

# Approach to the Patient with Graves' Disease Concomitant Subacute Thyroiditis

Lu Lin, Zhulin Shao, Xiangjin Xu\*

Department of Endocrinology, Fuzhou General Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou Fujian  
Email: Xu981111@163.com

Received: May 22<sup>nd</sup>, 2017; accepted: Jun. 25<sup>th</sup>, 2017; published: Jun. 28<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

Graves' disease is an autoimmune thyroid disease, and subacute thyroiditis is a self-limited thyroiditis associated with virus infection, the correlation of concomitant two diseases no exact statement. In this paper, about the patient with Graves' disease concomitant subacute thyroiditis, respectively, from the pathogenesis, clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis, relevant literatures are reviewed.

## Keywords

Graves' Disease, Subacute Thyroiditis

---

# Graves病合并亚急性甲状腺炎的诊疗应对

林 露, 邵珠林, 徐向进

福建医科大学福总临床医学院内分泌科, 福建 福州  
Email: Xu981111@163.com

收稿日期: 2017年5月22日; 录用日期: 2017年6月25日; 发布日期: 2017年6月28日

---

## 摘 要

Graves病是一种自身免疫性疾病, 而亚急性甲状腺炎是与病毒感染有关的自限性甲状腺炎, 近年来偶见Graves病先后或同时合并亚急性甲状腺炎的个案报道, 二者发病的相关性暂无确切说法。本文对Graves病合并亚急性甲状腺炎分别从发病机制、临床特点、诊断、治疗、预后等方面进行相关文献复习。

---

\*通讯作者。

## 关键词

Graves病, 亚急性甲状腺炎

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Graves病(Graves' disease, GD)是一种器官特异性自身免疫性疾病,特点是产生针对促甲状腺激素受体的抗体(TRAb),结合并激活TSH受体导致甲状腺功能亢进的临床表现。每年发病率为20~50例/100,000人,多见于30~50岁人群,男性及女性终生疾病风险分别为0.5%和3% [1]。亚急性甲状腺炎(Subacute thyroiditis, SAT)是一种与病毒感染有关的自限性甲状腺炎,以短暂疼痛的破坏性甲状腺组织损伤伴全身炎症反应为特征,最早于1904年由de Quervain [2]描述,约占所有成人甲状腺疾病的0.5%~6.2%,年发病率为4.9/10万,发病高峰在40岁~50岁,女性更易受累,男女之比约为1:4.3 [3]。而对于GD合并SAT的发病情况,Nakano Y等[4]历时24年观察门诊25,267例甲状腺疾病患者,其中诊断为GD共918例(3.6%),SAT共4617例(18.2%),仅有7例二者合并存在(0.0277%)。近30年来国内外文献报道GD合并SAT共有50例,其中国内24例,发病年龄10~79岁,平均年龄为42.5岁,7例男性,43例女性(1:6),两病时间间隔最短为38天,最长30年,最多见于先SAT后出现GD,共报道20余例患者,GD先于SAT出现病例偶有报道,两病同时出现相对较少。最早报道见于1979年,Sidney C [5]等人发现1名50岁女性患者,在确诊亚急性甲状腺炎规范治疗5个月后,出现Graves病相关临床表现,这是国际上第一例关于SAT后继发GD的个案报道,之后陆续可见相关病例描述。

亚急性甲状腺炎合并Graves病发病率低,临床误诊率、漏诊率高,本文对Graves病合并亚急性甲状腺炎分别从发病机制、临床特点、诊断、治疗、预后等方面进行综述。

## 2. 病因及发病机制

GD的发病机制和病因未明,一般认为是以遗传易感性为背景,在感染、精神创伤等因素作用下,外周血和甲状腺内的Ts细胞数量和功能低下,使Th和B淋巴细胞抗甲状腺的自身免疫反应失控,产生大量TRAb而致病[6];而SAT与病毒感染有关,并存在对HLA-B35遗传易感性[7],此外,Litaka [8]等调查了1697例SAT患者,38例在急性期或恢复期可检出甲状腺相关抗体,其中11例在SAT后出现了GD,6例出现了甲减,推测SAT循环中可能存在直接针对TSH的受体抗体,因此本病病因不能完全以病毒感染来解释,免疫功能异常可能与疾病的发生、发展密切相关[9]。

Graves病与亚急性甲状腺炎并存,提示两者发病机制之间有某种内在联系,可能存在以下几个因素:

1) 环境因素: Bartalena L [10]等人认为感染因素为GD的危险因素之一,而SAT是病毒感染引起的自限性疾病,外界环境可通过触发和破坏了遗传学上的易感者对自身抗原的耐受性,导致自身免疫过程,造成甲状腺组织破坏,故两者可能在病毒感染的作用下同时发病,严率等[11]也得出相同结论,其中可能的因素之一为感染引起的IL-1、IL-2等作用下使B淋巴细胞产生抗体,进而启动甲状腺组织的自身免疫反应;而Wartofsky L [12]猜测在SAT发病过程中,正是由于病毒入侵,导致组织分解释放甲状腺抗原和相应的激活免疫系统,从而引发自身免疫过程;

2) 病理因素: 江昌新等人研究发现[13], GD 和 SAT 间质中浸润的免疫活性细胞、Ig 各亚型、重链、轻链及 T 细胞的比例相近, 不同病变区域中均可见相近的、不等量的 HLA-DR 抗原表达的免疫活性细胞, 其数量随浸润程度的进展逐渐增加。病理形态学观察提示, 自身免疫反应在 GD 和 SAT 的发病中存在某些共同点, 仅表现程度上的差异, 提示树突状细胞和 HLA-DR 抗原阳性细胞的抗原递呈作用与细胞毒的直接杀伤作用在 GD 和 SAT 的发生、发展中起一定的作用。Hallengren B 等人[14] [15]对于 SAT 合并 GD 患者进行人类蛋白组织相容性抗原(human leukocyte antigen, HLA)相关研究, 发现 GD 可能与 HLA-DR3、HLA-B46、HLA-A2 相关, 而 SAT 与 HLA-B35 有关, 在自身免疫性甲状腺炎时, HLA-DR 可以释放出来增加 HLA-B35 的活化机率进而诱发 SAT 可能;

3) 免疫因素: 有研究表明[8], 存在 2% SAT 患者, 可通过触发自身反应的 B 细胞产生 TSH 受体抗体, 导致 TSH 受体抗体相关性甲状腺功能紊乱的发生。其中可能的原因之一为 SAT 患者存在少量 TRAb 和针对甲状腺抗原的致敏 T 淋巴细胞, 受炎症破坏的甲状腺滤泡组织可释放出自身抗原, 直接或间接激活 Th 细胞并扩大自身免疫反应, 从而引起 GD 的发生可能[6] [14] [16]。也有学者猜测[11], 部分患者体内本身存在自身抗体, 但机体自身的免疫监控机制对相关抗体有抑制作用, SAT 的发生破坏了免疫监控, 使已存在的自身抗体产生自身免疫反应而致病。值得思考的是, 如果 SAT 可表现为甲状腺破坏并可通过释放甲状腺自身抗体引起 GD, 那么 SAT 继发甲状腺机能亢进症为何如此罕见? Bartalena L [10]等人猜测, 正是因为遗传易感性的作用, SAT 患者只表现为暂时的自身免疫反应, 并在几个月后消失, 不足以继发 GD 的发生;

相反, 有部分学者[4] [17]认为 SAT 同时合并 GD 只是一个巧合, 两病发病之间或许并无相关联系, 尚无确切证据证明二者的相关性, 需要进一步探索其发病机制。

### 3. 临床特点及诊断

单纯的 Graves 病主要由循环中甲状腺激素过多引起机体功能亢进相关症状, TRAb 阳性, 甲状腺彩超呈“火海征”, 摄  $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  率增高, 病理特征为甲状腺滤泡细胞增生肥大; 而亚急性甲状腺炎以短暂疼痛的破坏性甲状腺组织损伤伴全身炎症反应为特征, 典型病程可分为: 1) 甲状腺毒症期; 2) 甲减期; 3) 甲状腺功能恢复期。TRAb 多为阴性, 甲状腺彩超示片状低回声区,  $^{131}\text{I}$  或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  出现降低的双向分离现象, 病理特征为多核巨细胞及其构成的结核样肉芽组织。

由于临床例数有限, 目前国内外对于合并两病的临床特点大多以单个或少数病例形式报道, 缺乏大规模临床系列研究, 通过相关文献搜索, 可总结出以下特点: 因 GD 与 SAT 两病发病间隔时间不等, 少则余天, 多则数年, 早期主要表现为单一疾病的临床表现及检验检查特点。而当同时合并时, 甲状腺毒症相关表现与单纯 GD 相似, 并可出现颈部疼痛、发热、乏力等症状, 一般无 GO 表现; 血沉、C-反应蛋白等炎症指标明显升高, TRAb 为阳性; 甲状腺摄  $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  率多为正常或稍偏高; 典型病理特征为在甲状腺部分区域可呈滤泡破坏、炎症细胞浸润、多核巨细胞等 SAT 的表现, 而在其他区域则可见甲状腺滤泡上皮柱状改变[18], 另外, 甲状腺彩超和颈部 CT 虽对诊断无关键作用, 但可表现为单一疾病或合并二者的影像学特性[19], 对评估病情具有参考意义, 建议常规检测。

### 4. 治疗

当以 GD 或 SAT 为首发, 按照发病先后依病治疗。同时合并时, 应常规使用抗炎治疗, 根据患者症状调整激素用量, 一般对糖皮质激素或非甾体抗炎药敏感, 多数经抗炎治疗后甲状腺肿可明显缩小[20]。对于 GD 诊断明确者, 应用糖皮质激素的同时, 应给予规范性抗甲亢治疗[20] [21], 但需密切监测患者甲状腺功能, 若发生甲减, 应及时减量, 必要时停用抗甲状腺药物, 加用左旋甲状腺素替代治疗。部分该

类患者中可以不使用抗甲状腺药物, 仅予对症治疗病情可缓解[22] [23]。临床上应当注意, 以单一疾病为治疗原则治疗过程中, 效果不明显甚至原有病情加重时, 要想到同时合并两病的可能。

## 5. 预后

多数可完全恢复, 少数残留永久性甲亢或甲减, 部分可出现 SAT 和 GD 反复发作[24]。合并两病病情表现复杂, 预后不一, 应适当延长随访时间, 定期监测甲状腺功能及相关抗体, 病根据病情变化及时处理, 以减少复发。

## 6. 小结及展望

综上, 亚急性甲状腺炎合并 Graves 病发病率低, 临床误诊率、漏诊率高。其临床表现及相关检验检查往往不典型, 合并二者时易只注意到其中一种病而忽略合并另一种病的可能, 当临床诊疗与相关检查检验不相符时, 需仔细分析病情, 甲状腺相关抗体(如 TRAb)及甲状腺摄  $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  率对确诊具有关键性意义, 必要时进行穿刺活检以明确诊断。合并两病的治疗难度不大, 但其特点及诊断有其特别之处, 故临床上应引起足够重视, 未来还需要更多研究来深入探讨 GD 与 SAT 的相关性及机制, 为采取积极有效的预防及治疗措施提供有力的佐证。

## 参考文献 (References)

- [1] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 602-603.
- [2] Quervain, F.D. (1904) Die akute, nicht eiterige Thyreoiditis: Und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten Intoxikationen und Infektionen überhaupt.
- [3] Erdem, N., Erdogan, M., Ozbek, M., *et al.* (2007) Demographic and Clinical Features of Patients with Subacute Thyroiditis: Results of 169 Patients from a Single University Center in Turkey. *Journal of Endocrinological Investigation*, **30**, 546-550. <https://doi.org/10.1007/BF03346347>
- [4] Nakano, Y., Kurihara, H. and Sasaki, J. (2011) Graves' Disease Following Subacute Thyroiditis. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **225**, 301. <https://doi.org/10.1620/tjem.225.301>
- [5] Werner, S.C. (1979) Graves' Disease Following Acute (Subacute) Thyroiditis. *Archives of Internal Medicine*, **139**, 1313-1315. <https://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630480085027>
- [6] 陈家伦, 宁光. 临床内分泌学[M]. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 339-340.
- [7] Bennedbaek, F.N., Gram, J. and Hegedüs, L. (1996) The Transition of Subacute Thyroiditis to Graves' Disease as Evidenced by Diagnostic Imaging. *Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association*, **6**, 457. <https://doi.org/10.1089/thy.1996.6.457>
- [8] Iitaka, M., Momotani, N., Hisaoka, T., *et al.* (1998) TSH Receptor Antibody-Associated Thyroid Dysfunction Following Subacute Thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, **48**, 445-453. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00416.x>
- [9] Fang, F., Yan, S., Zhao, L., *et al.* (2016) Concurrent Onset of Subacute Thyroiditis and Graves' Disease. *American Journal of the Medical Sciences*, **352**, 224.
- [10] Bartalena, L., Bogazzi, F., Pecori, F., *et al.* (1996) Graves' Disease Occurring after Subacute Thyroiditis: Report of a Case and Review of the Literature. *Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association*, **6**, 345-348. <https://doi.org/10.1089/thy.1996.6.345>
- [11] 严率, 吴艺捷, 赵立. 亚急性甲状腺炎合并 Graves 病 1 例[J]. 中国实用内科杂志, 2009(S2): 129-130.
- [12] Wartofsky, L. and Schaaf, M. (1987) Graves' Disease with Thyrotoxicosis Following Subacute Thyroiditis. *American Journal of Medicine*, **83**, 761-764.
- [13] 江昌新, 谭郁彬, 刘岩, 等. 自身免疫性甲状腺疾病和亚急性甲状腺炎树突状细胞与 HLA-DR 抗原表达观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(6): 344-347.
- [14] Hallengren, B., Planck, T., Åsman, P., *et al.* (2015) Presence of Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in a Patient with Subacute Thyroiditis followed by Hypothyroidism and Later Graves' Disease with Ophthalmopathy: A Case Report. *European Thyroid Journal*, **4**, 197-200. <https://doi.org/10.1159/000435915>

- [15] Hoang, T.D., Mai, V.Q., Clyde, P.W., *et al.* (2011) Simultaneous Occurrence of Subacute Thyroiditis and Graves' Disease. *Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association*, **21**, 1397-1400. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0254>
- [16] 王丹钰, 袁慧娟, 虎子颖, 等. 亚急性甲状腺炎合并 Graves 病 2 例报道并文献复习[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(11): 141-144.
- [17] Li, L., Sun, L., Yu, S., *et al.* (2016) Increased Per technetate and Radioiodine Uptake in the Thyroid Gland with Subacute Thyroiditis and Concurrent Graves' Disease. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, **19**, 49.
- [18] 陆静毅, 周健, 包玉倩, 等. Graves 病合并亚急性甲状腺炎的临诊应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(6): 523-525.
- [19] 黄莲, 徐向进, 林忆阳, 等. 亚急性甲状腺炎同时合并 Graves 病的临诊应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(4): 363-365.
- [20] Dow, A., Azer, P. and Yu, R. (2014) Subacute Thyroiditis Metamorphosing into Graves' Disease. *Endocrinología Y Nutrición Órgano De La Sociedad Española De Endocrinología Y Nutrición*, **61**, 171-172.
- [21] 周仁, 庞春平, 王晓玫, 等. 亚急性甲状腺炎并 Graves 病三例并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(6): 493-494.
- [22] Amato, G., Rotondi, M., Salzano, L., *et al.* (2000) Extraocular Muscle Antibodies Positivity as the Only Serum Marker of Euthyroid Graves' Ophthalmopathy Following Subacute Thyroiditis: Case Report. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 950-952.
- [23] Fujii, S., Miwa, U., Seta, T., *et al.* (2003) Subacute Thyroiditis with Highly Positive Thyrotropin Receptor Antibodies and High Thyroidal Radioactive Iodine Uptake. *Internal Medicine*, **42**, 704. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.42.704>
- [24] Shigemasa, C., Shirota, K., Urabe, K., *et al.* (1991) Onset of Subacute Aggravation of Chronic Thyroiditis Followed Immediately by Transient Hypothyroidism during Antithyroid Drug Therapy for Graves' Hyperthyroidism. *Hormone Research*, **35**, 208-212. <https://doi.org/10.1159/000181904>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)