

个 案

以亚急性甲状腺炎起病的成人 still 病 1 例
并文献复习汪霞¹ 陈茜¹ 余毅恺² 谢君辉¹华中科技大学同济医学院附属同济医院¹ 内分泌科; ²风湿科, 湖北武汉 430030

关键词 成人 still 病; 亚急性甲状腺炎

中图分类号 R581.4

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240122

患者女性, 34岁。因“颈部肿痛2个月余, 伴间断发热20d”入院。患者2个月前无明显诱因突发颈部肿痛, 20d前开始发热(每日发作, 多为午后高热, T最高39.6℃), 伴四肢、躯干暗红色皮疹, 瘙痒, 予以退热药后热退疹退。全身酸痛不适, 无关节痛, 无咳嗽喘。于当地医院查游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃) 4.74 pmol/L (3.1~6.8 pmol/L), 游离四碘甲状腺原氨酸(free thyronine, FT₄) 10.8 pmol/L (12~22 pmol/L)。甲状腺超声示: 甲状腺双侧叶内可见多个片状低回声区, 其中左边1.1cm×0.7cm, 右边1.3cm×0.4cm(考虑亚急性甲状腺炎), 双侧颈部多发淋巴结肿大。门诊以“亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)”收治入院。既往史: 否认乙肝、结核等传染病史, 否认家族有类似病史。体格检查: T 37.1℃, P 98次/min, R 20次/min, BP 107/72mmHg。躯干、四肢可见散在暗红色斑丘疹, 对称分布, 瘙痒。颈部双侧可触及数枚直径5mm大小淋巴结, 质软, 有压痛, 可活动。咽红, 扁桃体无肿大。双侧甲状腺有压痛, 质地韧。双肺呼吸音清, 未闻及啰音。心率齐, 各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及。肌力、肌张力可。

入院检查: 血常规白细胞计数 $15.60 \times 10^9/L$, 中性粒细胞88.9%, 中性粒细胞计数 $13.86 \times 10^9/L$, 淋巴细胞7.2%, 淋巴细胞计数 $1.12 \times 10^9/L$ 。肝功能: 丙氨酸转氨酶(ALT) 88 U/L, 天门冬氨酸转氨酶(AST) 68 U/L, 总蛋白70.2 g/L, 白蛋白30.0 g/L, 球蛋白35.2 g/L, 碱性磷酸酶170 U/L, γ -谷氨酰转肽酶92 U/L, 乳酸脱氢酶311 U/L。肌酸激酶正常。铁代谢检测: 铁蛋白4089.3 $\mu\text{g/L}$, 血清铁5.73 $\mu\text{mol/L}$, 转铁蛋白1.78 g/L, 转铁蛋白饱和度13.6%。血沉60 mm/h, 超敏C反应蛋白102.0 mg/L, 降钙素0.32 ng/mL (0.02~0.05 ng/mL), 白介素(IL)-1 β 33.7 pg/mL (<5 pg/mL), IL-2受体827 U/mL (223~710 U/mL), IL-6 33.56 pg/mL (<7.0 pg/mL), 肿瘤坏死因子(TNF)- α 15.1 pg/mL (<8.1 pg/mL)。EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)DNA <500/mL。自身免疫性肝炎、自身免疫性肌炎

相关自身抗体谱、抗核抗体阴性, 抗双链DNA、抗心磷脂抗体、血管炎相关自身抗体谱阴性。血培养、痰涂片、痰培养均无细菌生长。颈部CT提示双侧腋窝及纵隔淋巴结增多, 甲状腺双侧叶密度不均。正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET/CT)显示双侧锁骨上、双侧腋窝、右侧肋膈角、腹膜后、双侧盆壁、双侧腹股沟淋巴结增多, 部分稍大, 代谢增高, 考虑反应增生性淋巴结炎可能; 脾脏稍大, 代谢弥漫增高; 全身骨髓代谢弥漫增高。进一步甲状腺细针穿刺提示左甲状腺滤泡上皮细胞分化良好, 少许中性粒细胞, 左颈部呈增生性淋巴结炎改变。右侧颈深部肿大淋巴结活检未见异常。淋巴结标本流式免疫分型检测: 有核细胞以淋巴细胞为主, 未见明显单克隆性异常淋巴细胞群。诊断: ①SAT; ②成人 still 病(adult-onset Still's disease, AOSD)。

治疗经过: 患者于疾病早期给予抗感染, 效果不佳, 入院后考虑SAT, 给予非甾体抗炎药(塞来昔布)、抗感染(左氧氟沙星)等治疗, 颈部疼痛缓解不明显, 仍然发热, 皮疹加重; 后风湿科会诊考虑AOSD, 给予糖皮质激素(地塞米松), 患者颈部疼痛、皮疹较前好转, 但仍间断发热; 后加用甲氨蝶呤和JAK抑制剂(janus kinase inhibitors, JAKI)托法替布治疗, 患者颈部疼痛完全缓解, 皮疹消退, 体温恢复正常; 出院后继续口服药物(甲泼尼龙、甲氨蝶呤和托法替布)治疗。1个月后患者病情总体好转, 无颈部疼痛、发热、皮疹等不适, 甲状腺功能、肝功能和炎症指标恢复正常。

讨论 该例患者T>39℃且持续1周以上; 白细胞增多; 咽炎; 淋巴结肿大; 脾肿大; 肝功能检查异常, 特别是AST、ALT及乳酸脱氢酶升高。符合山口标准的2项主要诊断标准和3项次要标准。以典型SAT起病, 随后出现皮疹、肝功能异常、脾肿大等非特异性全身炎症症状, 排除EB病毒感染、败血症等感染性疾病、淋巴瘤等恶性肿瘤及其他风湿性疾病后, 符合AOSD的诊断。给予糖皮质激素后患者SAT和AOSD临床症状都得到相应缓解。

SAT是一种自限性甲状腺炎性疾病,发病机制尚未完全明确,可能与病毒作用于遗传易感个体有关。SAT的遗传易感性与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-B*35、HLA-B*18:01、HLA-DR B1*01、HLA-C*04:01等相关。SAT最常见的表现是前颈部疼痛,常伴高热和乏力^[1]。

AOSD是一种散发性的全身性自身炎症性疾病^[2]。AOSD通常是遗传和环境因素共同作用的结果,其发病机制与细胞因子风暴相关。研究揭示AOSD与HLA基因多态性之间的关联。感染性触发因素,如病毒、细菌等作用于遗传易感人群,可以引发巨噬细胞中的NOD样受体家族pyrin结构域3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体被激活。然后NLRP3炎症小体促进半胱氨酸蛋白酶活化,导致形成IL-1 β 和IL-18。之后,先天性和适应性免疫细胞被强烈激活,导致由IL-1 β 和IL-18诱导的促炎细胞因子的大量产生,包括IL-6、IL-8、IL-17、干扰素(IFN)- γ 、TNF- α 等,从而产生复杂的级联反应。此外,中性粒细胞、辅助T细胞(helper T cell, Th)17细胞、Th1细胞和自然杀伤细胞也有助于细胞因子风暴的爆发^[3]。AOSD的主要症状是发热、皮疹、关节炎和白细胞增多症,但疾病表现异质大,可以表现为喉咙痛、肌痛、淋巴结肿大、脾肿大、肝功能异常、贫血、胸膜炎或心包炎等非特异性全身表现^[4]。

AOSD可以合并自身免疫性甲状腺疾病,可表现为甲状腺功能亢进,且甲状腺功能亢进症状与AOSD活动状态成平行表现。有研究报道AOSD伴自身免疫性甲状腺功能亢进^[5-7]。当AOSD处于活动期时,Graves病加重。激素治疗后,两种疾病均有明显改善。然而,在不伴自身免疫性甲状腺疾病时,AOSD的甲状腺功能也可能受损。Nagai、Kaltenbach等^[8,9]均报道AOSD合并抗甲状腺抗体阴性的甲状腺功能异常,表现为甲状腺功能亢进或者减退。Stagi等^[10]对151例幼年特发性关节炎儿童的大型观察研究中,17例(11.26%)患有自身免疫性甲状腺炎,2例(1.32%)同时患有自身免疫性甲状腺炎和亚临床甲状腺功能减退,14例(9.27%)仅患有亚临床甲状腺功能减退。

SAT不仅局限于甲状腺,也可能累及肝脏、皮肤等其他全身各个系统。Kimura等^[11]报道1例49岁女性,除甲状腺炎症状外,同时表现出肝功能障碍、轻度贫血、糖耐量减低、胰酶升高、脾肿大等。Kalmus等^[12]报道1例63岁女性,在SAT发作1周后,四肢出现红色丘疹,皮肤活检发现中性粒细胞浸润真皮,诊断为Sweet综合征。阿司匹林治疗后皮损和SAT逐渐好转。在Matsumoto等^[13]研究的36例亚急性甲状腺炎患者中,有一半的患者发现肝功能异常,且不同于甲状腺激素动态变化引起的生化异常。

目前,AOSD患者的治疗仍然是经验性的。糖皮质激素仍是一线疗法,对糖皮质激素反应不佳的患者通常需要增加二线抗风湿药,例如甲氨蝶呤或环孢素缓解病情。绝大多数患者使用糖皮质激素和/或抗风湿药后均能控制病情、缓解症状,对糖皮质激素治疗效果不佳者亦不少见^[14]。难治性AOSD可以选用生物制剂,如IL-1抑制剂、IL-6抑制剂等。

IL-18、TNF- α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子以及JAKI等新生物制剂可能成为AOSD治疗新的选择^[3]。全身皮质类固醇治疗使大约65%的患者得到缓解。甲氨蝶呤可有效控制AOSD,特别是在类固醇依赖型AOSD患者中。IL-1抑制剂对难治性AOSD显著有效,可减少患者对皮质类固醇的依赖。接受IL-6抑制剂治疗的患者临床反应良好。JAKI托法替尼有助于难治性AOSD疾病缓解^[15]。

SAT和AOSD都是炎症免疫性疾病,两者都与病毒等感染有关,且遗传易感基因可能有重合,如HLA-B35、HLA-B18、HLA-DRB1等^[1-3]。SAT是内分泌科常见病,但是患者出现SAT临床症状缓解不明显,并伴有皮疹、肝功能不良等全身表现,临床医师应考虑是否有合并症,特别是AOSD的发生,避免漏诊、误诊。

参考文献

- 1 Stasiak M, Tymoniuk B, Michalak R, et al. Subacute thyroiditis is associated with HLA - B * 18 : 01 , - DRB1 * 01 and - C * 04 : 01 - The significance of the new molecular background [J] . J Clin Med , 2020 , 9 (2) : 534 .
- 2 Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease [J] . Nat Rev Rheumatol , 2018 , 14 (10) : 603-618 .
- 3 Ma Y, Meng J, Jia J, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease [J] . Rheumatology (Oxford) , 2021 , 60 (9) : 3986-4000 .
- 4 Fautrel B. Adult-onset Still disease [J] . Best Pract Res Clin Rheumatol , 2008 , 22 (5) : 773-792 .
- 5 Hu Y, Wang H, Deng J. Adult-onset still's disease associated with thyroid dysfunction: case report and review of the literature [J] . Open Rheumatol J , 2014 , 8 (9) : 9-12 .
- 6 Torigoe M, Miyamura T, Nakamura M, et al. Simultaneous relapse of Basedow's disease in a patient with adult-onset Still's disease [J] . Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi , 2011 , 34 (5) : 426-430 .
- 7 Chen H-S, Yu K-H, Ho H-H. Coexistence of adult-onset Still's disease and autoimmune hyperthyroidism in a patient who responded to corticosteroids and β -blocker [J] . Immunopharmacol Immunotoxicol , 2010 , 32 (4) : 696-699 .
- 8 Nagai Y, Hashimoto C, Abe M, et al. Adult-onset Still's disease complicated by multiple cranial nerve palsy and hypothyroidism [J] . J Dermatol , 2008 , 35 (4) : 248-249 .
- 9 Kaltenbach G, Lujic J, Arpin-Bott M P, et al. Adult onset Still disease and subacute thyroiditis [J] . Rev Med Interne , 1996 , 17 (5) : 427 .
- 10 Stagi S, Giani T, Simonini G, et al. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis [J] . Rheumatology (Oxford) , 2005 , 44 (4) : 517-520 .
- 11 Kimura M, Amino N, Takada K, et al. Subacute thyroiditis associated with systemic multi-organ disorders [J] . Endocr J , 1989 , 36 (6) : 859-864 .
- 12 Kalmus Y, Kovatz S, Shilo L, et al. Sweet's syndrome and subacute thyroiditis [J] . Postgrad Med J , 2000 , 76 (894) : 229-230 .
- 13 Matsumoto Y, Amino N, Kubota S, et al. Serial changes in liver function tests in patients with subacute thyroiditis [J] . Thyroid , 2008 , 18 (7) : 815-816 .
- 14 杨淑君, 赵大勇, 齐俊英. 成人Still病13例死亡病例的相关因素分析 [J] . 内科急危重症杂志 , 2016 , 22 (1) : 53-55 .
- 15 Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease [J] . J Autoimmun , 2018 , 93 : 24-36 .