

文章编号: 1001-6325(2023)04-0656-04

疑难病例

库欣综合征术后继发于亚急性甲状腺炎的甲状腺危象 1 例报道

余洁, 黄奇彬, 李玉秀, 李梅, 连小兰, 平凡*

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 卫健委内分泌重点实验室, 北京 100730

摘要: 患者为 46 岁女性, 因库欣综合征 5 月前行肾上腺腺瘤切除术, 予糖皮质激素替代逐步减量中, 3 周前因咽痛、饮水呛咳、恶心、呕吐自行停药。之后出现高热及意识障碍, 化验提示甲状腺功能亢进, 予丙硫氧嘧啶及 β 受体阻滞剂后意识障碍进行性加重, 结合炎性指标升高、TSH 受体抗体阴性及摄碘率低平考虑为亚急性甲状腺炎, 加用糖皮质激素治疗后病情好转, 甲亢缓解。

关键词: 甲状腺毒症; 甲状腺危象; 亚急性甲状腺炎; 库欣综合征

中图分类号: R581.4 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.04.0656

Thyroid storm caused by subacute thyroiditis after Cushing's syndrome remission: one case report

YU Jie, HUANG Qibin, LI Yuxiu, LI Mei, LIAN Xiaolan, PING Fan*

Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Abstract: A 46-year-old female was subjected to unilateral left adrenalectomy due to Cushing's syndrome 5 months ago. After surgery, she was placed on glucocorticoid substitution and discontinued the treatment due to nausea and vomiting 3 weeks ago. Then she developed subacute thyroiditis and progressed to thyroid storm. Her condition worsened after administration of propylthiouracil and β -blockers, but was soon relieved by administration of glucocorticoids.

Key words: thyrotoxicosis; thyroid storm; subacute thyroiditis; Cushing's syndrome

亚急性甲状腺炎主要表现为颈部疼痛、发热及弥漫性甲状腺肿大, 初期可表现为轻中度的甲状腺功能亢进且常为自限性。亚急性甲状腺炎所致甲状腺危象十分罕见。本文报告了 1 例库欣综合征术后继发亚急性甲状腺炎的甲状腺危象病例, 总结其临床特征、处理及预后, 并揭示两者在发病机制中可能存在的相关性。

1 材料与方法

1.1 对象

患者女性, 46 岁, 因“恶心、纳差、发热 3 周, 意识障碍 2 周”入院。患者 3 周前出现咽痛、饮水呛咳、恶心、纳差, 自行停用泼尼松(当时用量为 10 mg/5 mg 隔日交替), 后逐渐出现乏力、头晕、心

收稿日期: 2021-12-13 修回日期: 2022-06-05

基金项目: 上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(II 期 09 研究)

* 通信作者 (corresponding author): pingfan6779@163.com

伴体温升高, T_{\max} 38.2 °C。2 周前出现视幻觉, 胡言乱语, 不认识家人, 嗜睡, 心率增快至 135 ~ 140 次/min(窦性), 体温进一步升高至 39 °C。就急诊后收入病房。既往高血压、泌尿系结石、左下肢骨折、陈旧性脑梗史。5 月前患者因肾上腺皮质腺瘤导致的非促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征行左肾上腺腺瘤切除术, 术后予泼尼松替代治疗并逐步减量中。

1.2 方法

1.2.1 查体: T 36.8 °C, P 130 次/min(律齐), BP 126/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。嗜睡状态, 呼之可醒, 知道自己姓名, 认识自己丈夫, 四肢不自主活动, 余神经系统查体无法配合。体形消瘦, 皮肤潮, 腹部、大腿、腘窝可见陈旧宽大紫纹, 甲亢眼征(-), 双手细颤(+), 甲状腺 II°大, 质韧, 有压痛。心肺腹查体(-), 双下肢无水肿。

1.2.2 物理及生化检查: 甲状腺功能: 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3) >20.00 pg/mL(1.80 ~ 4.10), 游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4) 7.56 ng/dL(0.81 ~ 1.89), 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 0.011 μ IU/mL(0.380~4.340); 甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg) 249.00 ng/mL(1.40 ~ 78.00); 抗过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase-antibody, $TPO-Ab$)、抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin-antibody, $Tg-Ab$)、促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor autoantibody, $TRAb$) 均(-); 血总皮质醇(8am) 4.6 μ g/dL; 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, $ACTH$)(8am) 13.9 pg/mL; 糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA_{1c}) 8.2%; 超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, $hsCRP$) >250 mg/L; 血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 96 mm/h; 降钙素原(procalcitonin, PCT)、血培养(-); 抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, $ANCA$)、自身免疫性脑炎相关抗体、腰穿脑脊液检查未见明显异常。甲状腺超声: 甲状腺右叶 5.1 cm × 2.0 cm × 2.5 cm, 左叶 3.7 cm × 1.8 cm × 1.8 cm, 峡部 0.8 cm, 甲状腺腺体回声减低、不均, 彩色多普勒血流图(color Doppler flow imaging, $CDFI$): 腺体内血流信号增多。胸腹盆计算机断层扫描(computed tomography, CT): 双侧少许胸腔积液, 双下肺局部

膨胀不全; 双下肺多发索条、斑片影; 左肾上腺区多发斑片状高密度影, 钙化可能; 左肾结石, 右侧输尿管腹段结石。头颅常规核磁: 右基底节、双侧脑室旁腔隙灶; 左基底节慢性期出血后遗改变, 双基底节、左小脑微出血灶; 脑体积减小。

1.2.3 诊疗经过及转归: 入院第 2 天予丙硫氧嘧啶 200 mg 即刻 → 100 mg 每 8 h 一次(tid), 联合普萘洛尔 10 mg tid 及头孢他啶及甲硝唑抗感染治疗, 患者意识障碍进行性加重(格拉斯哥评分最低 $E_4V_3M_5$ 12 分)。入院第 5 天将丙硫氧嘧啶加量至 150 mg tid , 普萘洛尔加量至 30 mg tid , 并加用琥珀酸氢考 50 mg 12 h 一次(bid) 静脉输液, 此后患者意识逐渐好转, 入院第 8 天体温恢复正常, 心率下降至 90 ~ 110 次/min, 甲功较前好转, $hsCRP$ 及 ESR 逐渐下降。病情平稳后行 ^{99m}TcO -甲状腺显像: 甲状腺弥漫性病变, 炎性病变可能性大。甲状腺吸碘试验: 甲状腺吸 I^{131} 功能几乎不吸收。考虑为炎性甲亢, 遂将氢化可的松改为泼尼松 10 mg tid 口服, 并快速将丙硫氧嘧啶减停, 普萘洛尔减量至 10 mg bid , 监测甲功及炎性指标逐渐恢复正常, 约 2 周后出现甲状腺功能减退, 加用小剂量雷替斯 50 μ g 每日一次替代治疗。治疗过程中, 患者病情日渐好转, 意识恢复至病前水平, 可正常交流对答, 饮水呛咳好转, 拔除之前置入的胃管, 恢复经口进食, 从卧床状态逐渐可在家属搀扶下行走数百米, 各项异常的血清学指标明显改善(表 1)。出院后患者继续服用泼尼松、雷替斯并逐渐减量中, 近期随访病情稳定。

2 讨论

本文报道了 1 例库欣综合征术后出现亚急性甲状腺炎导致甲状腺危象的病例。甲状腺危象是由长期未控制的严重的甲状腺毒症引起的一组临床综合征, 是内分泌科常见的急危重症之一, 如不积极救治死亡率可高达 20% ~ 30%。甲状腺危象的诊断尚无统一标准, 应用较广泛的是 Burch 和 Wartofsky 评分系统^[1], 中枢神经系统受累占比高, 提示中枢神经系统受累是甲状腺危象较为特征性的表现。根据该评分系统, 本例患者的体温 ≥ 39 °C 得 20 分, 浅昏迷得 30 分, 消化道症状得 10 分, 心率 ≥ 130 次/min 得 20 分, 总分 80 分 > 45 分, 达到甲状腺危象诊断, 且

表 1 血常规、生化、凝血等化验指标变化

Table 1 Changes of biochemical tests

parameters	on	at	reference range
	admission	discharge	
WBC($\times 10^9/L$)	15.59	13.56	3.50-9.50
NEUT#($\times 10^9/L$)	10.55	9.38	2.00-7.50
HGB(g/L)	109	136	110-150
PLT($\times 10^9/L$)	579	242	100-250
ALT/(U/L)	22	20	7-40
Cr/($\mu\text{mol/L}$)	102	74	45-84
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	27.3	11.7	5.1-22.2
Alb/(mmol/L)	28	41	35-52
K/(mmol/L)	2.9	4.5	3.5-5.5
Ca/(mmol/L)	3.11	2.37	2.13-2.70
Na/(mmol/L)	146	138	135-155
NT-proBNP/(pg/mL)	584	370	0-125
HbA1c/%	8.2	-	4.5-6.3
TG/(mmol/L)	3.01	2.15	0.45-1.70
TC/(mmol/L)	3.84	5.91	2.85-5.70
LDL-C/(mmol/L)	2.37	2.99	
APTT/s	26.7	21.6	23.3-32.5
PT/s	15.1	10.8	10.4-12.6
D-Dimer/(mg/L FEU)	4.02	1.18	0-0.55
TSH/($\mu\text{IU/mL}$)	0.011	2.072	0.380-4.340
FT4/(ng/dL)	7.56	0.70	0.81-1.89
FT3/(pg/mL)	>20	2.17	1.80-4.10
Tg/(ng/mL)	249	2.4	1.40-78.00
ESR/(mm/h)	96	5	0-20
hsCRP/(mg/L)	>250	0.51	-

WBC. white blood cell; NEUT. neutrophil; HGB. hemoglobin; PLT. platelet; ALT. alanine aminotransferase; Cr. areatinine; TBIL. total bilirubin; Alb. albumin; K. potassium; Ca. calcium; Na. sodium; NT-proBNP. N-terminal pro-brain natriuretic peptide; HbA1c. glycosylated hemoglobin; TG. triglyceride; TC. total cholesterol; LDL-C. low density lipoprotein cholesterol; APTT. activated partial thromboplastin time; PT. prothrombin time; TSH. thyroid stimulating hormone; FT4. free thyroxine; FT3. free triiodothyronine; Tg. thyroglobulin; ESR. erythrocyte sedimentation rate; hsCRP. high sensitivity C-reactive protein.

患者中枢神经系统损害表现突出,符合甲状腺危象特点。

甲状腺危象最常见的病因为 Graves 病,而该例患者多次查促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor autoantibody, TRAb)阴性,不符合 Graves 病诊断。该例患者有发热、炎性指标升高,抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxi-

dase-antibody, TPO-Ab)及抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin-antibody, Tg-Ab)阴性,甲状腺超声可见片状低回声区,甲状腺吸 I^{131} 功能几乎不吸收,符合亚急性甲状腺炎诊断。亚急性甲状腺炎导致的甲状腺毒症一般为轻至中度且常为自限性,导致甲状腺危象十分罕见^[2]。该例患者出现甲状腺危象可能与骤然停用糖皮质激素及肾上腺皮质功能不全相关。因该例患者5个月前行肾上腺瘤手术,术后使用泼尼松替代时间尚短,且减量较快,骤然停药时自身的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能尚未恢复^[3],在应激状态下查血总皮质醇远低于 $10 \mu\text{g/dL}$,符合肾上腺皮质功能不全诊断^[4]。糖皮质激素具有抗炎、增加机体应激能力、稳定甲状腺细胞膜、减少外周甲状腺激素转换的作用,在糖皮质激素不足的情况下导致机体对甲状腺毒症的耐受力下降,同时甲状腺毒症引起糖皮质激素代谢增快,进一步加重了肾上腺皮质功能不全,共同导致病情加重及器官损害,该患者在加用激素后病情出现好转的拐点也支持这一观点。

患者出现亚急性甲状腺炎是否与库欣综合征相关呢?文献报道库欣综合征患者在高皮质醇血症缓解后可出现甲状腺自身免疫活跃,包括出现甲状腺自身抗体阳性、自身免疫性甲状腺炎及 Graves 病^[5],而出现亚急性甲状腺炎十分罕见,文献中仅有2例报道^[6]。有学者推测可能与以下几方面因素相关:1)糖皮质激素的绝对或相对不足通过影响1型辅助性T细胞与2型辅助性T细胞间的细胞平衡,导致免疫应答异常,使机体更易受到甲状腺毒症损害^[7];2)动物实验发现糖皮质激素的撤退可能影响胸腺细胞筛选过程,导致自身反应性T细胞产生^[8];3)糖皮质激素的撤退可能通过影响血管壁平滑肌及内膜影响甲状腺细胞的稳定性^[6]。

甲状腺危象的治疗包括 β -受体阻滞剂、丙硫氧嘧啶、碘剂、胆汁酸螯合剂、糖皮质激素和血浆置换等。其中,糖皮质激素的使用尚存在一定争议,大宗的临床研究表明早期应用糖皮质激素并不能改善甲状腺危象患者的预后^[9]。然而,糖皮质激素是治疗中重度亚急性甲状腺炎治疗的主要方式^[10],因此对于亚急性甲状腺炎引起的甲状腺

危象,早期糖皮质激素的应用十分重要,而抗甲状腺药物、碘剂可能治疗效果欠佳。本例患者病情好转的拐点出现在糖皮质激素治疗之后,提示对于促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 阴性且炎症指标升高的甲状腺危象要警惕炎性甲亢的可能并积极使用糖皮质激素,尤其是当抗甲状腺药物治疗效果不明显时。值得一提的是,胆汁酸螯合剂可通过吸附肠道甲状腺激素从而减轻甲状腺毒症,对于亚急性甲状腺炎引起的甲状腺危象亦是较适

宜的治疗选择之一^[11]。

3 结论

库欣综合征经过治疗缓解后可能出现亚急性甲状腺炎,若未能及时识别并正确处理,可能导致甲状腺危象的发生。而对于亚急性甲状腺炎引起的甲状腺危象,早期糖皮质激素的应用十分重要。该病例提示临床医生在随访库欣综合征术后或药物治疗后的患者时应注意关注甲状腺相关情况。

参考文献:

- [1] Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993,22:263-277.
- [2] Swinburne JL, Kreisman SH. A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm [J]. *Thyroid*, 2007, 17: 73-76.
- [3] 卢琳, 陆召麟. 库欣综合征患者围手术期的糖皮质激素替代治疗现状及应用策略 [J]. *中华医学杂志*, 2020,100:2801-2803.
- [4] Boonen E, Bornstein SR, Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015,3:805-815.
- [5] Colao A, Pivonello R, Foggiano A, *et al.* Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000,53:13-19.
- [6] Efsthadiadou ZA, Sykja A, Anagnostis P, *et al.* Occurrence of De Quervain's thyroiditis after resolution of hypercortisolism following pasireotide treatment for Cushing's disease and surgery for an adrenocortical adenoma: report of two cases [J]. *Eur Thyroid J*, 2014,3:69-72.
- [7] Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004,1024:138-146.
- [8] Stojić-Vukanić Z, Rauski A, Kosec D, *et al.* Dysregulation of T-cell development in adrenal glucocorticoid-deprived rats [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009,234: 1067-1074.
- [9] Senda A, Endo A, Tachimori H, *et al.* Early administration of glucocorticoid for thyroid storm: analysis of a national administrative database [J]. *Crit Care*, 2020,24: 470.doi:10.1186/s13054-020-03188-8.
- [10] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016,26:1343-1421.
- [11] Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, *et al.* Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism [J]. *Endocrine*, 2008,34:52-55.