

抗甲状腺药物引发关节炎综合征一例

黄纪亮,李馨,詹锐,龚晓兵

(暨南大学附属第一医院消化内科,广东 广州 510630)

【关键词】 抗甲状腺药物;不良反应;关节炎综合征

【中图分类号】 R442.8 【文献标识码】 D 【文章编号】 1003-6350(2017)14-2387-02

抗甲状腺药物(ATD)目前是我国治疗甲状腺功能亢进症的主要方法,临床上常见不良反应有粒细胞缺乏症、皮肤损害、肝脏毒性、血管炎等,但引起关节炎综合征少见。本研究对临床发现的1例抗甲状腺药物引发关节炎综合征患者的资料进行分析,现报道如下:

1 病例简介

患者女性,41岁,因“心悸4个月,右髋关节疼痛2d”于2016年2月12日入院。患者4个月前出现心悸、易饥、多汗、大便次数增多,未予重视,1个月前因症状加重在我院心内科就诊,查游离三碘甲状腺原氨酸(FT3):24.68 pmol/L(参考值:3.5~6.5 pmol/L)、游离甲状腺素(FT4):70.68 pmol/L(参考值:10.5~24.5 pmol/L)、促甲状腺素(TSH):0.006 mIU/L(参考值:0.55~4.78 mIU/L),心电图示心房颤动。诊断为甲状腺功能亢进症,心房颤动。给予甲硫咪唑(赛治)20 mg qd口服,服药3周后剂量增至30 mg qd,增加剂量第4天患者躯干、四肢开始出现皮疹,伴瘙痒,考虑赛治过敏引起,停药并予氯雷他定口服后皮疹逐渐消退。2d前无明显诱因出现右髋关节疼痛,1d后发展至左肩关节及双侧髋关节疼痛,活动时加重,伴活动受限,无关节肿胀、畸形,无发热、局部皮温升高,遂来我院诊治。既往无关节炎病史及家族史。体格检查:双眼无突出,双侧甲状腺Ⅱ度肿大,质韧,无结节,无触痛,可随吞咽上下移动,可触及震颤,未闻及血管杂音,心率112次/min,心律绝对不齐,第一心音强弱不等,手抖(+)。辅助检查:甲状腺功能:FT3 7.58 pmol/L、FT4 19.73 pmol/L、TSH 0.008 mIU/L、甲状腺球蛋白抗体(TGAb) 195.1 IU/mL(参考范围0~60 IU/mL),甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 829.1 IU/mL(参考范围0~60 IU/mL);血常规:白细胞(WBC) $8.4 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞(N) 61%;超敏C反应蛋白(hs-CRP):4.46 mg/L;尿粪常规、肝肾功能、凝血功能、血清尿酸、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)均正常;免疫球蛋白、类风湿因子(RF)、抗链球菌溶血素“O”(ASO)、补体、血沉均未见异常;抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗核抗体(ANA)、抗双链DNA(dsDNA)抗体、抗核小体抗体、抗Sm抗体、抗

SSA抗体、抗SSB抗体及抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体均为阴性;心电图:心房颤动;胸部、腰椎及双侧肩、髋、膝关节X线片均正常;心脏彩超:左心室射血分数(LVEF) 66%,左右心房增大;甲状腺彩超:甲状腺增大,其内回声及血流改变考虑甲亢;ECT检查:双侧甲状腺增大,甲状腺摄碘率24.3%(正常值:0.24%~3.24%)。入院诊断为甲亢合并房颤。患者停用赛治后心悸加重,口服比索洛尔症状可改善,建议患者行¹³¹I或手术治疗,患者拒绝,要求继续口服药物治疗,2月14日开始改口服丙基硫氧嘧啶(PTU) 100 mg tid,服药后4d患者左侧肩关节疼痛明显加重,并开始出现右侧肩关节疼痛,呈阵发性加重,伴活动受限,无关节红肿,考虑为ATD致关节炎综合征,立即停用PTU,并口服非甾体抗炎药(NSAIDs)关节疼痛可缓解。考虑患者有甲亢并房颤病史和ATD过敏史,再次建议患者行放射性¹³¹I治疗,患者同意,于2月22日行¹³¹I 15mCi放射治疗,治疗后心悸、易饥、多汗及双侧肩、髋关节疼痛等症状较前改善,2016年2月27日好转出院,嘱患者禁碘饮食,每两周复查甲状腺功能,未加用ATD,门诊随诊3个月无关节疼痛发生。

2 讨论

ATD目前是我国治疗甲亢的主要方法,常用的ATD包括丙基硫氧嘧啶(PTU)和甲硫咪唑(MMI),常见不良反应有白细胞减少或粒细胞缺乏症、肝脏毒性作用、皮肤损害、血管炎等^[1]。Cooper^[2]认为,ATD引起的不良反应可能与药物剂量有关,大剂量应用可增加包括关节损伤在内的药物不良反应发生率。ATD所致多关节损伤是少见且严重的不良反应,主要包括ANCA相关性血管炎、药物性狼疮(DIL)、关节炎综合征^[3]。ATD致ANCA相关性血管炎(AAV)常见于中青年女性,可表现为发热、皮肤红斑、关节肌肉疼痛,累及肾脏时常见血尿、蛋白尿、肾功能不全等表现,肺脏受累表现为咳嗽、咳痰、咯血,重症者可出现呼吸衰竭、弥漫性肺出血及严重的肺肾综合征,免疫学检查ANCA阳性^[1,4-5]。ATD致药物性狼疮(DIL)指服用ATD后所致的狼疮样综合征,好发于老年人,男女发病率无明显

基金项目:国家自然科学基金(编号:81671946);广东省医学科学技术研究基金项目(编号:A2015479)

通讯作者:龚晓兵。E-mail:tgxb@jnu.edu.cn

差异,临床症状较原发性系统性红斑狼疮(SLE)轻,主要表现为皮肤光过敏、发热、关节及肌肉疼痛、颞骨蝶形红斑等,而肾脏、血液系统和神经系统受累较少见,典型的血清学改变为 ANA、抗组蛋白抗体阳性,抗 dsDNA、抗 Sm 抗体阴性,血清补体常正常^[6]。ATD 所致关节炎综合征多见于女性,可发生于各年龄阶段,其发病机制尚不明确,可能是 ATD 中的嘧啶基破坏了 DNA 的结构,其硫基作为半抗原激活了机体的自身免疫反应^[9]。ATD 所致关节炎综合征的诊断目前无指南可供参考,Bajaj 等^[7]认为 ATD 所致关节炎综合征一般具有以下特征:患者既往无关节炎病史,在开始 ATD 治疗的 2 个月内出现关节损伤,为阵发性游走性多发性关节炎,停药 4 周后症状可逐渐缓解。

本例特征:(1)患者中年女性,急性起病,以右髌关节疼痛为首发症状。(2)既往无关节炎病史及家族史,服用 MMI 3 周后增加剂量,4 d 时出现全身皮疹伴瘙痒、多关节疼痛,停用 MMI 改 PTU 口服,服药第 4 天出现游走性多关节疼痛,伴活动受限,可能是 MMI 与 PTU 药物间存在交叉反应,立即停用 PTU 并予 NSAIDs 口服,关节疼痛可缓解。(3)患者无肝、肾、肺、血液系统等损害,ANCA 阴性,排除 ANCA 相关性血管炎。患者有持续服用可能诱发 DIL 的药物史,但用药过程中未出现皮肤光过敏、肌肉疼痛、颞骨蝶斑等狼疮样表现,既往无原发性 SLE 病史,CK、CK-MB、血沉和补体均正常,ANA、抗 dsDNA 抗体和抗 Sm 抗体均阴性,可排除药物性狼疮和 SLE。患者发病前无发热、咽痛等上呼吸道感染症状,无关节红、肿、热、痛等炎症表现,ASO、RF、抗 CCP 抗体均为阴性,血沉、补体和免疫球蛋白均正常,双侧肩、髌、膝关节 X 线片均正常,可排除风湿热、类风湿关节炎。患者既往无痛风病史,血清尿酸正常,排除痛风性关节炎。(4)本例符合 ATD 致关节炎综合征的特征,停用 ATD 并予以 ¹³¹I 治疗后好转出院,门诊随诊 3 个月无关节疼痛发生。

总之,对于服用 MMI 或 PTU 的甲亢患者,出现多关节疼痛等关节炎表现时,排除 ANCA 相关性血管炎、药物性狼疮、系统性红斑狼疮、风湿热及类风湿关节炎等风湿免疫疾病,考虑 ATD 致关节炎综合征可能性大,应立即停药。停药是治疗的关键措施,目前国内文献报道推荐应用 NSAIDs 和糖皮质激素用于治疗 ATD 所致关节炎综合征^[3,7-10],病情较轻者停药后症状即可消失,对症状严重者,可用 NSAIDs 治疗,若效果欠佳,可加用糖皮质激素,症状可逐渐消退。由于抗甲状腺药物之间可能存在交叉反应,结合本例报道,对于甲硫咪唑所致的关节炎综合征不主张改用丙基硫氧嘧啶,应进一步选择 ¹³¹I 或手术治疗。

参考文献

- [1] 刘超,蒋琳.抗甲状腺药物不良反应的再认识[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(6):529-532.
- [2] Cooper DS. Antithyroid drugs [J]. N Engl J Med, 2005, 352(9): 905-917.
- [3] 龚燕平,母义明,郭清华,等.甲硫咪唑所致严重多关节损伤 2 例报告并文献复习[J].中国实用内科杂志,2010,30(5):467-468.
- [4] 谢君辉,贺治冰,陈复琼,等.抗甲状腺功能亢进症药物引起的以肺肾综合征为表现的 ANCA 相关性血管炎的临床应对[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(2):171-173.
- [5] 李欣,陈楠.抗甲状腺药物诱导的抗中性粒细胞胞质抗体相关性小血管炎[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2011,20(1):67-71.
- [6] 鲁美爱,王永福.药物性狼疮研究进展[J].中国实用内科杂志,2013,33(2):157-160.
- [7] Bajaj S, Bell MJ, Shumak S, et al. Antithyroid arthritis syndrome [J]. J Rheumatol, 1998, 25(6): 1235-1239.
- [8] Takaya K, Kimura N, Hiyoshi T. Antithyroid arthritis syndrome: A case report and review of the literature [J]. Intern Med, 2016, 55(24): 3627-3633.
- [9] Ploegstra WM, Boontje RP, Kamps AWA. Arthritis associated with antithyroid therapy in a 15-year-old girl [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2011, 16(2): 98-101.
- [10] 石卫峰,李晓宇,刘皋林.甲硫咪唑致关节炎综合征[J].药物不良反应杂志,2012,14(3):176-177.

(收稿日期:2017-03-21)