

· 病例报告 ·

获得性免疫缺陷综合征患者免疫重建炎症综合征
相关Graves'病5例并文献复习

王延雪 胡虹英 李新刚 鹿星梦

【摘要】目的 提高对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者高效抗逆转录病毒治疗(HAART)后免疫重建炎症综合征相关Graves'病的认知并早期诊断治疗。方法 回顾性分析2009年1月至2019年4月首都医科大学附属北京地坛医院收治的AIDS患者HAART后发生免疫重建炎症综合征相关Graves'病患者共5例的临床资料和诊疗方法。结果 入组5例患者诊断Graves'病时年龄为19~56岁,平均年龄35岁,其中4例为男性,HAART起始到出现Graves'病症状的中位时间22个月,HAART前基线及Graves'病诊断时外周血中位CD4⁺T细胞计数分别为2个/ μ l和359个/ μ l,Graves'病诊断时所有患者均实现了血浆HIV完全抑制。与普通Graves'病相似,最常见症状是心悸、乏力,1例患者合并Graves'眼病,1例患者伴甲状腺功能亢进性周期性麻痹及室性心动过速。5例患者均应用甲巯咪唑(MMI)治疗,其中4例治愈,1例患者复发应用碘131治愈。结论 Graves'病是AIDS患者HAART后免疫重建炎症综合征的表现形式之一,相对迟发,发生于晚期免疫抑制患者免疫功能快速恢复之后,此类患者出现与免疫功能恢复不相匹配的乏力等甲状腺毒症症状时临床医师需考虑到该疾病可能。

【关键词】获得性免疫缺陷综合征; 高效抗逆转录病毒治疗; 免疫重建炎症综合征; Graves'病

Five cases with acquired immunodeficiency syndrome and Graves' disease associated with immune reconstitution inflammatory syndrome and literature review Wang Yanxue, Hu Hongying, Li Xingang, Lu Xingmeng. Department of Endocrinology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Li Xingang, Email: 565956077@qq.com

【Abstract】Objective To improve the understanding, early diagnosis of Graves' disease associated with immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Methods Total of 5 cases of Graves' disease associated with immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2009 to April 2019 were enrolled, the clinical data and diagnosis and treatment methods were analyzed, retrospectively. Results The age of 5 cases at diagnosis of Graves' disease was 19-56 years old (with the average age 35 years old). Four of them were male. The median time from onset of HAART to onset of Graves' disease symptoms was 22 months. The median CD4⁺T cell counts in peripheral blood before HAART and at the time of diagnosis of Graves' disease were 2 cells/ μ l and 359 cells/ μ l, respectively. When diagnosis as Graves' disease, all patients achieved complete inhibition of plasma human immunodeficiency virus (HIV). Similar to common Graves' disease of patients with HIV negative, the most common symptoms were palpitations and fatigue. One case was complicated with Graves' ophthalmopathy, while one with hyperthyroidic periodic paralysis and ventricular tachycardia. All five cases were treated with methimazole (MMI), among which 4 cases were cured and 1 cases relapsed, who was cured by iodine-131. Conclusions Graves' disease is one of the manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS after HAART. It is relatively late onset and occurs after rapid recovery of immune

function in patients with advanced immunosuppression. The possibility of Graves' disease should be considered in patients with AIDS who develop euthyroid toxicity symptoms such as fatigue that do not match the recovery of immune function.

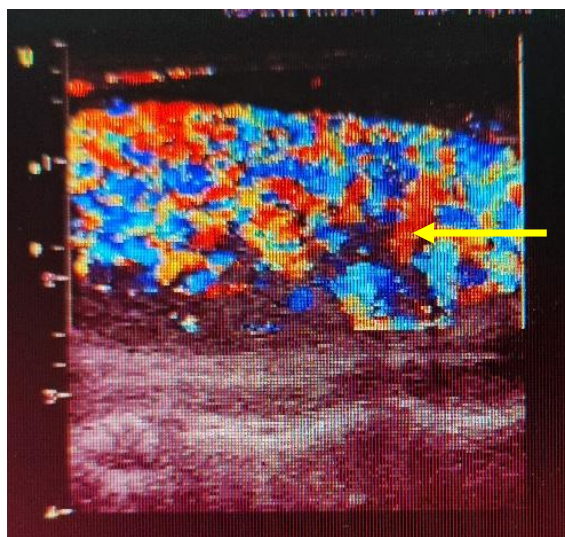
【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Highly active antiretroviral therapy; Immune reconstitution inflammatory syndrome; Graves' disease

随着高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的广泛实施, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的病死率显著下降, 存活时间显著延长, HIV感染成为一种慢性疾病^[1]。HAART治疗使病毒显著被抑制, $CD4^+$ T细胞数量显著升高, 这种免疫功能的改善可能导致已得到治疗的机会性感染或潜在未治疗的感染反常恶化, 这种现象被称为免疫重建炎症综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 或免疫恢复疾病 (immune restoration disease, IRD)^[2]。这种对结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌复合群、巨细胞病毒和隐球菌的反应通常发生在HAART开始后的1周到数月之内^[3-4]。然而, IRIS亦可表现为自身免疫性疾病^[5]。近年来, 自身免疫性甲状腺疾病越来越被认可为IRIS的一部分, 以Graves' 病为主, 以及桥本甲状腺炎和甲状腺功能减退, 此类疾病一般相对迟发, 发生于HAART起始后数月至数年^[6]。虽然其发生机制尚未完全明确, 但研究推测与初始 $CD4^+$ T细胞恢复并胸腺迁移以及不适当的自身抗体产生有关^[7]。目前已报道的IRIS相关Graves' 病主要为病例报告, 而我国人群中报道罕见。本研究回顾首都医科大学附属北京地坛医院2009年1月至2019年4月收治的5例IRIS相关Graves' 病病例, 对其临床特征进行总结并进行相关的文献复习, 报道如下。

一、入组病例的临床资料

1. 病例1: 男性、25岁, 外周血最低 $CD4^+$ T细胞计数为59个/ μ l, HIV RNA: 22 613 拷贝/ml, 启动HAART (替诺福韦 + 拉米夫定 + 依非韦伦) 5个月后产生耐药, 方案调整为替诺福韦酯 + 拉米夫定 + 洛匹那韦/利托那韦。新方案启动后15个月患者 $CD4^+$ T细胞计数升至372个/ μ l, HIV RNA 低于检测下限。患者出现易饥多食、体重下降、乏力、易怒, 体格检查甲状腺不大。实验室检查: 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 0 μ IU/ml, 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3): 8.01 pg/ml, 游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4): 3.24 ng/dl, 抗甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb): 19.1 IU/ml、抗甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb): 119.88 IU/ml、促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb): 16.4 IU/L。应用甲巯咪唑治疗, 1年后出现轻度突眼, 继续服用甲巯咪唑, Graves' 病治愈。

2. 病例2: 男性、39岁, 发现HIV感染时外周血 $CD4^+$ T细胞计数1个/ μ l, 开始HAART (司他夫定 + 拉米夫定 + 依非韦伦) 后19个月 $CD4^+$ T细胞计数升高至343个/ μ l, 出现心悸、乏力、怕热、手抖、易饥多食、消瘦、甲状腺肿大, 查体双手细颤、甲状腺III°肿大。TSH: 0 μ IU/ml, FT3 >



注: 甲状腺超声显示“火海征”

图1 病例2甲状腺超声图像

30 pg/ml, FT4: 4.79 ng/dl, TPOAb: 238.57 IU/ml、TgAb: 170.79 IU/ml。甲状腺超声显示“火海征”。应用甲巯咪唑治疗2年,之后出现轻度突眼,后Graves’病复发应用碘131治愈。

3. 病例3: 女性、19岁,外周血CD4⁺T细胞计数最低2个/μl, HIV RNA: 131 300 拷贝/ml。开始HAART(司他夫定+拉米夫定+依非韦伦)后因精神症状将依非韦伦替换为洛匹那韦/利托那韦。HAART开始22个月后CD4⁺T细胞计数升高至1 626个/μl, HIV RNA低于检测下限,出现心悸、乏力、怕热、烦躁、食欲增加,查体:甲状腺I°肿大。TSH: 0.004 μIU/ml, FT3: 15.42 pg/ml, FT4: 3.43 ng/dl, TPOAb: 380 IU/ml、TgAb > 1 000 IU/ml, TRAb: 10.83 IU/L。应用甲巯咪唑治疗后Graves’病治愈。

4. 病例4: 男性、56岁,外周血最低CD4⁺T细胞计数1个/μl,启动HAART(司他夫定+拉米夫定+依非韦伦)25个月后发现心悸、乏力、出汗症状,CD4⁺T细胞计数为359个/μl, HIV RNA低于检测下限, TSH: 0 μIU/ml, FT3: 12.59 pg/ml, FT4: 2.61 ng/dl, TPOAb: 344.46 IU/ml、TgAb阴性, TRAb: 7.36 IU/L。应用甲巯咪唑治疗后Graves’病治愈。

5. 病例5: 男性、36岁,外周血最低CD4⁺T细胞计数为22个/μl,开始HAART方案(替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦)24个月后CD4⁺T细胞计数升至183个/μl,治疗27个月时患者出现心悸、乏力、手抖,未就诊。30个月时突发四肢软瘫,伴有明显心悸,心电图显示室性心动过速,行电复律抢救成功。当时CD4⁺T 315个/μl, HIV RNA低于检测下限,血钾1.23 mmol/L, TSH: 0 μIU/ml, FT3: 7.52 pg/ml, FT4: 3.08 ng/dl, TPOAb: 22.46 IU/ml、TgAb阴性, TRAb: 8.45 IU/L。甲状腺超声显示“火海征”。应用甲巯咪唑治疗后症状缓解,未再发作肢体麻痹。35个月时出现双侧突眼,眼球直径22 mm,伴有复视。

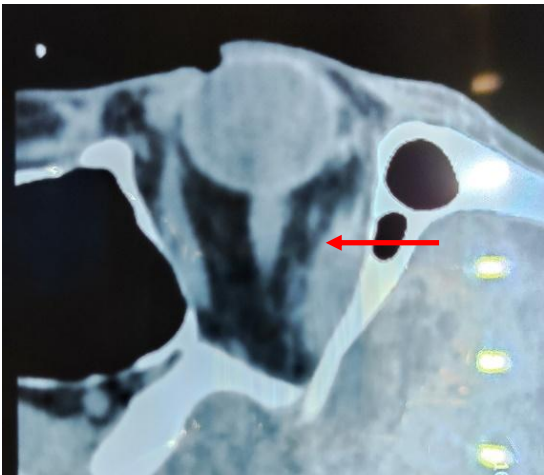
二、5例IRIS相关Graves’病的临床及实验室检查

5例患者中男性4例,女性1例,既往均无Graves’病史

或家族史;年龄19~56岁;HAART启动时基线外周血CD4⁺T细胞均< 100个/μl, 4例< 50个/μl, 诊断Graves’病时CD4⁺T细胞计数均> 300个/μl, HIV RNA载量低于检测下限;5例患者均出现乏力等甲状腺毒症症状,1例伴甲状腺功能亢进性周期性麻痹及室性心动过速,1例合并Graves’眼病;4例患者TRAb阳性,1例未检测;5例患者均应用甲巯咪唑治疗,其中4例治愈,1例Graves’病复发应用碘131治愈。



图2 病例5的Graves’眼病



注:眼眶CT示眼球突出,上直肌增粗

图3 病例5眼眶CT

表1 5例IRIS相关Graves’病患者临床及实验室检查

病例 编号	性 别	年龄 (岁)	HAART启动时		Graves’病诊断时		HAART起始到 Graves’病时间(月)	TSH (μIU/ml)	TRAb (IU/L)
			CD4 ⁺ T细胞计 数(个/μl)	HIV RNA载量 (拷贝/ml)	CD4 ⁺ T细胞 计数(个/μl)	HIV RNA载量			
1	男	25	59	22 613	372	低于检测下限	20	0.000	16.4
2	男	39	1	—	343	低于检测下限	19	0.000	未查
3	女	19	2	131 300	1 626	低于检测下限	22	0.004	10.83
4	男	56	1	89 178	359	低于检测下限	25	0.000	7.36
5	男	36	22	—	315	低于检测下限	27	0.000	8.45

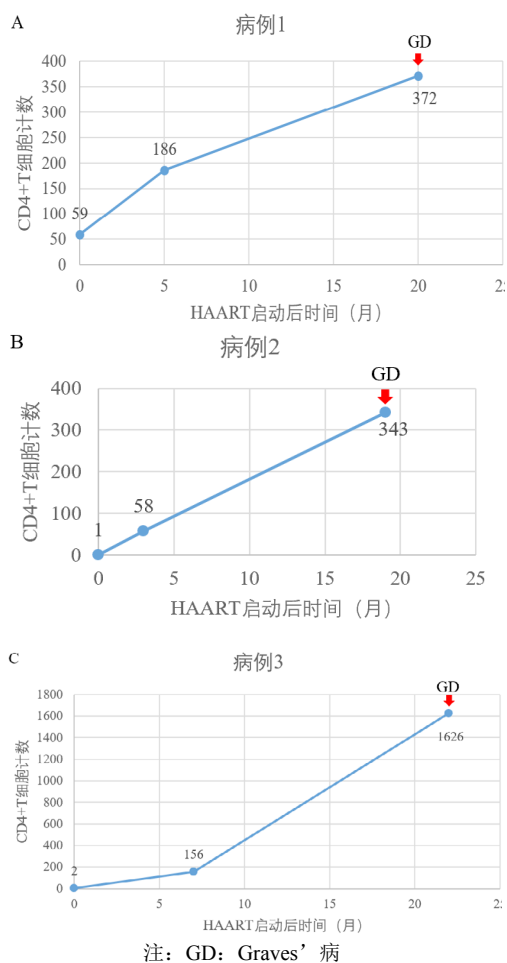


图4 病例1~3外周血CD4⁺T细胞随HAART启动后时间变化趋势

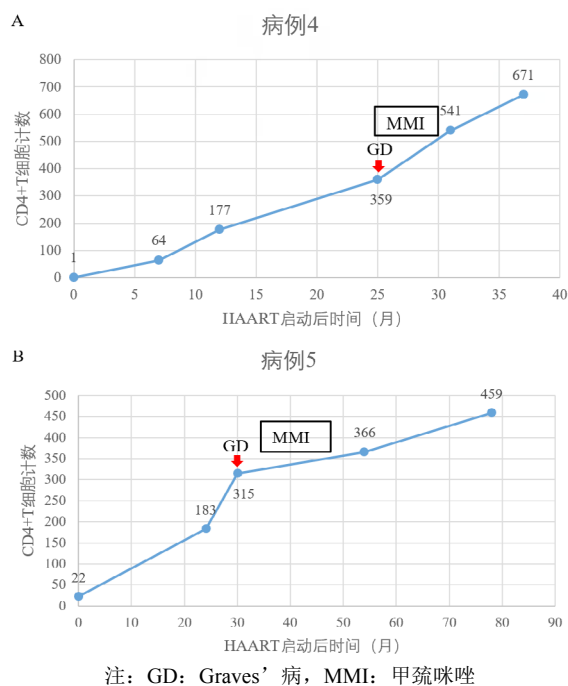


图5 病例4和病例5 Graves' 病发病前及甲巯咪唑治疗后外周血CD4⁺T细胞随HAART启动后时间变化趋势

讨论 Graves'病是一种器官特异性自身免疫性疾病,由循环中自身抗体(TRAbs)激活促甲状腺激素受体,从而刺激甲状腺激素的产生和甲状腺生长引起^[8]。自1998年《Lancet》报道3例HAART后迟发Graves'病病例^[9],Graves'病越来越被认为是IRIS的一种表现形式。HAART的启动刺激CD4⁺T细胞的恢复,并以双阶段的方式发生。CD4⁺T细胞恢复的初始阶段在治疗前6个月,主要是CD4⁺记忆T细胞的增加。第二阶段持续超过6个月,以CD4⁺初始T细胞增加和伴随的辅助细胞因子产生的变化为主。IRIS常发生于HAART开始后的前3个月内,而Graves'病与之不同,相对迟发,这可能与Graves'病相关的自身免疫为器官特异性的,发生在T细胞再生后期,特别是在CD⁺初始T细胞中有关^[10]。本研究5例患者均无Graves'病家族史,也支持Graves'病为IRIS的一种表现形式而非巧合。

AIDS患者IRIS相关Graves'病患率很难确定,因为缺乏在此人群中循证的甲状腺功能异常筛查指南。目前欧洲指南不建议HAART后常规监测甲状腺功能^[11]。来自英国的小样本量队列显示女性患病率为3.0%、男性为0.2%,是一般人群的1.5~2倍^[12],泰国一项研究则显示接受HAART治疗的泰国HIV感染者Graves'病患率为6.2%^[13]。但中国AIDS患者IRIS相关Graves'病患率尚未见报道。男女性别比方面,虽然普通Graves'病以女性多发,男女性别比为1:4~6,但上述泰国报道的24例患者男:女为1:1.2,本研究则80%为男性,也可能与本中心所收治AIDS患者以男性为主有关,AIDS患者IRIS相关Graves'病性别比是否与普通Graves'病不同尚需多中心、大样本进一步研究。

文献报道的发病时间为HAART后6~93个月^[14-15]。1998至2020年共包含54例患者的18篇文献综述表明从HAART到Graves'病发病的中位时间为24个月^[16]。本研究为22个月,与上述报道接近。多种因素可能通过影响CD4⁺T细胞恢复而影响IRIS相关Graves'病的发生时间,包括患者年龄、HAART起始时的CD4⁺T细胞计数、HAART方案的有效性。HAART起始时CD4⁺T细胞计数较低、HAART方案较弱可能延迟免疫恢复^[17],从而推迟Graves'病发生时间。

本研究中所有患者HAART前均处于免疫抑制晚期,HAART后至Graves'病发病前CD4⁺T细胞计数快速恢复至正常水平,中位CD4⁺T细胞计数从HAART前2个/μl升高至Graves'病诊断时359个/μl,且所有患者均实现了血浆HIV的完全抑制,与余兰等^[18]、管志福^[19]所报道病例特点类似。提示临床医生对于晚期AIDS患者有效HAART后需警惕Graves'病的出现。

日本学者报道2例IRIS相关Graves'病患者应用抗甲状腺药物甲巯咪唑有效治疗后,Graves'病症状及甲状腺功能明显改善,且CD4⁺T细胞计数快速增加,3个月内分别由354个/μl和329个/μl升至>500个/μl^[20],本研究病例4及5开始

MMI治疗后在未调整HAART方案背景下,CD4⁺T细胞计数亦进一步升高,其中病例4在MMI后6个月已增加至>500个/μl。应用MMI成功治疗Graves'病后CD4⁺T细胞计数增加的机制尚不清楚,可能与Graves'病纠正免疫功能恢复有关,也可能与MMI本身对免疫功能的直接作用有关,有待进一步研究。

本研究显示Graves'病最常见的症状为心悸、乏力,与普通Graves'病相似,文献报道较常见的症状包括心悸、乏力、体重下降等,也与普通Graves'病类似。眼睛受累存在于26%的新诊断普通Graves'病患者,其中5%为中到重度Graves'眼病^[21]。目前唯一一篇专门聚焦于IRIS相关Graves'眼病的文献报道了2003年至2014年11例患者中发生Graves'眼病3例^[22]。本研究Graves'眼病比例为20%,发病均较甲状腺毒症延迟。IRIS相关Graves'眼病患病率也有待更大样本进一步评估。

甲状腺功能亢进性周期性麻痹是Graves'病一种少见的临床表现,一般见于亚洲青年男性。IRIS相关Graves'病中目前仅见2例报告,其中1例为波利尼西亚患者^[23],另1例为前述泰国患者之一,合并恶性心律失常则尚未见报道。本文首次报道病例5以甲状腺功能亢进性周期性麻痹、室性心动过速为首诊症状。

IRIS相关Graves'病的管理与普通Graves'病相同。抗甲状腺药物、碘131及手术治疗是目前Graves'病的3种治疗方法。Ismaheel等^[24]研究表明,校正混杂因素后,与HIV阴性患者相比,AIDS合并Graves'病者对碘131的疗效相近。但上述方法均非针对Graves'的免疫机制,且均存在不足。一些新的如阻断促甲状腺激素受体药物正在研发中^[25],有望实现Graves'病更为“精准”治疗。

临床医生需要了解非感染性免疫重建现象,包括Graves'病,即使在HAART几年后、病毒完全得到抑制之后仍可能发生。当患者出现甲状腺毒症症状或与免疫功能恢复不相匹配的乏力、体重下降等症状时需要及时检测甲状腺功能,从而早期发现并治疗,避免出现严重后果。

参 考 文 献

- [1] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies[J]. *Lancet HIV*,2017,4(8):349-356.
- [2] Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*,2010,10(4):251-261.
- [3] Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, et al. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study[J]. *AIDS*,2008,22(5):601-610.
- [4] 李丹,孙挥宇,毛菲菲,等. 获得性免疫缺陷综合征合并巨细胞病毒视网膜炎患者发生免疫恢复性葡萄膜炎的临床研究[J/CD]. 中华

实验和临床感染病杂志(电子版),2021,15(3):202-208.

- [5] 侯玉莹, 王立峰, 王福生. HIV-1感染相关自身免疫性疾病的研究进展[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(8):896-899.
- [6] Crum NF, Ganesan A, Johns ST, et al. Graves' disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome[J]. AIDS,2006,20(3):466-469.
- [7] Sheikh V, Dersimonian R, Richterman AG, et al. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naive and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery[J]. AIDS,2014,28(1):31-39.
- [8] Deepitha M. Graves' disease[J]. Nat Rev Dis Primers,2020,6(1):53.
- [9] Jacques G, Jean PV, Vincent J, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART[J]. Lancet, 1998,352(9144):1907-1908.
- [10] Alan AP, Amrit B. HIV and thyroid dysfunction[J]. Rev Endocr Metab Disord,2013,14(2):127-131.
- [11] Ilaria M, Carla M, Beatriz L, et al. European Thyroid Association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy[J]. Eur Thyroid J,2019,8(4):173-185.
- [12] Chen F. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease[J]. Medicine,2005,84(2):98-106.
- [13] Vitvala J, Somnuek S, Chutintorn S. Characteristics of Graves' disease in HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. Endocr Pract,2020,26(6):612-618.
- [14] Hsu E, Phadke VK, Nguyen ML. Hyperthyroidism in human immunodeficiency virus patients on combined antiretroviral therapy: case series and literature review[J]. AIDS Res Hum Retrov,2016,32(6):564-566.
- [15] Ludgate S, Connolly SP, Fennell D, et al. Graves' disease associated with HIV disease and late immune reconstitution inflammatory syndrome following the initiation of antiretroviral therapy[J]. Endocrinol Diab Meta,2021,2021.
- [16] Chutintorn S. Response to: Graves disease in HIV-infected patients[J]. Endocr Pract,2020,26(10):1228-1229.
- [17] Gilbert RK, Hansjakob F, Bruno L, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis,2005,41(3):361-372.
- [18] 余兰, 朱旭艳, 马志强, 等. 艾滋病HAART治疗过程中发生甲状腺功能亢进三例[J]. 云南医药,2010,31(5):579-580.
- [19] 管志福. AIDS伴甲状腺功能亢进3例[J]. 大理学院学报,2010,9(2):82-83.
- [20] Arata H, Koichi K, Takafumi T, et al. CD4 cell count increases during successful treatment of Graves' disease with methimazole in HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. AIDS Res Hum Retrov,2012,28(12):1627-1629.
- [21] Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview[J]. Nat Rev Endocrinol,2013,9(12):724-734.
- [22] Matthew RE. Clinical challenges of thyroid eye disease in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy[J]. J Clin Endocr Metab,2015,100(3):779-787.
- [23] Joel DB. Thyrotoxic periodic paralysis in a Polynesian male following highly active antiretroviral therapy for HIV infection[J]. Hawaii Med J,2007,66(3):60, 62-63.
- [24] Ismaheel OL, Akintunde TO, Gbenga OP, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome-associated Graves disease in HIV-infected patients: clinical characteristics and response to radioactive iodine therapy[J]. HIV Med,2021,22(10):907-916.
- [25] Terry JS, Laszlo H. Graves' disease[J]. New Engl J Med,2016,375(16):1552-1565.

(收稿日期: 2022-06-30)

(本文编辑: 孙荣华)

王延雪, 胡虹英, 李新刚, 等. 获得性免疫缺陷综合征患者免疫重建炎症综合征相关 Graves' 病 5 例并文献复习 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2023,17(1):65-70.