

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00347

丙基硫氧嘧啶诱导的 ANCA 相关性血管炎换用他巴唑后血管炎复发 1 例报告

赵 静, 李 婷, 包 军, 许 臻, 徐沪济*

第二军医大学长征医院风湿免疫科, 上海 200003

[关键词] 丙基硫氧嘧啶; 血管炎; 抗中性粒细胞胞质抗体; 甲硫咪唑

[中图分类号] R 593 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2012)03-0347-03

Relapse of propylthiouracil-induced vasculitis associated with ANCA after application of methimazole: a case report

ZHAO Jing, LI Ting, BAO Jun, XU Zhen, XU Hu-ji*

Department of Rheumatology and Immunology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Key words] propylthiouracil; vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibody; methimazole

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(3): 347-349]

1 病例资料 患者, 女性, 56 岁, 因“全身多关节肿痛 6 个月, 发热 10 余天”于 2009 年 7 月 23 日收住我院风湿免疫科。2009 年 1 月患者无明显诱因出现双膝、双腕、肘、肩、踝、颞颌关节游走性肿痛, 活动受限, 伴晨僵, 持续时间约 15 min, 休息后好转, 偶有咳嗽咳痰, 痰量少、色红、较黏稠, 自服止痛药未见明显好转。2009 年 6 月反复出现双下肢紫红色皮疹, 皮疹大小不一, 形态不规则, 不高于周围皮肤, 压之不褪色, 伴瘙痒, 无脱屑, 数日后可自行褪去, 不遗留色素沉着。2009 年 7 月初开始出现午后低热, 夜间体温最高可至 38℃, 伴头晕、头痛、畏寒、嗜睡, 抗生素治疗效果不佳, 病程中体质量减轻约 6 kg。既往因心悸、乏力、消瘦、甲状腺功能异常确诊甲状腺功能亢进症 3 年余, 长期口服丙基硫氧嘧啶 (PTU) 150 mg/d 治疗, 2009 年 6 月自行将 PTU 加量至 250 mg/d 治疗, 甲亢症状控制可。体检: 神清, 左小腿内侧有一大小约 4 cm×5 cm 紫红色皮疹 (图 1A), 其上有抓痕。甲状腺 II 度肿大。心、肺、腹未见明显异常。双膝关节略肿, 伴压痛、活动受限, 双腕、肘、肩关节压痛明显, 无明显肿胀、皮肤发红。四肢肌力、肌张力未见明显异常, 神经系统检查正常。

血常规: 白细胞 $3.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.54, 淋巴细胞 0.32, 红细胞 $4.07 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 96 g/L, 血小板 $312 \times 10^9/L$; 尿常规: 尿潜血 (+), 尿红细胞计数 $39.4/\mu l$, 尿蛋白 (-), 尿糖 (-), 颗粒管型 (-), 透明管型 (-); 尿红细胞为 30% 异形红细胞; 24 h 尿蛋白定量 312 mg; 肝肾功能: 白蛋白 33 g/L, 球蛋白 39 g/L, 天冬氨酸转氨酶 12 U/L, 丙氨酸转氨酶 16 U/L, 尿素 3.3 mol/L, 肌酐 $62 \mu mol/L$; 铁蛋白 71.15 mg/L; 红细胞沉降率 47 mm/1 h; C 反应蛋白 11.2 g/L

(正常参考值 0~10 g/L); IgG 16.1 g/L (正常参考值 8~15 g/L), C4 0.37 g/L (正常参考值 0.22~0.34 g/L), 类风湿因子 8 IU/L (正常参考值 0~15 IU/L); 甲状腺功能: T3 2.17 $\mu g/L$, FT3 5.54 ng/L, TSH 0.01 mIU/L; 自身抗体: 抗核抗体 1:100 (+), 核膜型, MPO-ANCA (髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞质抗体, +), PR3-ANCA (-)。痰细菌培养 (-); PPD (-)。心脏彩超: 未见明显异常, 肺动脉压力 34 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。胸部 CT: (1) 左肺门钙化灶; (2) 心影增大; (3) 两肺底间质性改变。甲状腺 B 超提示: 甲状腺功能亢进症表现。双手正位片、心电图、腹部 B 超未见明显异常。皮疹处皮肤病理活检: 表皮下小血管结构部分或完全破坏, 伴大量中粒细胞、嗜酸粒细胞和单个核慢性炎症细胞浸润, 局部有红细胞漏出, 符合血管炎改变 (图 1B); 直接免疫荧光检查可见破坏的血管壁上有 MPO-ANCA, CD163⁺ 细胞明显沉积, 而 CD4⁺、CD8⁺ 细胞仅有少量沉积 (图 2)。诊断: PTU 诱导 ANCA 相关性血管炎。

明确诊断后立即停用 PTU, 予泼尼松 60 mg/d 口服。1 周后患者关节疼痛、发热等症状完全消失, 皮疹快速消退, 且无新发皮疹出现, 遂出院。出院后继续口服泼尼松 60 mg/d 达 1 个月, 此后自行减量直至停药, 停药 1 周后逐渐出现多食、畏热、多汗、心悸等甲亢症状, 偶有全身多关节疼痛, 无明显关节肿胀, 无发热、皮疹等血管炎表现, 在当地医院就诊, 查 T3 2.12 $\mu g/L$, FT3 3.23 ng/L, 超敏 TSH 0.00 mIU/L, 予他巴唑 10 mg, 2 次/d 控制甲亢, 2 周内甲亢症状明显缓解, 但关节疼痛症状进行性加重, 受累关节明显肿胀, 且逐渐出现午后低热, 严重的牙龈肿痛, 多发口腔溃疡, 无明显泡沫样尿, 未咳血色痰, 遂于 2009 年 10 月再次就诊于我院, 复查

[收稿日期] 2011-12-08

[接受日期] 2012-02-29

[作者简介] 赵 静, 硕士生。E-mail: xiaojing263@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885514, E-mail: xuhuji@smmu.edu.cn

白细胞 $3.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.58, 淋巴细胞 0.30, 红细胞 $3.97 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 99 g/L, 血小板 $330 \times 10^9/L$; 尿常规: 尿潜血(-), 尿蛋白(-), 尿糖(-), 颗粒管型(-), 透明管型(-), 红细胞沉降率 90 mm/h; 自身抗体: 抗核抗体 1:100(+), 核膜型, MPO-ANCA(+), PR3-ANCA(-)。考虑为换用他巴唑后 ANCA 相关性血管炎复发, 予停用他巴唑, 再次予泼尼松 60 mg/d 控制病情, 1 周后关节疼痛、口腔溃疡、牙龈肿痛症状明显缓解。予泼尼松 60 mg/d 治疗 1 个月逐渐减量, 此后定期随访病患尚未发现血管炎症状复发表现。患者于 2009 年 11 月行 ^{131}I 放射治疗甲亢, 于 2010 年 4 月来我院随访时泼尼松 2.5 mg/d 维持治疗, 复查白细胞 $4.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 56%, 淋巴细胞 33%, 红细胞 $4.02 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 101 g/L, 血小板 $320 \times 10^9/L$; 尿常规: 尿潜血(-), 尿蛋白(-), 尿糖(-), 颗粒管型(-), 透明管型(-), 红细胞沉降率 12 mm/1 h; 自身抗体: 抗核抗体 1:100(-), MPO-ANCA(-), PR3-ANCA(-)。

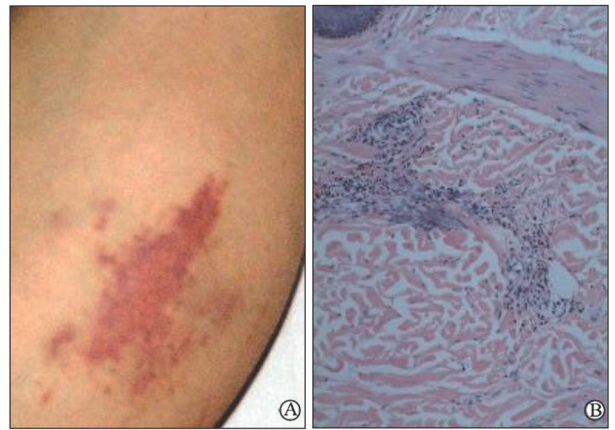


图 1 皮疹外观及病理活检(H-E 染色)

A: 右小腿腓肠肌外侧紫红色皮疹(4 cm×5 cm); B: 皮疹处皮肤活检(示血管塌陷, 血管周围大量炎性细胞浸润, 其间有红细胞漏出)。Original magnification: ×40(B)

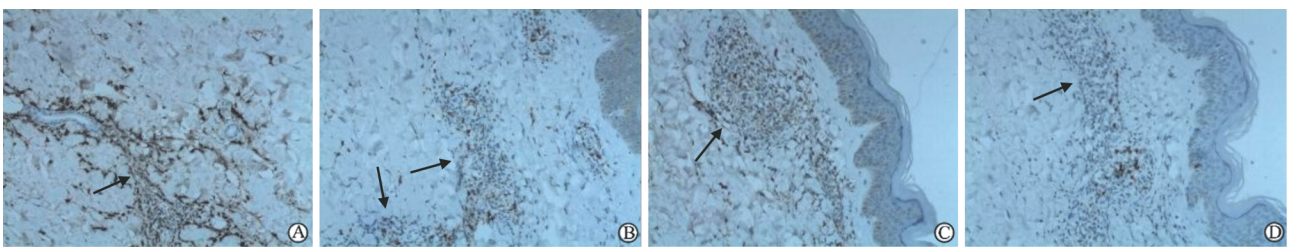


图 2 皮疹处皮肤活检结果(直接免疫荧光)

箭头示相应分子阳性细胞在受损血管处沉积。A: 髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞质抗体; B: CD163⁺; C: CD4⁺; D: CD8⁺. Original magnification: ×40

2 讨论 ANCA 相关性血管炎是指以小血管壁炎症和(或)纤维素样坏死为病理基础的一组自身免疫性疾病, 可累及多系统, 以肾脏最易受累, 表现为血尿、蛋白尿和肾功能损害等。除原发性 ANCA 相关小血管炎外, 药物所致也屡有发生, 常见易致血管炎药物有胍苯哒嗪、普鲁卡因胺、青霉胺等。PTU 是治疗甲状腺功能亢进症最常用的药物之一, 其多见的严重不良反应有粒细胞缺乏症和中毒性肝炎等^[1]。1993 年 Dolman 等^[2]首次报道 PTU 亦可诱导 ANCA 相关性血管炎。曾有报道, PTU 可引起狼疮样综合征, 现认为其病理基础就是 ANCA 相关性血管炎, 即一种药物诱导的多克隆的自身免疫反应^[3-4]。

PTU 诱导的 ANCA 相关性血管炎的发病机制尚不完全清楚。Jiang 等^[5]曾报道其发病机制是因为此药可能是中性粒细胞中 MPO 的底物, MPO 与 PTU 发生相互作用, 将 PTU 转化为毒性的代谢产物或半抗原, 当其与中性粒细胞内多种胞质抗原和核抗原相结合时, 具有免疫原性, 作为抗原被 T 细胞识别, 进一步活化 B 细胞产生相应的自身抗体, 造成肾、肺及其他器官小血管的免疫损伤, 最终引起血管炎^[6]。所以此病多有抗 MPO 抗体。而本病例直接免疫荧光活检发现, 破坏的血管壁上可见 MPO-ANCA 大量沉积, 也进一步支持了此种假设。

ANCA 阳性对此类小血管炎的诊断、病情评估、疾病监测有重要意义, 大多数有多器官受累的患者均表现为 p-ANCA 高滴度阳性, 且治疗后大部分病例的滴度可缓慢降低^[7], 甚至在个别病例中此抗体有转阴报道^[4]。但是在多个大规模甲亢药物研究中报道, 初发未治疗的甲亢患者 ANCA 的发生率为 0~6.7%, 服用 PTU 后 ANCA 阳性率为 25%~64%^[8], Choi 等^[3]更提出服用 PTU 约(7.9±10.2)年后, 大约有 26.7% 的患者可发现 ANCA 阳性, 但真正发展为 ANCA 阳性小血管的概率仅为 20%^[9]。所以在临床诊治过程中切不可仅依据 ANCA 阳性就诊断为 ANCA 相关性血管炎。

PTU 诱导的 ANCA 相关性血管炎是一组异质性综合征, 其临床症状根据受累小血管炎的部位表现各异。其中肾脏为最易受累的器官, 多表现为肾炎综合征和急性肾功能不全, 可有血尿、蛋白尿等症状, 病理基础大多是新月体肾小球肾炎或肾小球膜增生性肾小球肾炎^[10]。肺脏受累时多为弥漫性肺泡出血, 可表现为咯血、呼吸衰竭; 胸片可显示双肺弥漫性浸润。皮肤黏膜改变有皮肤坏死性溃疡、过敏性紫癜、皮下小结、多形红斑^[11], 多发于乳房、颜面部、耳郭和双下肢等^[1,12]。此外还可有关节痛、发热、肌痛等非特异性临床表现; 实验室检查中贫血、红细胞沉降率增快多见。各篇报道

临床症状相差悬殊。而本病例表现为咳血色痰,胸部 CT 提示双下肺间质性改变,24 h 尿蛋白定量为 312 mg,但尚未达到肾炎综合征的诊断标准,本病例双下肢反复出现紫红色出血性皮肤病及反复口腔溃疡等小血管炎表现对疾病诊断有提示作用。

Harper 等^[13]曾报道卡比马唑和他巴唑可引起小血管炎。因 PTU、卡比马唑、他巴唑的杂环内都有硫代基团,结构相似,易有交叉反应,可认为 PTU 引起的 ANCA 相关性血管炎的患者不适宜换用 CBZ、MMI 等其他抗甲状腺药物。本例患者在换用他巴唑治疗甲亢后血管炎症状复发并进行性加重,停用他巴唑加用激素抗炎治疗后血管炎症状缓解,进一步支持此结论。

本病可发生于服药各个时期,且多为非剂量依赖性,服 PTU 至发病时间从 9 d 到 17 年不等^[14]。既可急剧起病,也可缓慢进展。在确诊为 PTU、他巴唑等引起的血管炎后,患者均应停用 PTU、他巴唑,对于有重要脏器受损的患者可依据病情加服激素、免疫抑制剂治疗。多数病例报告中提示此类血管炎较同类血管炎病情轻,且大多数病例对激素治疗反应良好,只有少数多器官受累的患者病情较为严重,尤其是肾脏、肺等重要器官受累者,所以尽早诊断、尽早停用相关药物、尽早使用激素是治疗关键。要依据患者情况选用合适的免疫抑制剂,症状轻、无明显脏器受累者可仅停用 PTU,加用激素治疗;有重要脏器受累,危及生命如肺出血时,需选择强效免疫抑制剂控制病情进展;必要时可选用血浆置换、血液透析来维持。临床医师在实际工作中诊断此类疾病时需详细询问病史,尤其是用药史。药物相关性疾病停药治疗是关键,同时要及时查 ANCA,可做皮肤活检以进一步确诊。

3 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M. Systemic adverse effect of antithyroid drugs[J]. *Clin Rheumatol*, 1999, 18: 66-68.
- [2] Dolman K M, Gans R O, Vervaat T J, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels R E, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy [J]. *Lancet*, 1993, 342: 651-652.
- [3] Choi H K, Merkel P A, Walker A M, Niles J L. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 405-413.
- [4] Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, Ono K, Narabara N, Yano S, et al. Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): review of literature[J]. *Clin Nephrol*, 1997, 47: 336-340.
- [5] Jiang X, Khursigara G, Rubin R L. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils[J]. *Science*, 1994, 266: 810-813.
- [6] Winters M J, Hurley R M, Lirenman D S. ANCA-positive glomerulonephritis and IgA nephropathy in a patient on propylthiouracil[J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17: 257-260.
- [7] Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 437-445.
- [8] Wada N, Mukai M, Kohno M, Notoya A, Ito T, Yoshioka N. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole [J]. *Endoc J*, 2002, 49: 329-334.
- [9] Yu F, Zhao M H, Zhang Y K, Zhang Y, Wang H Y. Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in patients with propylthiouracil (PTU)-induced ANCA positive vasculitis are associated with disease activity[J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 139: 569-574.
- [10] Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, et al. A pediatric case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-related crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment for Graves' disease [J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1998, 40: 612-617.
- [11] Stein J C, Hernandez S, Hebig A. Necrotizing vasculitis as a complication of propylthiouracil[J]. *West J Emerg Med*, 2008, 9: 212-215.
- [12] Chastain M A, Russo G G, Boh E E, Chastain J B, Falabella A, Millikan L E. Propylthiouracil hypersensitivity: report of two patients with vasculitis and review of the literature[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41: 757-764.
- [13] Harper L, Cockwell P, Savage C O. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 455-458.
- [14] 余 纳, 蔡小燕, 林小军, 李剑文, 秦曙光, 傅君舟. 丙基硫氧嘧啶诱发抗中性粒细胞胞质抗体阳性小血管炎 2 例并文献复习 [J]. *广州医药*, 2006, 37: 12-15.

[本文编辑] 周燕娟, 孙 岩