

## 小剂量他克莫司治疗重症肌无力致心肌肥厚一例

陈玉辉<sup>1,2</sup>, 侯世芳<sup>1,2</sup>, 刘芳<sup>1,2</sup>, 刘慧菁<sup>1,2</sup>, 范芸<sup>1</sup>, 阿达克·赛肯<sup>1</sup>, 刘银红<sup>1,2\*</sup>

1. 北京医院 保健医疗部, 2. 神经内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

**【摘要】** 本文报道1例69岁的女性重症肌无力患者, 在使用小剂量他克莫司后经胸超声心动图发现无症状性心肌肥厚, 停药后心肌肥厚未再加重。通过此例报道, 探讨他克莫司相关心肌肥厚的临床表现, 以提高临床对他克莫司引起心肌肥厚这一少见不良反应的重视。

**【关键词】** 他克莫司; 重症肌无力; 心肌肥厚

**【中图分类号】** R979.5; R969.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2022)11-0087-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.018

### Low-dose tacrolimus-induced myocardial hypertrophy in a patient with myasthenia gravis: a case report

CHEN Yu-hui<sup>1,2</sup>, HOU Shi-fang<sup>1,2</sup>, LIU Fang<sup>1,2</sup>, LIU Hui-jing<sup>1,2</sup>, FAN Yun<sup>1</sup>, ADAKE Sai-ken<sup>1</sup>, LIU Yin-hong<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Healthcare, 2. Department of Neurology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**【Abstract】** This article reported a 69-year-old female patient with myasthenia gravis treated with low-dose tacrolimus, and then she occurred asymptomatic myocardial hypertrophy, after withdrawal of tacrolimus, her myocardial hypertrophy did not worsen. Through this case, the clinicians need to be aware of the rare adverse reaction of tacrolimus-related myocardial hypertrophy.

**【Key words】** tacrolimus; myasthenia gravis; myocardial hypertrophy

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种自身免疫性疾病。糖皮质激素是治疗MG的一线药物, 但长期服用糖皮质激素可引起骨质疏松、股骨头坏死等严重不良反应<sup>[1]</sup>。因此, 临床上常用免疫抑制剂治疗MG。他克莫司作为一种强效的免疫抑制剂, 常用于治疗器官移植患者的抗排斥反应, 近些年来他克莫司也用于MG的治疗。他克莫司常见的不良反应包括胃肠道症状、高血压、高血糖、血脂异常等, 但尚无服用他克莫司的MG患者出现心肌肥厚的报道。本文报告1例MG患者在服用他克莫司后出现心肌肥厚的临床资料, 并结合文献, 分析他克莫司引起的心肌病变, 以提高临床对该药不良反应的重视。

### 1 病例介绍

患者, 女, 69岁, 主因“双上睑下垂4年, 咀嚼及吞

咽无力2年, 呼吸困难1个月”于2018年4月9日入院。患者于2014年初无明显诱因出现双上睑下垂, 晨轻暮重。2016年底出现咀嚼力弱, 不能咀嚼较硬食物, 进食较长时间有疲劳感, 伴吞咽无力, 偶有饮水呛咳。2018年3月无明显诱因出现喘憋、呼吸困难, 活动后喘憋症状加重, 遂入院。既往史: 类风湿关节炎40余年, 未治疗。入院身体检查: 体温 35.5℃, 心率90次, 呼吸20次, 血压172/94 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 血氧饱和度92%。神志清楚, 精神较差, 喘憋貌。双手、双膝关节变形。双肺呼吸音低, 呼吸力弱, 咳痰无力。双上睑下垂, 遮挡角膜9-3点位。双眼球内收、外展受限。四肢肌力3级。疲劳试验: 右上睑25 s, 左上睑30 s。双上肢10 s, 双下肢0 s。肌电图检查: 右侧面神经低频重复电刺激波幅衰减30%(>15%)。胸片: 双肺未见明显炎症。超声心动图: 左

\*通信作者: 刘银红, 博士, 主任医师, 研究方向: 神经病学。E-mail: liuyh302@126.com

室收缩功能正常,左室舒张功能减低,射血分数68%,左室舒张末期前后内径34 mm,室间隔厚度10 mm,左室后壁厚度10 mm。入院诊断:MG,类风湿关节炎。

## 2 治疗经过

入院当日予气管插管,上呼吸机。并予溴吡斯的明60 mg,口服,每日4次,静脉注射丙种球蛋白0.4 g/(kg·d),5 d,于2018年4月28日开始静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠冲击(500 mg开始,每3 d减量至12 mg/d维持),于2018年8月23日成功脱离呼吸机。2018年8月27日开始予他克莫司口服,剂量由每日1 mg逐渐加量至每日4.5 mg(血药浓度最高为8.2 ng/mL)。患者N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-BNP,NT-proBNP)进行性升高,最高为10 090 pg/mL(2018年11月11日,开始使用他克莫司治疗后2.5个月)。超声心动图:射血分数68%,左室舒张末期前后内径38 mm,室间隔厚度13 mm,左室后壁厚度12 mm。心肌核素检查:左室心尖和前壁中部室壁放射性摄取明显高于其他室壁。2018年11月23日停用他克莫司,停药后NT-proBNP逐渐下降,至2019年1月7日下降至2583 pg/mL(停用他克莫司后1个月)。2019年1月8日再次尝试服用他克莫司,剂量为每日3 mg,血药浓度为6.3 ng/mL,NT-proBNP升高至6738 pg/mL(2019年2月19日,再次服用他克莫司后1个月),于2019年2月20日停用他克莫司。2019年7月9日NT-proBNP 2825 pg/mL(停用他克莫司后5个月)。超声心动图检查:射血分数65%,左室舒张末期前后内径39 mm,室间隔厚度13 mm,左室后壁厚度13 mm。患者自2018年5月16日开始长期口服甲泼尼龙片12 mg,每日1次,MG病情稳定,无喘憋及呼吸困难,经口进食无返流及呛咳,日常生活基本可自理,可扶助行器行走(因类风湿关节炎行走受限)。2021年12月随访,患者病情稳定,无明显疲劳现象,复查超声心动图较2019年7月无明显变化。

## 3 讨论

### 3.1 他克莫司与心肌肥厚的相关性

1995年,Atkison等<sup>[2]</sup>首次报告了5例儿童在器

官移植后服用他克莫司出现左室对称性或向心性心肌肥厚,伴或不伴有心力衰竭,诊断为他克莫司所致心肌病(tacrolimus induced cardiomyopathy, TICM)。TICM多发生于器官移植后,国内外已报告多例<sup>[2-6]</sup>,而在自身免疫病的治疗中仅有1例报告<sup>[7]</sup>。TICM的诊断主要依靠超声心动图,如超声心动图检查发现左室心肌肥厚(心脏后壁或室间隔厚度 $\geq 13$  mm),伴或不伴有流出道梗阻、心室射血分数的下降等<sup>[2-5]</sup>。我国成人心肌肥厚的诊断标准是舒张末期左心室后壁或室间隔厚度 $\geq 12$  mm<sup>[8]</sup>。他克莫司导致心肌肥厚的病因尚不明确,目前认为可能与他克莫司和心肌上的FK506相关蛋白(FK506 binding protein, FKBP)结合相关<sup>[9-10]</sup>。FKBP负责肌浆网的兰尼碱受体/钙离子释放通道的稳定性,当他克莫司与FKBP结合后,肌浆网内的钙离子会释放入心肌细胞,引起心肌肥厚。根据世界卫生组织乌普萨拉监测中心药品-事件因果关系评价体系<sup>[11]</sup>,患者发生心肌肥厚在他克莫司使用后,并且不能用合并症或其他药物解释,他克莫司导致心肌肥厚有明确的药理学机制,因此判定该不良反应与他克莫司为肯定相关。

### 3.2 他克莫司相关心肌肥厚的临床表现

他克莫司相关心肌肥厚的临床起病常较隐袭,部分患者可无症状,半数患者在出现心力衰竭症状时才引起注意。超声心动图检查可发现患者左室心肌肥厚,伴或不伴有流出道梗阻、心室射血分数的下降等<sup>[3]</sup>。他克莫司导致心肌病变可引起心脏功能的改变,严重时可出现心力衰竭。血清NT-proBNP是心力衰竭的生物标志物,NT-proBNP升高伴左室肥厚诊断为心力衰竭<sup>[12]</sup>。本例患者在服用他克莫司后出现心肌肥厚,并伴NT-proBNP的升高,提示心肌肥厚为他克莫司导致的心脏毒性并进而影响心脏功能所致。

### 3.3 他克莫司相关心肌肥厚的预后及转归

多数他克莫司相关心肌肥厚为可逆性的,一般停药2个月病情会有改善<sup>[13]</sup>,但也有不可逆的报道<sup>[14]</sup>,部分患者死亡<sup>[15]</sup>。但目前报道的死亡患者均为儿童,尚无成人死亡报道。他克莫司导致的心肌肥厚是他克莫司心脏毒性的一种表现,若该不良反应发现不及时,极容易影响心脏功能进而发展至心力衰竭,严重影响患者的生活质量及寿命。

综上所述,他克莫司相关心肌肥厚虽然少见,但

医师及药师也要加强对他克莫司心脏毒性的重视。由于此类患者常无症状,因此在他克莫司治疗过程中应监测 NT-proBNP 的动态变化,定期检查超声心动图。对疑似他克莫司相关心肌肥厚的患者应及时停药,避免严重临床后果。

### 【参考文献】

- [1] Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Developing Treatment Guidelines for Myasthenia Gravis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1412(1):95-101.
- [2] Atkison P, Joubert G, Barron A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients[J]. *Lancet*, 1995, 345(8954):894-896.
- [3] Chang RK, McDiarmid SV, Alejos JC, et al. Echocardiographic findings of hypertrophic cardiomyopathy in children after orthotopic liver transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2001, 5(3):187-191.
- [4] Bowman LJ, Brennan DC, Delos-Santos R, et al. Tacrolimus-induced cardiomyopathy in an adult renal transplant recipient [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(12):1109-1116.
- [5] Liu JF, Shen T, Zhang YT. Posterior reversible encephalopathy syndrome and heart failure tacrolimus-induced after liver transplantation: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(13):2870-2875.
- [6] Seino Y, Hori M, Sonoda T. Multicenter prospective investigation on cardiovascular adverse effects of tacrolimus in kidney transplantations [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17(2):141-149.
- [7] Noda K, Ukichi T, Furuya K, et al. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(11):2037-2038.
- [8] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国成年人超声心动图检查测量指南 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(8):645-666.
- [9] Jayaraman T, Brillantes AM, Timerman AP, et al. Fk506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor) [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(14):9474-9477.
- [10] Molkenkin JD. Calcineurin and beyond: cardiac hypertrophic signaling [J]. *Circ Res*, 2000, 87(9):731-738.
- [11] Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [EB/OL]. (2018-04-06) [2022-02-23]. <http://www.WHO-UMC.org/graphics/24734.pdf>.
- [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [13] Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(7):1352-1354.
- [14] McLeod J, Wu S, Grazette L, et al. Tacrolimus-associated dilated cardiomyopathy in adult patient after orthotopic liver transplant [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2017, 5(2):2324709617706087.
- [15] Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, et al. Tacrolimus related hypertrophic cardiomyopathy in liver transplant recipients [J]. *Arch Iran Med*, 2010, 13(2):116-119.

收稿日期:2022-03-23 本文编辑:李君擘