

· 病例报告 ·

¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症合并终末期肾病一例

张筱楠 韦智晓 李俊红 田甜 刘良森 刘学

530021 南宁,广西医科大学第一附属医院核医学科

通信作者:韦智晓, Email: weizhixiao196493@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.011

基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(0143070)

A case of ¹³¹I treatment for hyperthyroidism during end-stage renal disease Zhang Xiaonan, Wei Zhixiao, Li Junhong, Tian Tian, Liu Liangsen, Liu Xue

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 530021 Nanning, China

Corresponding author: Wei Zhixiao, Email: weizhixiao196493@126.com

Fund program: Guangxi Science Research and Technology Development Project (0143070)

患者女,32岁,因突眼、怕热、多汗、心悸、消瘦1年余,于2015年9月入院,发病期间病情逐渐加重,未行抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗。患者于2005年被诊断为慢性肾小球肾炎,2010年起需常规血液透析治疗,2012年起无尿。入院体格检查:突眼(++),上眼睑挛缩,眼裂增宽。甲状腺Ⅲ度肿大。心界向左下扩大,心率88次/min。手抖(+),双下肢无水肿。辅助检查(括号中为正常参考值范围):游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)13.84(3.60~6.00) pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)26.32(7.86~14.41) pmol/L,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)0.03(0.34~5.65) mU/L。甲状腺吸碘率:3 h为49.3%,24 h为74.5%,有效半衰期为6 d。甲状腺核素显像:甲状腺弥漫性肿大,摄取^{99m}Tc^mO₄功能高。超声示:甲状腺弥漫性病变。参考超声及甲状腺核素显像结果,计算个体化¹³¹I用量,公式如下:¹³¹I用量=甲状腺估计质量(g)×计划用量(MBq/g)/甲状腺最高吸碘率(%)。本例患者的甲状腺估计质量为60 g,计划用量为2.96 MBq/g,计算所得的个体化¹³¹I用量为314.5 MBq。

患者2015年9月9日上午行血液透析4 h后,于当日下午接受314.5 MBq ¹³¹I治疗。服¹³¹I后无明显不适,血压200/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率90次/min。9月11日出现乏力、咳嗽、气促、呼吸困难不适,血压120/50 mmHg,心率60次/min,血钾5.71(正常参考值:3.50~5.30) mmol/L,于当日下午给予急诊血液透析2 h,测血压200/110 mmHg,心率90次/min,血钾4.36 mmol/L,症状明显好转。分别于9月12和15日上午各行常规血液透析4 h,并于9月15日出院。血液透析前后均采静脉血行甲状腺激素水平测定(表1)、肾功能及电解质测定(表2)。治疗后第1个月症状好转,第2个月开始症状复现,甲状腺功能亢进。2016年1月11日再次给予¹³¹I第2疗程治疗,方案同前,剂量为462.5 MBq。服¹³¹I后定期随访,随访期间甲状腺激素水平见表3。

讨论 目前针对甲状腺功能亢进症(简称甲亢)的治疗方法主要包括¹³¹I、ATD和手术治疗。¹³¹I治疗甲亢的一次性治疗缓解率约为50%~80%,总有效率达95%以上,治疗后复发率为1%~4%,无效率约2%~4%^[1],其疗效值得肯定。

表1 各次血液透析前后患者甲状腺激素的检测结果

检测时间	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (mU/L)	TT ₃ (nmol/L)	TT ₄ (nmol/L)
透析前 ^a	14.61	29.89	0.01	6.12	223.29
透析后 ^a	35.51	61.41	0.03	6.78	337.75
透析前 ^b	20.07	59.20	0.01	7.65	302.88
透析后 ^b	12.17	55.77	0.01	3.96	290.68
透析前 ^c	7.40	14.57	0.01	3.51	181.58
透析后 ^c	13.05	27.18	0.01	4.77	220.28

注:^a透析时间9月9日;^b透析时间9月11和12日;^c透析时间9月15日;各指标的正常参考值范围如下:游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃):3.60~6.00 pmol/L;游离甲状腺素(FT₄):7.86~14.41 pmol/L;促甲状腺激素(TSH):0.34~5.65 mU/L;三碘甲状腺原氨酸总量(TT₃):1.34~2.75 nmol/L;甲状腺素总量(TT₄):78.38~157.40 nmol/L

表2 各次血液透析前后电解质和肾功能指标的检测结果

检测时间	血 Na	血 K	血 Cl	血 Mg	血 Ca	尿素	肌酐	尿酸
透析前 ^a	142.0	4.96	104.5	1.20	2.47	24.91	516	386
透析后 ^a	141.4	3.51	106.2	0.91	2.37	6.95	181	111
透析前 ^b	141.6	5.71	103.9	1.21	2.46	29.26	516	473
透析后 ^b	139.7	4.36	102.1	1.09	2.37	15.09	285	204
透析前 ^c	137.8	5.25	102.9	1.32	2.32	21.60	458	293
透析后 ^c	143.5	3.94	103.2	0.80	2.38	9.95	198	100

注:^a透析时间9月9日;^b透析时间9月11和12日;^c透析时间9月15日;各指标的正常参考值范围如下:血 Na:137.0~147.0 mmol/L;血 K:3.50~5.30 mmol/L;血 Cl:99.0~110.0 mmol/L;血 Mg:0.70~1.10 mmol/L;血 Ca:2.08~2.60 mmol/L;尿素:2.90~8.20 mmol/L;肌酐:45~84 mmol/L;尿酸:155~357 mmol/L

在¹³¹I摄入后的最初24 h,尿中排出量约为摄入量的28%~80%^[2]。¹³¹I治疗因终末期肾病而行规律血液透析的甲亢患者,相关文献报道较少。笔者对此作了报道,并复习相关文献。

1.该患者特点。(1)患者为终末期肾病合并甲亢,病情复杂;(2)甲状腺毒症明显,甲状腺较大,未治疗甲亢;(3)患者通过2次/周的规律性血液透析,维持内环境稳定;这一点在¹³¹I治疗剂量的制定及可能出现的并发症的处理过程中,

表 3 ^{131}I 治疗后患者在原住地随访的甲状腺激素检测结果

随访日期	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH (mU/L)	TT_3 (nmol/L)	TT_4 (nmol/L)
2015 年 10 月	18.68	59.58	0.01	5.36	255.30
2015 年 11 月	21.54	61.60	0.02	5.82	264.89
2016 年 2 月	6.12	25.49	0.02	1.69	173.18
2016 年 3 月	6.73	23.46	0.02	1.96	176.30

注:原住地各指标的正常参考值范围:游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3):3.28~6.47 pmol/L;游离甲状腺素(FT_4):7.64~16.03 pmol/L;促甲状腺激素(TSH):0.49~4.91 mU/L;三碘甲状腺原氨酸总量(TT_3):1.01~2.48 nmol/L;甲状腺素总量(TT_4):69.97~152.52 nmol/L

应加以考虑。

2. 临床分析和治疗方案。患者临床甲状腺毒症明显,辅助检查及体征提示弥漫性甲状腺肿,且合并突眼征。因此,临床诊断格雷夫斯(Graves)甲亢明确。患者肾功能严重下降,且甲状腺激素水平较高,不适合手术治疗;ATD 起效慢,疗程长,对于甲状腺明显肿大的患者控制不佳,且有加重肝、肾功能损害的风险,且本例患者因为长期的肾功能衰竭及血液透析治疗,已出现高血压、贫血等相关并发症,长期服用的药物较多。因此,考虑到患者病情及药物的相互作用,ATD 治疗并不是最优方案;患者就诊前未治疗甲亢,导致病情加重,出现心功能不全, ^{131}I 治疗起效快,且无明显禁忌证,对于该例患者,应为首选治疗方案。

3. 甲状腺激素水平变化。(1) 服 ^{131}I 前血液透析和服 ^{131}I 后 6 d 血液透析前后甲状腺激素水平升高的机制可能是血液透析使血液浓缩,血液中大分子物质[如甲状腺结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)等]浓度升高,导致结合型的三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)、甲状腺素(thyroxine, T_4)浓度升高, FT_3 、 FT_4 也随之发生变化^[3]。(2) 服 ^{131}I 2 d 后血液透析前后甲状腺激素水平降低,考虑为血液标本留取时机不一致所致,此次血液透析为 2 h 的急诊血液透析以及 4 h 的常规血液透析,前后标本间隔时间较长,患者内环境达到新的平衡,可能导致甲状腺激素水平降低。(3) 3 次血液透析甲状腺激素水平呈逐次递减的趋势,且留取的透析液中能检测到少量的甲状腺激素,因此可认为血液透析可以清除部分甲状腺激素。血液透析主要减少游离甲状腺激素(以 FT_4 为主),而血浆置换则会使总甲状腺激素[尤其是甲状腺素总量(total thyroxine, TT_4)]及游离甲状腺激素均下降^[4]。

4. ^{131}I 治疗的可行性。有报道^[5]称, ^{131}I 在终末期肾病甲亢患者体内的有效半衰期较肾功能正常的甲亢患者长,主要是因患者的肾功能严重下降所致。肾脏清除 ^{131}I 的速率为 30~40 ml/min,服 ^{131}I 后 48 h 内能清除约口服剂量的 80% 左右^[6]。血液透析清除 ^{131}I 是肾脏自然清除的 4~5 倍,即血液透析能有效地清除甲状腺内的 ^{131}I 负荷^[7]。因此,对于此类患者, ^{131}I 治疗不会造成体内 ^{131}I 过度蓄积。在制定本例患者 ^{131}I 剂量时,第 1 疗程仅在公式计算剂量的基础上增加了 30%,依据为患者甲亢病情较重,甲状腺较大,且定期血液透析,可考虑增加剂量;但患者肾脏功能极差,过量的 ^{131}I 会导

致甲状腺破坏严重,甲状腺激素释放过多,导致患者一过性甲状腺激素水平增高,可能带来更大的风险,因此增加的剂量相对保守。随访过程中,患者甲亢曾好转,但未治愈,考虑是血液透析导致的 ^{131}I 不能完全起效的缘故。第 2 疗程治疗剂量增加了 50%,服 ^{131}I 后 1~2 个月,患者甲状腺激素水平逐渐降低,甲状腺逐渐缩小。可见,对于本例患者, ^{131}I 治疗甲亢可取得良好的效果,且治疗剂量可依据个体情况适当增加。

5. ^{131}I 治疗的安全性。经 ^{131}I 治疗 42 h 后,在距离患者 30 cm 测到最大辐射剂量约为 64 $\mu\text{Sv/h}$,其对医护人员的影响可以忽略不计,因为血液透析时,医护人员和患者的接触时间较短,且为轮流操作。即使要求 1 个人承担病区内的所有操作,其 1 周所接触到的总辐射剂量也仅为 85 μSv ,这被认为是较为安全的剂量范围^[5]。 ^{131}I 治疗 24 h 后,血液透析液的放射性计数仅较周围本底略高,故认为服 ^{131}I 后,患者透析液的辐射剂量是较低的,但仍需较为完善的监测手段和方法。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 83-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ^{131}I treatment of Graves hyperthyroidism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(2): 83-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
- [2] 邢家骝,朱家瑞,丁勇. 碘-131 治疗甲状腺疾病[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
Xing JL, Zhu JR, Ding Y. Radioiodine treatment of thyroid diseases [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- [3] 邹福安,施春. 血液透析对慢性肾功能衰竭患者血清甲状腺激素的影响[J]. 新医学, 1992, 23(10): 513-514.
Zou FA, Shi C. The effect of hemodialysis for serum thyroid hormone in patients with chronic renal failure[J]. New Med, 1992, 23(10): 513-514.
- [4] 孙良阁,赵显国,郭廷华,等. 血液净化疗法成功抢救严重甲状腺危象二例报告[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2): 115-117. DOI:10.3760/j.issn:1000-6699.2004.02.008.
Sun LG, Zhao XG, Guo TH, et al. Two cases of severe thyroid storm successfully rescued with blood purification[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2004, 20(2): 115-117. DOI: 10.3760/j.issn: 1000-6699. 2004.02.008.
- [5] Homer L, Smith AH. Radiation protection issues of treating hyperthyroidism with ^{131}I in patients on haemodialysis[J]. Nucl Med Commun, 2002, 23(3): 261-264. DOI:10.1097/00006231-20020300-00010.
- [6] Demko TM, Tulchinsky M, Miller KL, et al. Diagnosis and radioablation treatment of toxic multinodular goiter in a hemodialysis patient[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31(4): 698-700. DOI: 10.1053/akjd.1998.v31.pm9531189.
- [7] Culpepper RM, Hirsch JI, Fratkin MJ. Clearance of ^{131}I by hemodialysis[J]. Clin Nephrol, 1992, 38(2): 110-114.

(收稿日期:2017-11-09)

编者按 采用¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症(简称甲亢)合并其他疾病或严重合并症时,临床应关注以下一些重要问题:(1)甲亢的临床分类诊断宜尽可能在治疗前再加以明确,包括症状和体征、甲状腺摄碘率、甲状腺超声、甲状腺显像、甲亢病因学指标等,其中血清促甲状腺激素受体抗体(TRAb)的检测除辅助鉴别诊断外,还有助于评判甲亢的转归与复发预测^[1]。(2)甲亢合并其他疾病或严重并发症时,实施治疗前应完成一些重要的基础检查(如外周血指标、肝功能、心功能等),对患者病情进行及时全面的评估^[2,3],尤其需关注患者是否进行过抗甲状腺药物(ATD)治疗;如无明显禁忌证,可采用 ATD 控制病情,并可适当辅以¹³¹I 治疗。(3)优先选择¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢是基于¹³¹I 单次治疗的疗效显著,且比 ATD 的长期缓解率高^[1,3,4]。但需采取一些预防性措施(如辅助使用适量的糖皮质激素或 ATD),以预防和缓解¹³¹I 治疗后短期内可能出现的甲状腺毒症。(4)¹³¹I 治疗是控制终末期肾病合并甲亢的有效方法。但治疗剂量的¹³¹I 存在一定程度的辐射危险^[5],在¹³¹I 治疗后早期需对患者及相关医护人员采取适当的辐射防护措施。

该例患者具备典型的格雷夫斯甲亢的临床症状和体征,也有甲状腺摄碘率升高和甲状腺超声及甲状腺核素显像等充分的临床诊断依据,但缺少甲亢病因学指标(如血清 TRAb)。患者在肾功能衰竭进行透析治疗的过程中,出现了典型甲亢症状和体征 1 年余,且病情逐渐加重,但未予以及时明确诊断,也没有采用 ATD 治疗。该患者¹³¹I 首次治疗后症状好转,第 2 个月开始症状复现;4 个月后再行¹³¹I 治疗,此时患者血清甲状腺激素水平已明显低于第 1 次¹³¹I 治疗后 2 个月的水平。再次¹³¹I 治疗的剂量(462.5 MBq)明显高于第 1 次治疗剂量(314.5 MBq),但若补充再次¹³¹I 治疗前的病情评估数据(尤其甲状腺体积大小和吸碘率)则更好;再次¹³¹I 治疗 2 个月后,患者的血清甲状腺激素水平显著下降,但仍未达到甲亢完全缓解的水平。讨论部分对辐射剂量监测和估算进行了阐述,认为总体安全,但未交待具体的辐射监测方法。

该例类似患者临床罕见。关于甲亢合并肾功能衰竭,并在透析治疗同时对甲亢进行处理的病例报告仅有 10 篇左右文献^[2,6-8]。本病例报告的主要特点是,作者对终末期肾病并发甲亢单用¹³¹I 治疗甲亢,并对随后的病情变化进行了较为密切的动态观察,且再次使用¹³¹I 治疗控制甲亢,有着较为详细的临床数据,对临床处置一些特殊类型甲亢合并症具有积极的借鉴意义。

(陆汉魁)

参 考 文 献

- [1] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. *Thyroid*, 2011, 21(6): 593-646. DOI:10.1089/thy.2010.0417.
- [2] Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowińska J, Stopiński M, et al. Management of hyperthyroidism with radioactive iodine in end-stage renal disease patients undergoing dialysis[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2004, 112(2): 931-936.
- [3] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 542-550. DOI:10.1056/NEJMct1007101.
- [4] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 83-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I treatment of Graves hyperthyroidism[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(2): 83-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
- [5] Simpson JB, Godwin GA. Radiation safety implications of ¹³¹I treatment in a patient with Grave's disease undergoing home hemodialysis[J]. *Health Phys*, 2006, 91(6): 570-573. DOI:10.1097/01.HP.0000221448.21938.36.
- [6] Miyasaka Y, Yoshimura M, Tabata S, et al. Successful treatment of a patient with Graves' disease on hemodialysis complicated by antithyroid drug-induced granulocytopenia and angina pectoris[J]. *Thyroid*, 1997, 7(4): 621-624. DOI:10.1089/thy.1997.7.621.
- [7] Nair CG, Jacob P, Menon R, et al. Graves' disease in a dialysis dependent chronic renal failure patient[J]. *Indian J Nephrol*, 2014, 24(6): 397-399. DOI:10.4103/0971-4065.136891.
- [8] Soffer O, Chary KR, Hall WD. Clinical hyperthyroidism in a patient receiving long-term hemodialysis[J]. *Arch Intern Med*, 1980, 140(5): 708-709.