155.
- [7] Ersöz G, Vardar R, Akarca US, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis[J]. Turk J Gastroenterol, 2011, 22 (5) : 494-499.
- [8] 朱超慧, 董迎华, 艾正琳, 等. 药物性胆汁淤积型肝病的治疗研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23 (1) : 90-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.01.026.
- [9] Williams KV, Nayak S, Becker D, et al. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82 (6) : 1727-1733.

(收稿日期:2015-11-23)