

2014

每週案例選粹

-201403

五十八歲女性主訴呼吸困難約兩日

臺大醫院急診醫學部/NTUH-ED



【主訴】

五十七歲女性主訴呼吸困難約兩日。

【現病史】

五十八歲女性，過去有糖尿病、動脈粥狀硬化性心臟病(atherosclerotic heart disease)、及精神分裂症病史，於診所不規則服藥，平常活動正常生活可以自理，最近三個月內並沒有出國旅遊史，也沒有接觸野生動物的情形。

病患近幾個月出現有體重減輕的情形，約兩天前開始出現胸悶及呼吸困難的現象，有咳嗽但是沒有明顯黃痰，同時咳嗽的情形在躺平時會加劇，其他並沒有腹瀉或解尿疼痛之情形。病患一開始並沒有因上述症狀而就醫，因症狀在今天變得愈加嚴重，同時開始出現意識變化的情形，於是病患姊姊於今天晚間 20 時 15 分送病患至本院急診就診。

【門診用藥】

Eurodin 2 mg/tab 2 tab AS ORDER PO 28 days

Ativan 0.5 mg/tab 1 tab QID PO 28 days

Flurazin 5 mg/tab 3 tab HS PO 28 days

LODOPIN 50 mg/tab 6 tab HS PO 28 days

B.H.L. 5 mg/tab 1 tab TID PO 28 days

【生命徵象及理學檢查】

BH: 153cm BW: 40kg GGS: E4M5V4

BP: 158/77 mmHg; BT: 39.6 C; PR: 134/min; RR: 20/min; SpO₂:93% (room air)

Head: Scalp: Normal

Pupils: Isocoric with prompt light reflex

Conjunctiva: not Pale, no petechiae; Sclera: anicteric

Neck: Supple, no Kernig's sign, no Brudzinski's sign

JVE: (-); LAP: (-); Grade 3 thyroid goiter (+)

No stridor

Chest: Symmetric expansion,

Breath sounds: bilateral crackles (+); no wheezes

Heart: rapid heartbeats, no S3 or S4; no murmur

Abdomen: Soft, no tender, no palpable mass.

No back or flank knocking pain

Extremities: Normal without rash or local erythematous change

No pitting edema.

Peripheral pulses: intact and symmetric

【急診檢驗報告】

CBC/DC:

CBC+PLT BLOOD								
CBC+PLT(1/2)	WBC(K/ μ L)	RBC(M/ μ L)	HB(g/dL)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/dL)	PLT(K/ μ L)
2011/04/25 21:01	4.83	4.31	10.8	35.8	83.1	25.1	30.2	314.0
CBC+PLT(2/2)	PS0							
2011/04/25 21:01								

WBC Classification BLOOD								
WBC Classification(1/2)	Blast(%)	Promyl.(%)	Myelo.()	Meta(%)	Band(%)	Seg(%)	Eos.(%)	Baso.(%)
2011/04/25 21:01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	91.7	0.0	0.2
WBC Classification(2/2)	Mono.(%)	Lym.(%)	Aty.Lym.(%)	PlasmaCell(%)	Normobl. (/100WBC)	PS0		
2011/04/25 21:01	0.4	7.7	0.0	0.0	0.0			

BCS+e⁻:

Biochemistry(1/2)	UN(mg/dL)	CRE(mg/dL)	Na(mmole/L)	K(mmole/L)	Cl(mmole/L)	T-BIL(mg/dL)	Ca(mmole/L)	LacticAcid (mmole/L)
2011/04/25 21:02								1.7
2011/04/25 21:02	14	0.82	144	4.6		0.79	2.37	
2011/04/25 23:35								
2011/04/26 01:24					121			
Biochemistry(2/2)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	%CKMB(%)	Troponin I (ng/mL)				
2011/04/25 21:02								
2011/04/25 21:02	206	23.1	11.2	0.049				
2011/04/25 23:35	222	22.3	10.0	0.058				
2011/04/26 01:24								

General BioChemistry (1/1)	ALT(U/L)
2011/04/25 21:02	23

(1/1)	pro-BNP (pg/mL)
2011/04/25 21:02	9580

One touch sugar:

(2011/04/25 20:30) 318 mg/dL

Arterial blood gas:

(2011/04/25 20:30)pH/PaCO₂/PaO₂/HCO₃⁻/BE:
7.327/22.2/52.5/11.7/-11.8

Coagulation:

Coagulation(1/1)	PT(sec)	PT Cont(sec)	PTT(sec)	PT INR()
2011/04/25 21:19	13.8	11.4	35.7	1.27

Urinalysis:

MULTISTIX RANDOM URINE								
MULTISTIX(1/2)	Sp. Gr.(C)(*)	pH(C)(*)	Protein(C) (mg/dL)	Glu.(C) (mg/dL)	Ketones(C) (mg/dL)	O.B.(C) (mg/dL)	Urobil.(C) (mg/dL)	Bil.(C)(mg/dL)
2011/04/25 21:16	1.018	5.5	10 (+/-)	>1000 (4+)	4+	-	NORMAL	-
MULTISTIX(2/2)	Nitrite(C)(*)	WBC(C)(*)	Color(*)	Turbidity(*)				
2011/04/25 21:16	-	-	Light Yellow	Clear				

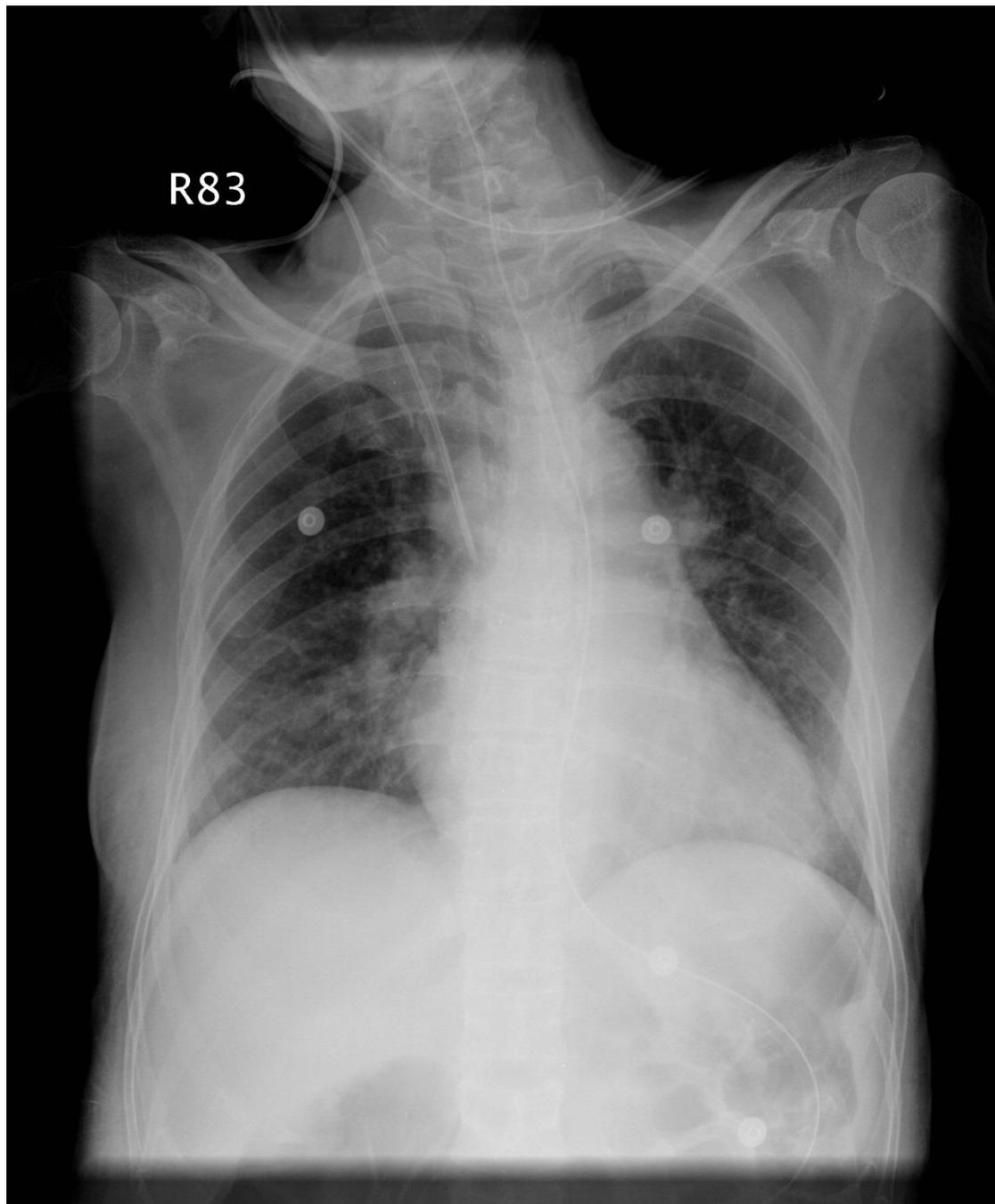
SEDIMENT RANDOM URINE							
SEDIMENT(1/1)	RBC(S)(/HPF)	WBC(S)(/HPF)	EpithCell(S) (/HPF)	Cast(S)(/LPF)	Crystal(S)(*)	Others(S)(*)	Bacteria(*)
2011/04/25 21:16	0 - 2	0 - 2	0 - 2	-	-	-	-

Influenza rapid test:

(1/1)	Influenza A+B Rapid Screening Test(*)
2011/04/25 22:41	Negative

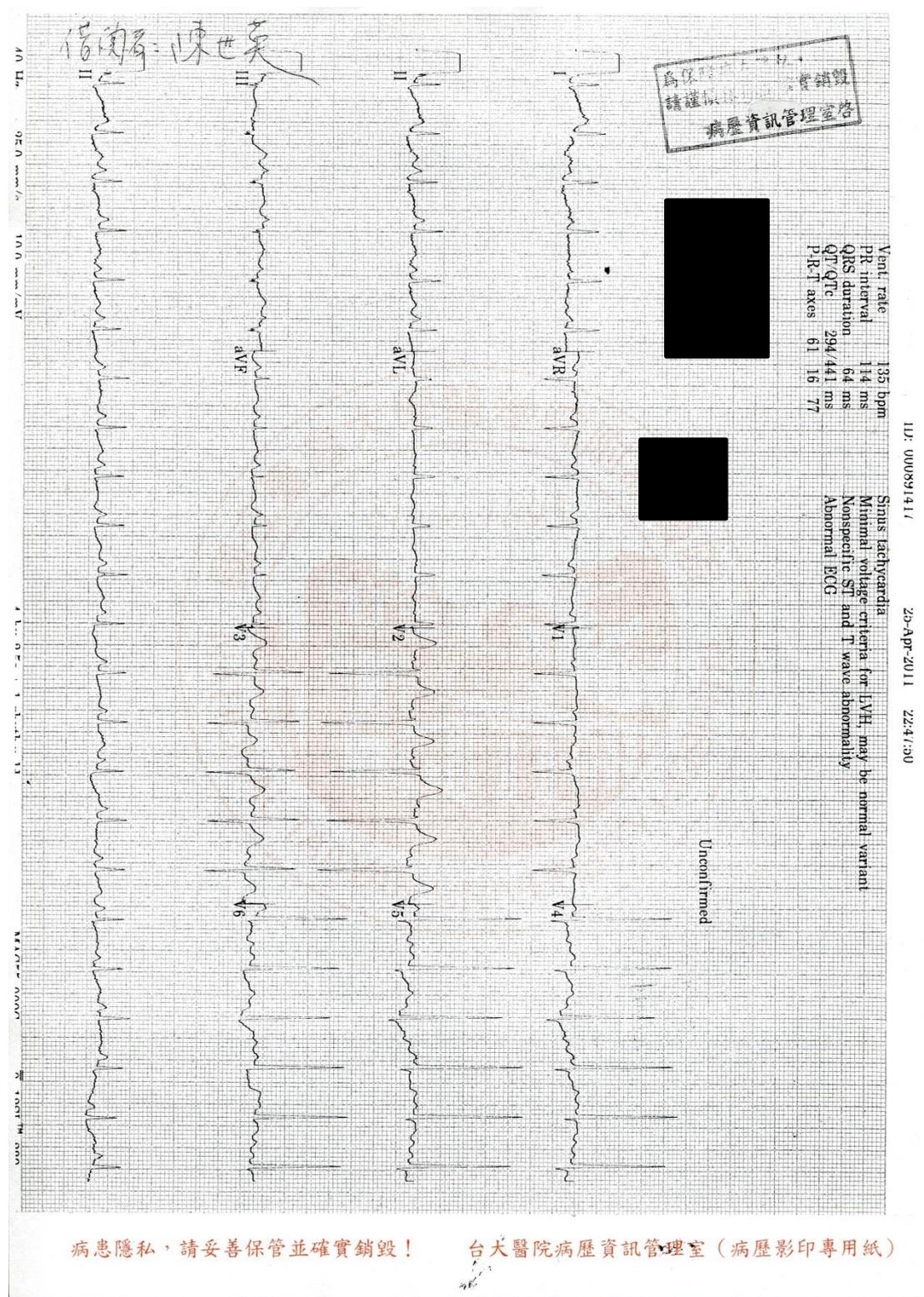


【影像學檢查】



2011/04/25

【心電圖】



【臨床問題釐清】

1. 依據上述病史、理學檢查、及初步檢驗的結果，請問您第一時間的鑑別診斷為何？

在知道病患過去曾經被診斷甲狀腺機能亢進且沒有規則服藥控制之前，要診斷甲狀腺風暴(Thyroid storm, TS)並不是件容易的事，而由於病患從甲狀腺機能亢進演變惡化成甲狀腺風暴，常常是由於特殊的事件或因子所誘發，因此，即使一個確診為甲狀腺風暴的病患，尋找並治療相關的誘發疾病仍是非常重要的考量。

因此，在不知道病患過去甲狀腺機能亢進病史之前，只知道有精神方面疾病服用抗精神病藥物的情況下，這個體重只有 40 公斤且出現嚴重全身炎症反應症候群(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的病患，理學檢驗呈現甲狀腺腫大、雙側肺野囉音但沒有心雜音(但無法排除因心搏過速導致聽診不易)，胸部 X 光呈現心臟擴大且雙側肺部浸潤，實驗室檢驗呈現高血糖、代謝性酸血症合併呼吸代償、肌胺酸磷酸轉移酶(creatinine phosphokinase, CPK)上升、正常肝功能及乳酸值(lactic acid)、以及尿液 4 價酮酸反應，這時第一時間的可能鑑別診斷包括：

- (1). Neuroleptic malignant syndrome/serotonin syndrome: 精神病史、抗精神病藥物使用
- (2). Thyroid storm: 意識變化、高燒、心搏過速、甲狀腺腫、心臟衰竭 (雖然肝功能正常，但無法排除)
- (3). Influenza with pneumonitis: 高燒、雙側肺浸潤 (流感快篩陰性無法排除感染的可能性)
- (4). Meningitis, bacterial: 意識變化、高燒 (沒有脖子僵直反應讓此診斷的可能性降低)
- (5). Encephalitis, viral: 意識變化、高燒、白血球數無升高
- (6). Bacterial endocarditis with acute aortic or mitral regurgitation: 高燒、急性心衰竭 (雖然沒有心雜音讓此診斷的可能性降低，但仍有極少數(<15%)的病患不易聽到心雜音，因此無法排除)
- (7). Myocarditis with acute heart failure and lung edema: 但此診斷無法解釋病患的意識不清，除非病患有敗血性血栓造成腦部梗塞

另外這個病患同時出現高血糖及尿液酮酸反應，因此雖然這個病患並沒有檢驗血液酮酸濃度加以確認，但臨床上非常可能合併有糖尿病酮酸血症，而之所以說是“合併”的意思，是因為糖尿病酮酸血症常常是被先行的感染或其他疾病所誘發出現，特別在出現高燒懷疑感染的情況下。另外，糖尿病酮酸血症也被報告是甲狀腺風暴的先行誘發事件，因此這個病患合併有糖尿病酮酸血症是非常可能而不足為奇的。

至於文斌提到的顱內出血或蜘蛛網膜下腔出血的可能性，雖然臨床經驗及文獻報告確實提到中樞神經疾病可能造成發燒，但發燒並非顱內出血或蜘蛛網膜下

腔出血一開始的常見表現，而缺乏局部神經學異常及顱內壓上升的症狀及徵候也讓這兩個診斷的可能性降低，因此，我並沒有將之列為我一開始的鑑別診斷。

另外，雖然有醫師提到肺栓塞這個診斷，但這個病患臨床上有下列幾點與肺栓塞的表現不符：

- (1). 理學檢查與胸部 X 光為肺水腫(lung edema)或雙側肺炎的表現，與肺栓塞一般呈現乾淨呼吸音、胸部 X 光為乾淨肺野或楔型浸潤(肺梗塞)的表現不符。
- (2). 肺栓塞的病患早期一般不會發燒，而在後續造成肺梗塞後所造成的發燒一般為輕微或中等程度發燒，甚少造成 39.6°C 甚至後來到達 40.7°C 的高燒。
- (3). 嚴重肺栓塞造成心搏達每分鐘 134 下，一般我的預期病患的血氧應該會更低，且對於氧氣治療的反應也不佳。

2. 請問您接下來會考慮安排那些檢查或檢驗？

除了上述第一時間的檢驗之外，我認為急診醫師進一步必須考慮的檢查包括：

- (1). Blood ketone body level.
- (2). Blood culture.
- (3). Thyroid and adrenal function test.
- (4). Throat swab for virus isolation and PCR for influenza.
- (5). Brain computed tomography (before lumbar puncture). Brain magnetic resonance imaging if encephalitis is highly suspected.
- (6). Cerebrospinal fluid examination including culture and virus isolation.
- (7). Cardiac echo for excluding endocarditis or myocarditis.
- (8). Urine pregnancy test.

病患急診第一時間的甲狀腺功能檢查證實為甲狀腺功能亢進，而血液培養及其他各種病毒學檢驗結果最後均為陰性反應。

生化檢驗組 BC		
Hormones BLOOD		
Hormones (1/1)	Free T4 (CIA) (ng/dL)	hsTSH (CIA) (μIU/mL)
2011/04/26 09:39	4.35	0.009

細菌組細菌室 B2	
BLOOD SITE Peripheral	
檢體編號: B2-1000426-0008243 SITE Peripheral (1/1)	2011/04/26 09:23
ID+DS Blood.#1 (*)	No aerobic&anaerobic pathogens
檢體編號: B2-1000426-0008248 SITE Peripheral (1/1)	2011/04/26 09:23
ID+DS Blood.#1 (*)	No aerobic&anaerobic pathogens

BLOOD		
(1/1)	Mycoplasma Pneumoniae IgG(*)	Mycoplasma Pneumoniae IgM(*)
2011/04/26 09:58	Negative	Negative

3. 這位病患符合 thyroid storm 的診斷嗎?

雖然甲狀腺功能檢驗異常是診斷甲狀腺機能亢進的先決條件，但要診斷甲狀腺風暴依賴的則是臨床診斷，亦即甲狀腺機能亢進的症狀進一步惡化至多重器官代償失能(multiorgan decompensation)的程度，因此當臨床有所懷疑時必須立即開始治療以爭取病患較佳的預後。

在 1993 年，Burch HB 及 Wartofsky L 在 *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 發表用於臨床診斷甲狀腺風暴的評分系統(如下表)¹。依照這個評分系統，當病患分數大於 45 分以上時則高度懷疑病患為甲狀腺風暴之診斷。依照這個系統，病患的體溫 39.6°C (= 103.3°F)(25 分)，心搏速率每分鐘 134 下(20 分)，中等程度意識變化(倦怠)(20 分)，沒有腸胃道症狀或肝功能異常(0 分)，甲狀腺機能亢進病史沒有規則服藥(10 分)，至少中等程度的心臟衰竭(10 分)，沒有出現心房震顫(0 分)，總和為 85 分高度懷疑病患出現甲狀腺機能亢進的診斷。

然而要注意的是，當初這個評分系統提出來時，是由一群已經診斷有甲狀腺毒症(thyrotoxicosis)的病患中所發展出來的預測模式，因此，若要將此評分系統用來診斷一個過去從來沒有甲狀腺疾病病史的病患，或是病患雖然有甲狀腺疾病病史，但尚未有實驗室檢驗結果證實病患確實有甲狀腺機能亢進的情況下，則必須非常的小心，因為許多嚴重敗血症病患的臨床表現，與甲狀腺風暴的臨床表現其實非常雷同，在沒有證實甲狀腺機能亢進的前提下，套用該評分系統到嚴重敗血症的病患將會誤導病患的治療。

Table 2. Diagnostic Criteria for Thyroid Storm.^a

Thermoregulatory Dysfunction: Temperature, F	Score	Cardiovascular Dysfunction: Heart Rate, bpm	Score
99-99.9	5	90-109	5
100-100.9	10	110-119	10
101-101.9	15	120-129	15
102-102.9	20	130-139	20
103-103.9	25	≥140	25
≥104	30		
Central Nervous System Dysfunction	Score	Cardiovascular Dysfunction: Heart Failure	Score
Absent	0	Absent	0
Mild (agitation)	10	Mild (pedal edema)	5
Moderate (delirium, psychosis, extreme lethargy)	20	Moderate (bibasilar rales)	10
Severe (seizure, coma)	30	Severe (pulmonary edema)	15
Gastrointestinal and Hepatic Dysfunction	Score	Cardiovascular Dysfunction: Atrial Fibrillation	Score
Absent	0	Absent	0
Moderate (diarrhea, nausea/vomiting, abdominal pain)	10	Present	10
Severe (unexplained jaundice)	20		
Precipitant History	Score		
Absent	0		
Present	10		

另外，日本甲狀腺協會 Akamizu T 研究團隊提出另一種以發燒、脈搏速率、及器官功能失能的條件式診斷系統²，異於前述 Burch HB 及 Wartofsky L 的評分式診斷系統，用以診斷甲狀腺風暴(如下表):

Criteria	Presentation (Any one of...)	Note
Central nervous system manifestations	Restlessness, delirium, mental aberration, psychosis, somnolence/lethargy, convulsion, coma. GCS ≤ 14.	Mild symptom or agitation is not excluded.
Fever > 38°C	-	-
Tachycardia > 130 beats/min	-	-
Congestive heart failure	Pulmonary edema, bilateral basal moist rales more than half the lung field, or cardiogenic shock. NYHA classification IV or Killip grade III or IV.	-
Gastrointestinal and hepatic manifestations	Nausea, vomiting, diarrhea, or jaundice	Mild symptom or abdominal pain is excluded.

依照上述條件，可以分為確診及疑似案例:

確診案例

在已經診斷為甲狀腺毒症(thyrototoxicosis)的條件下，且符合下列臨床(1)或(2)條件:

- (1). 中樞神經表現加上任一其他條件。
- (2). 中樞神經表現之外出現其他任三項(或以上)條件。

疑似案例

- (1). 在已經診斷為甲狀腺機能毒症(thyrototoxicosis)的條件下，出現不含中樞神經表現的其他兩項條件。
- (2). 在尚未診斷為甲狀腺機能毒症(thyrototoxicosis)，但病患過去有甲狀腺疾病史、或理學檢查發現雙側凸眼(exophthalmos)或甲狀腺腫(goiter)，且符合上述確診案例的臨床(1)或(2)條件。

依照日本甲狀腺協會所提出的診斷條件，我們這個病患在甲狀腺功能檢驗結果出來之前，僅符合臨床疑似案例的第二種診斷條件。一直要到實驗室檢驗結果證實病患確實有甲狀腺機能亢進的結果後，病患才完全符合確診案例。因此，無論是哪一種診斷系統，在沒有過往病史及血液甲狀腺功能檢驗結果的情況下，要在急診第一時間確診甲狀腺風暴是相當困難的。

4. 若考慮病患為 thyroid storm 時，請問您第一時間考慮的治療為何?

當臨床高度懷疑甲狀腺風暴時，治療必須立即開始而不應該延遲到實驗室檢驗結果證實，但其他的鑑別診斷以及可能的先行誘發因子或疾病亦應同時考慮並加以治療。而文獻上關於治療甲狀腺風暴的建議藥物如下表³：

Table 3. Medical Treatment of Thyroid Storm.

	Oral Dose	Rectal Dose	Intravenous Dose
Therapy against new thyroid hormone production			
Propylthiouracil	Loading dose of 500-1000 mg followed by 250 mg every 4 hours	400-600 mg every 6 hours	
Methimazole	60-120 mg per day in 4-6 doses	20-40 mg every 8-6 hours	10-30 mg every 8-6 hours
Therapy against thyroid hormone release			
SSKI	5 drops every 6 hours	250-500 mg every 6 hours	
Lugol's solution	8 drops every 6 hours	80 drops per day/5-10 drops every 8-6 hours	
Sodium iodide			0.5 g every 12 hours
Lithium	300 mg every 8-6 hours		
Blocking the peripheral effects of thyroid hormone			
Propranolol	60-120 mg every 4-6 hours		
Esmolol			50-100 mcg/kg/min
Hydrocortisone			300 mg loading dose IV then 100 mg every 8 hours
Enhancing thyroid hormone clearance			
Cholestyramine	1-4 g twice a day		

Abbreviations: IV intravenous; SSKI, saturated solution of potassium iodine.

除此之外，由於甲狀腺風暴常由於其他的前導因素所誘發(如下表)³，在這個病患，除了之前沒有規則服藥引起甲狀腺機能亢進毒症外，感染(細菌性或流行性感冒病毒等)、懷孕、糖尿病酮酸是必須排除或加以治療的。因此血糖監測與控制、經驗性抗生素或抗流感病毒藥物的給予、以及良好的加護病房支持性照護，是除了針對甲狀腺風暴的特異性治療外影響病患預後的重要關鍵。

Table I. Reported Precipitants of Thyroid Storm.

Thyroid surgery/surgical storm
Nonthyroidal surgery
Trauma ⁶⁸
Vigorous manipulation of the thyroid gland ⁵
Thyroiditis ⁶⁹
Parturition
Burn ¹⁹
Myocardial infarct
Pulmonary embolism
Cerebrovascular incidents
Medications such as anesthetics, salicylates, pseudoephedrine, and amiodarone
Interferon treatment ²⁰
Radioactive iodine treatment
Exposure to iodinated contrast
Withdrawal of antithyroid treatment
Infections
Diabetic ketoacidosis ²¹
Hypoglycemia
Acute ingestion of high doses of thyroid hormone ²²
Metastatic thyroid cancer ¹⁹
Struma ovarii ²³
Molar pregnancy ²⁴
H1N1 infection ²⁵
Emotional stress
Intense exercise

最後，我想要針對乙狀交感神經阻斷劑(Beta blocker)在甲狀腺風暴治療做一些討論。雖然乙狀交感神經阻斷劑在文獻上是治療甲狀腺風暴的第一線重要的藥物，但是之前本部曾經出現甲狀腺風暴患者在臨床上極端心搏過速或已經出現心臟衰竭跡象時，接受乙狀交感神經阻斷劑後出現嚴重肺水腫及休克的經驗，使得這樣的病患在第一時間的治療變得異常困難。我找了一下文獻，發現新加坡陳篤生醫院 Dr. Dalan 及 Dr. Leow 於 2007 年在 *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 發表一篇關於三個發生甲狀腺風暴華人病患(二女一男)接受口服 propranolol 後短時間內隨即發生心血管虛脫(cardiovascular collapse)的案例報告⁴，因為沒有全文可供了解，不知道這三位病患當時的心搏速率及心臟衰竭的程度，不過依照新加坡案例及我們自己急診的經驗，似乎嚴重到已經出現心臟衰竭的甲狀腺風暴病患必須非常謹慎的使用乙狀交感神經阻斷劑，特別是相對於西方人，華人對於 propranolol 的反應又較為敏感，因此如果需要使用的話，低劑量短效型的乙狀交感神經阻斷劑 esmolol，或許是較為安全的一種選擇。

另外，文獻也報告使用血漿交換(plasma exchange)成功治療嚴重甲狀腺風暴合併多重器官衰竭病患的案例報告⁵，因此如果以後遇到甲狀腺風暴導致多重器官衰竭甚、休克、甚至心血管虛脫的病患，合併葉克膜氧合器(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)及血漿交換，或許是將來可以考慮的治療方式。

【後續病程】

病患於接受氣管內管插管轉至加護病房治療後，因為發生無脈性心電器活動 (pulseless electrical activity) 接受心肺復甦術急救成功，並因心因性休克接受葉克膜氧合器體外維生系統支持，後因發生肺炎及綠膿桿菌菌血症，於住院後 46 天死於嚴重敗血症。

【最後診斷】

葛瑞夫茲氏症引發甲狀腺風暴，併發肺水腫及心因性休克，接受氣管內管插管治療及葉克膜氧合器維生系統支持

Non-treated Graves' disease with thyroid storm and tachycardia cardiomyopathy, complicated with pulmonary edema and pulseless electrical activity status post cardiopulmonary resuscitation, with cardiogenic shock status post extracorporeal membrane oxygenation.



【本週案例學習重點】

1. 甲狀腺為一臨床診斷，當臨床高度懷疑時，治療必須立即開始而不應該延遲到實驗室檢驗結果證實，但其他的鑑別診斷以及可能的先行誘發因子或疾病亦應同時考慮並加以治療。
2. 中暑、甲狀腺風暴、以及抗精神藥物所引起的 **Neuroleptic malignant syndrome/serotonin syndrome**，是三個以高燒疑似嚴重敗血症表現出現於急診的非感染性疾病，且延遲給予適當的治療確實會影響病患的預後，因此急診醫師必須在臨床上保持高度的警覺及診斷敏感度，並熟悉相關的治療方式。
3. 乙狀交感神經阻斷劑雖然是甲狀腺風暴的第一線建議用藥，但是使用於已經出現心臟衰竭肺水腫的(華人?)病患，必須極度小心，或使用短效型乙狀交感神經阻斷劑如 **esmolol** 作為初始的治療用藥。
4. 新式的維生系統及治療方式如葉克膜氧合器以維持病患生命徵象，或使用血漿交換法以移除過量甲狀腺素，或許是將來面對甲狀腺風暴病患合併心血管虛脫嚴重休克時，可以考慮的治療。



【參考文獻】

1. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22:263-77.
2. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012; 22:661-79.
3. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *Intensive Care Med.* 2013 Aug 5. [Epub ahead of print]
4. Dalan R, Leow MK. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115:392-6.
5. Sasaki K, Yoshida A, Nakata Y, Mizote I, Sakata Y, Komuro I. A case of thyroid storm with multiple organ failure effectively treated with plasma exchange. *Intern Med.* 2011; 50:2801-5.

