

## · 病例报告 ·

**<sup>131</sup>I 治疗甲状腺功能亢进症合并肝豆状核变性一例**

郑泓明

河北医科大学第二医院核医学科,石家庄 050061

通信作者:郑泓明, Email: hongming\_zheng@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190725-00143

**<sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism with hepatolenticular degeneration: a case report**

Zheng Hongming

Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050061, China

Corresponding author: Zheng Hongming, Email: hongming\_zheng@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190725-00143

患者男,28岁,因“大汗、消瘦、手颤半个月”就诊,有甲状腺疾病家族史(母系表亲),无糖尿病病史。体格检查:呼吸有金属味,甲状腺触诊呈I度肿大,质地韧,未触及结节。实验室检查:游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>) 14.94[3.50~6.50(括号内为正常参考值范围,下同)] pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>) 39.07(11.50~25.70) pmol/L,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)<0.01(0.64~6.27) mU/L,促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb) 37.12(0~1.75) U/L;血常规:WBC计数3.22(3.50~9.50)×10<sup>9</sup>/L,PLT 55(125~350)×10<sup>9</sup>/L;肝功能:总胆红素(total bilirubin, TBIL) 21.3(3.40~17.10) μmol/L,间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL) 15.3(1.70~10.20) μmol/L,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 100(9~50) U/L,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 53(15~40) U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 208(45~125) U/L,γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT) 196(10~60) U/L。吸碘率高峰在24 h,为56.3%;甲状腺静态显像显示甲状腺弥漫性增大(39 g),摄取功能增强,诊断为格雷夫斯甲状腺功能亢进症(简称甲亢),伴有肝功能受损、PLT降低,选择行<sup>131</sup>I治疗。治疗前先予双环醇(25 mg,3次/d)保肝治疗半个月,复查肝功能示胆汁淤积和肝功能受损加重。为筛查肝病病因,检查“乙型肝炎5项”,结果示表面抗体阳性;甲、丙、戊型肝炎检查结果均为阴性。追问病史,患者述祖父死于肝病,进一步检查自体免疫性肝病抗体,无阳性发现,后患者入院治疗。

入院后进一步检查,患者血压最高达180/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。实验室检查:铁蛋白1407.40(13~150) μg/L;尿常规:尿胆原++++,潜血++。腹部B超示肝硬化,胆囊壁增厚、毛糙,脾大,双肾体积大;心脏超声示左心房扩大。患者自述6年前体格检查时发现肝功能异常,未治疗;5年前无明显诱因出现眼黄,眼底检查发现角膜色素(Kayser-Fleischer, K-F)环,治疗半年好转后自行停药。血清铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP) 0.03(0.22~0.58) g/L,24 h尿铜58.54(<1.6) μmol,确诊为肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD),又称Wilson病(Wilson disease, WD)。予保肝排胆降心率治疗后,肝功能改善:ALT 29.0 U/L,AST

26.0 U/L,ALP 185.0 U/L,但PLT仍较低,为65×10<sup>9</sup>/L。予患者青霉胺(口服)并低铜饮食,采用<sup>131</sup>I治疗甲亢。考虑到WD对肝肾功能均有影响,<sup>131</sup>I治疗剂量按以下公式计算:治疗剂量(MBq)=甲状腺质量(39 g)×2.59(MBq/g)/最高吸碘率(56.3%)=179 MBq。治疗后3个月复查示甲状腺与肝功能均有改善:FT<sub>3</sub> 9.27 pmol/L,FT<sub>4</sub> 23.54 pmol/L,TSH<0.01 mU/L;CP 0.06 g/L;TBIL 31.7 μmol/L,IBIL 22.7 μmol/L,ALT 10.5 U/L,AST 27 U/L,ALP 299 U/L,GGT 90 U/L;PLT 73×10<sup>9</sup>/L;铁蛋白1063 μg/L。

**讨论** WD是一种常染色体隐性遗传病,属罕见病,其特征是铜代谢紊乱。发病机制:致病基因ATP7B的错义或突变导致肝CP合成减少,跨膜运输发生障碍,铜蓄积于肝、中枢神经系统、肾、角膜等不同脏器,破坏其结构功能。另外,铜还与铁氧化酶密切相关,阻碍铁代谢,导致铁沉积增加,表现为血清铁蛋白明显升高。该病好发于青少年,属于少数几种可以治疗的遗传病之一,终生排铜治疗能有效改善脏器功能,延长寿命。患者具有肝病症状、K-F环阳性、血清CP低于正常下限、24 h尿铜>1.6 μmol,即可确诊WD<sup>[1]</sup>。但该病临床表现多样,易漏诊,早期诊断尤为重要。关于WD各器官铜蓄积分布特征的资料并不多。Nishimuta等<sup>[2]</sup>报告了1例病史7年、死于食管静脉曲张破裂的31岁日本男子的多器官尸检病理结果,患者肝、肾和大脑中有广泛的铜沉积,甲状腺、胰腺等内分泌腺体的病理切片则没有铜沉积表现。

本例患者患病约5年,初期仅发现K-F环阳性,由于患者未行其他相关检查,故未确诊<sup>[3]</sup>。此次在门诊甲亢<sup>131</sup>I治疗前的准备工作中发现患者肝功能受损,保肝治疗没有效果,筛查病因排除病毒性肝炎、代谢性肝病、自身免疫性肝病。因患者有肝病家族史,考虑到有可能为遗传性疾病,最终确诊为WD;该例还合并了肝硬化、高血压、脾大和轻度凝血功能障碍等。患者母系表亲曾患甲亢,祖父死于肝病,考虑患者的甲亢与WD属于相互独立的疾病。

甲亢可能合并肝功能损伤。甲亢时基础代谢率增高,氧耗增加,肝小叶细胞呈相对缺氧状态;机体的分解代谢亢进,营养不良使肝细胞变性;甲状腺素对肝还有直接毒性作用,而肝功能不全导致甲状腺激素代谢和灭活减少,又进一步加重甲亢。考虑到口服<sup>131</sup>I经肝排泄,尽管研究发现大部分核

素治疗的甲亢患者肝功能短期损伤加重后会随甲状腺功能同步好转<sup>[4]</sup>,但仍有个别患者可能出现<sup>131</sup>I治疗诱发的严重肝功能损伤<sup>[5]</sup>。双环醇对治疗甲亢引起的急性肝损伤、转氨酶升高效果好,而本例病因是铜在肝脏的长期蓄积,单独使用治疗效果差。患者经过短期排铜治疗后,行<sup>131</sup>I治疗甲亢,随诊甲状腺与肝功能均好转。

甲亢合并 WD 少见。本例提示,对于肝功能受损的甲亢患者,若常规保肝治疗无效,在考虑病毒性肝炎、代谢性肝病、自身免疫性肝病时,也应考虑到 WD 的可能性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会神经遗传病学组.肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J].中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Society of Neurology, Neurogenetics Group, Chinese Society of Neurology. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatolenticular degenera-

- tion[J]. Chin J Neurol, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
- [2] Nishimuta M, Masui K, Yamamoto T, et al. Copper deposition in oligodendroglial cells in an autopsied case of hepatolenticular degeneration[J]. Neuropathology, 2018, 38(3): 321-328. DOI: 10.1111/neup.12456.
- [3] Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring[J]. J Postgrad Med, 2008, 54(3): 238-240. DOI: 10.4103/0022-3859.41816.
- [4] 尹亮, 谭建, 王任飞. <sup>131</sup>I治疗合并肝损害 Graves 甲亢 840 例疗效分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(6): 426-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.06.006.
- Yin L, Tan J, Wang RF. Efficacy of <sup>131</sup>I treatment for 840 cases of Graves' disease combined with hepatic function injury[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 32(6): 426-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.06.006.
- [5] Jhummon NP, Tohooloo B, Qu S. Iodine-131 induced hepatotoxicity in previously healthy patients with Grave's disease[J]. Thyroid Res, 2013, 6: 4. DOI: 10.1186/1756-6614-6-4.

(收稿日期:2019-07-25)

## · 读 者 · 作 者 · 编 者 ·

### 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社