个案报道 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001050

药物性甲状腺功能减退伴肌酸激酶升高 1 例及文献复习

刘元平[1],龙 健[2],刘 纯[2]

(1. 重庆市秀山土家族苗族自治县人民医院,重庆 409900;2. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

Drug-induced hypothyroidism with creatine kinase inerease: one case report and literature review

Liu Yuanping[1], Long Jian[2], Liu Chun[2]

(1. People's Hospital of Xiushan Tujia Miao Nationality Autonomous County in Chongqing; 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【中图分类号】R581.1 【文献标志码】B 【收稿日期】2016-07-22

肌酸激酶(creatine kinase,CK)通常存在于动物的心脏、肌肉以及脑等组织的细胞质和线粒体中,它可逆地催化肌酸与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)之间的转磷酰基反应,是一个与细胞内能量运转、肌肉收缩、ATP 再生有直接关系的重要激酶[1]。原发性甲状腺功能减退症(原发性甲减)可引起 CK 升高,被称为甲减性肌病,其具体机制尚不清楚,可能与甲状腺素分泌减少,黏多糖、黏蛋白在肌肉组织沉积,肌纤维肥大,空泡变性、坏死有关[2]。目前甲减性肌病已有较多报道,均为原发性甲减患者,本文报道 1 例药物性甲状腺功能减退(药物性甲减)伴肌痛、CK 升高的病例,并对国内外文献进行回顾分析,总结其临床特征,寻找预防措施,减少发生。

1 临床资料

患者,男性,60 岁,因"怕热、多汗、消瘦 8 月,肌肉酸痛 1+月"于 2015 年 12 月 17 日入院,12 月 25 日出院。入院前 8 个月患者出现怕热、多汗,伴体质量减轻、多食、易怒,未诊治。入院前 3 个月于我院查甲功:游离三碘甲状腺腺素(free triiodothyronine,FT3)5.13 pg/mL(参考值 2.19~3.9 pg/mL),游离甲状腺素(free thyroxine,FT4)1.7 ng/dL(参考值 0.61~1.12 ng/dL),高灵敏促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)0.01 μIU/mL(参考值 0.35~5.5 μIU/mL),诊断"甲状腺功能亢进症、格雷夫斯病(Graves disease)",给予甲巯咪唑 10 mg bid、普萘洛尔 10 mg bid 治疗。入院前 2 个月因甲状腺功能控制不佳(未见报告)调整为甲巯咪唑 10 mg tid、普萘洛尔 10 mg bid。入院前 1+月无诱因出现四肢及躯干部肌肉酸痛,活动后明显,无发热、无关节疼痛,也无剧烈运动及重体力劳动史,自行将甲巯咪唑减量至 10 mg bid,但肌肉酸痛逐渐加重。入院当天至外院查甲功:FT3 3.4 pmol/L(参考值 3.5~6.5 pmol/L),FT4 7 pmol/L(参考值 11.5~22.7 pmol/L),TSH 6.02 IU/mL(参考值 0.35~5.5 IU/mL),CK 2 873 U/L(参考值 50~310 U/L),为进一步诊治转入我院。既往 30 年前因左下肢静脉曲张行大隐静脉结扎术,20 年前再次因下肢静脉曲张行左小腿静脉剥离术。否认糖尿病、高血压病史。入院查体:T 36.6 ℃、P 96 次/min、R 12 次/min、BP 116/72 mmHg。全身皮肤无增厚,甲状腺无明显肿大,无血管杂音。心、肺、腹未见异常。左小腿可见 2 个长约 4 cm 斜行手术瘢痕,右下肢静脉曲张。全身肌肉无萎缩、无压痛,肌力正常。入院后辅助检查:肌电图:肱二头肌、肱三头肌肌电图呈肌源性损害。甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TpoAb)167.4 IU/mL(参考值< 9 IU/mL),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TgAb)2.1 ng/mL(参考值<4 ng/mL),促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody,TRAb)4.7 IU/L(参考值 0.3~1.8 IU/L),电解质正常,钙、磷、镁正常,抗核抗体谱阴性。

入院后嘱患者卧床休息,暂停抗甲状腺药物,适当补液水化,辅酶 Q10 营养肌肉,患者肌肉酸痛症状渐缓解,甲功、CK 逐步恢复正常水平(表 1)。住院 8 d 后出院,出院时给予甲巯咪唑 5 mg qd 治疗,院外门诊多次复查 CK 正常,甲功基本正常。

作者介绍:刘元平,Email:498560712@qq.com,研究方向:内分泌疾病。

通信作者:龙 健,Email:pudding1977@163.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161116.1709.016.html (2016-11-16)

2 讨 论

2.1 本例患者诊断

本例患者起病时有高代谢症状，查甲功提示甲状腺毒症，此次入院查 TRAb 升高、TgAb 正常、TpoAb 仅轻度升高，故诊断甲状腺功能亢进症、格雷夫斯病明确。患者在甲巯咪唑治疗 3 个月后出现甲状腺功能减退，短期停用甲巯咪唑后甲功恢复正常，院外持续使用甲巯咪唑 5 mg qd，未再出现甲减，考虑甲减为药物过量导致。药物性甲减是抗甲亢治疗过程中的常见现象，抗甲亢药物减量后甲功恢复正常，大部分患者没有甲减的相应临床表现。本例患者在抗甲亢治疗中出现药物性甲减伴肌痛、CK 升高，查抗核抗体谱正常，无皮肤、关节损害，经停用抗甲亢药物及对症治疗 1 周后，随着甲状腺功能恢复正常，患者的 CK 恢复正常，可排除肌肉系统本身疾病，考虑肌痛、CK 升高与药物性甲减密切相关，且患者出院后再次使用甲巯咪唑未再出现肌痛，多次复查肌酶谱均正常，故可除外药物导致 CK 升高。最终考虑患者为格雷夫斯病、药物性甲减，药物性甲减导致肌痛、CK 升高。

2.2 同类病例临床特征及分析

为进一步了解药物性甲减伴 CK 升高的临床特征，笔者检索了美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)、中国知网、维普数据库，选取 1980 至 2016 年文献，其中中文文献 1 篇，英文文献 5 篇，有相对完整病例资料的文献 5 篇，均为英文文献，总结了文献中所有患者及本例患者临床特点（表 2）[3-7]。患者发病年龄 12~60 岁，中位年龄 24 岁，均为格雷夫斯病患者，男性 2 例，女性 8 例；9 例使用甲巯咪唑治疗（起始剂量 15~30 mg/d），1 例 ^{131}I 联合甲巯咪唑治疗。在抗甲亢治疗 2~12 周后出现肌肉疼痛伴 CK 升高，大部分患者（7/10 例）于治疗后 4~8 周出现。肌酶谱升高时甲状腺功能表现：6 例甲状腺激素水平仍高于正常，2 例正常范围，2 例低于正常；4 例经甲巯咪唑减量或停用，4 例甲巯咪唑减量同时加用

表 1 住院前后患者甲状腺功能及 CK 改变、甲巯咪唑剂量

Tab.1 Thyroid function and CK and dosage of methimazole

临床资料	入院前 4 个月	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 8 天	出院当天	出院后 1 个月	出院后 2 个月	出院后 4 个月
FT3(pg/mL)	5.13[b]	5.24[a]	–	–	3.76[b]	3.87[b]	2.71[b]	2.98[b]
FT4(ng/dL)	1.70[b]	0.55[a]	–	–	0.69[b]	0.92[b]	0.76[b]	0.72[b]
TSH(IU/mL)	0.01[b]	6.02[a]	–	–	0.38[b]	0.12[b]	0.31[b]	2.37[b]
CK(U/L)	–	3 400[b]	1 976[b]	453[b]	195[b]	94[b]	117[b]	110[b]
甲巯咪唑日剂量(mg)	20	0	0	0	5	5	5	5

注：a，表示参考范围：FT3 5.39~10.01 pg/mL，FT4 0.897~1.77 ng/dL，TSH 0.35~5.5 IU/mL；b：表示参考范围：FT3 2.19~3.9 pg/mL，FT4 0.61~1.12 ng/dL，TSH 0.35~3.5 IU/mL，CK 50~310 U/L

表 2 临床特征

Tab.2 Clinical features

临床特色	病例 1[3]	病例 2[3]	病例 3[3]	病例 4[3]	病例 5[4]	病例 6[4]	病例 7[5]	病例 8[6]	病例 9[7]	本例
性别	男	女	女	女	女	女	女	女	女	男
年龄(岁)	44	27	26	20	12	14	24	43	13	60
甲亢的治疗(mg/d)	MM30	MM30	MM30	MM30	MM30	MM30	^{131}I+MM20	MM15	MM15	MM20~30
治疗后肌痛出现时间	2周	8周	4周	4周	4周	4周	12周	8周	2周	8周
最高 CK 水平(IU/L)	1 600	520	270	1 900	2 651	11 630	3 783	4 791	3 339	3 400
TSH[a]	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.285	0.05	0.59	6.02
FT4[a]	NA	NA	NA	NA	升高	正常	降低	正常	正常	降低
TT4[a]	正常	正常	正常	升高	NA	正常	降低	NA	正常	NA
处理	MM减量+左甲状腺素	MM减量+左甲状腺素	MM减量+左甲状腺素	左甲状腺素	MM减量	PTU+左甲状腺素	MM减量	MM停用	MM减量+左甲状腺素	MM停用 1 周后减量
CK恢复时间(周)	2	NA	1	8	16	12	16	NA	16	1

注：MM 代表甲巯咪唑；NA 表示原文未提供数值；a 表示肌痛时甲功

左旋甲状腺素钠，1 例换丙硫氧嘧啶并加用左旋甲状腺素钠，1 例单独使用左旋甲状腺素钠后，肌痛缓解，CK 水平在调整治疗 1~16 周后恢复正常。

从以上 10 例患者中可见，①绝大部分为女性，以青年为主，这可能与格雷夫斯病本身易累及青年女性相关。②10 例患者抗甲亢起始治疗虽均使用甲巯咪唑，但绝大部分患者后续治疗中仍使用甲巯咪唑，调节剂量后未再出现肌痛及 CK升高，说明肌痛及 CK 升高不是抗甲亢药物本身的副作用。且其中 1 例患者在单独换用丙硫氧嘧啶治疗后肌痛及 CK 升高仍未缓解，加用左旋甲状腺素片后才缓解，也说明肌痛和药物种类可能无关。③肌痛伴 CK 升高出现时，患者甲功可处于甲亢、正常范围或甲减状态，说明 CK 升高与当时的甲状腺功能状态无关，可能与甲功波动过大相关。Suzuki 等也认为甲状腺激素水平的剧烈改变是 CK 升高的主要原因[3]。原发性甲减引起 CK 升高的报道较多，其具体机制可能为甲状腺素分泌减少导致黏多糖、黏蛋白在肌肉组织沉积，间质黏液性水肿，肌纤维肥大，空泡变性乃至断裂、坏死，导致肌酶自细胞内溢出，造成肌酶升高。目前认为甲状腺激素水平的快速降低可导致肌肉组织中甲状腺激素的急剧减少，可能通过上述机制导致肌肉损伤，CK 逸出。④10 例患者在抗甲亢药物停用或减量，或加用左旋甲状腺素片后肌痛缓解、CK 恢复正常，此后再次使用抗甲亢药物未再出现肌痛，说明药物及时减量、停用或加用左旋甲状腺素片，减轻甲状腺功能波动是肌痛缓解、CK 正常的关键，因此医师在抗甲亢治疗中应避免起始药物剂量过大。

2.3 总结

综上所述，格雷夫斯病患者在抗甲亢治疗过程中，可因甲状腺功能的急剧改变导致肌肉损伤，出现肌痛、CK 升高，常于治疗开始后 3 个月内，尤其 1~2 个月内出现。临床医师在抗甲亢治疗过程中应避免起始药物剂量过大，并定期检测甲功，避免甲功剧烈波动。当出现肌痛时，及时检查肌酶谱，如 CK 显著升高，及时停药或快速减量是 CK 恢复的重要手段，部分病例可加用左旋甲状腺素避免甲状腺功能的急剧波动，以促进 CK 恢复。

参 考 文 献

[1] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation[J]. Cleve Clin J Med, 2016, 83(1): 37-42.

[2] Madariaga MG. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years[J]. Thyroid, 2002, 12(4): 331-336.

[3] Suzuki S, Ichikawa K, Nagai M, et al. Elevation of serum creatine kinaseduring treatment with antithyroid drugs in patients with hyperthyroidism due to Graves disease. A novel side effect of antithyroid drugs [J]. Arch Intern Med, 1997, 157(6): 693-696.

[4] Mizuno H, Sugiyama Y, Nishi Y, et al. Elevation of serum creatine kinase in response to medical treatment of Graves disease in children [J]. Acta Paediatrica, 2006, 95(2): 243-245.

[5] Hernán Martínez J, Sánchez A, Torres O, et al. Abrupt onset of muscle dysfunction after treatment for Graves disease: a case report[J]. Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico, 2014, 106(1): 40-42.

[6] Ito T, Katahira M, Hanakita M, et al. A case of elevation of serum creatine kinase with antithyroid medications for Graves disease[J]. J Endocrinol Metab, 2012, 2(6): 244-247.

[7] Kim H, Kim J, Huh R, et al. Elevation of serum creatine kinase during methimazole treatment of Graves disease in a 13-year-old girl and a literature review of similar cases[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 20(2): 106-109.

（责任编辑：唐秋姗）

《重庆医科大学学报》邮发代号：78-132