

## واسکولیت ناشی از داروهای ضد تیروئید

دکتر زهرا حیدری، دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** هدف این مقاله مرور یافته‌های موجود در مورد واسکولیت ناشی از داروهای ضد تیروئید است. مواد و روش‌ها: پژوهش‌های انجام شده بین سال‌های ۱۹۶۰ تا ۲۰۰۹ با کلمات کلیدی «داروهای ضد تیروئید و واسکولیت»، «داروهای ضد تیروئید و خونریزی منتشر آلوئولی» و «داروهای ضد تیروئید و گلوومرولونفریت» در وب سایت مدلاین مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: ۹۲ مقاله واجد معیارهای انتخابی بودند. یافته‌ها نشان داد که ۴۶-۱۵٪ بیماران درمان شده با پروپیل تیووراسیل (PTU) دارای ANCA مثبت شدند، در مقابل تنها ۳-۰٪ بیماران درمان شده با کربی‌مازول (CMZ) یا متی‌مازول (MMI) دچار این عارضه شدند. از داروهای ضد تیروئید، PTU شایع‌ترین دارویی است که بیشتر به عنوان عامل ایجاد واسکولیت ناشی از دارو گزارش می‌شود. بیماری تیروئید زمینه‌ای در بیشتر موارد، بیماری گریوز است اما در همراهی با گواتر مولتی‌ندولر سمی نیز گزارش شده است. نشانه‌های واسکولیت ناشی از PTU عبارتند از: کم‌خونی (که در بیشتر بیماران مشاهده می‌شود)، ضایعات پوستی (زخم، پورپورا، ندول‌های زیرجلدی و ضایعات شبیه اریتم ندوزوم و اریتم مولتی فرم)، آرترالژی، تب، خستگی، لنفادنوپاتی، هماچوری، پروتئینوری، خونریزی آلوئولار و پلورال افیوژن، خونریزی منتشر آلوئولی و گلوومرولونفریت هلالی. هنگامی که واسکولیت ناشی از PTU تشخیص داده می‌شود، تنها قطع دارو می‌تواند سبب برطرف شدن علائم طی ۴-۱ هفته شود. در کل پیش‌آگهی واسکولیت ناشی از داروهای ضد تیروئید بسیار بهتر از واسکولیت‌های اولیه می‌باشد. نتیجه‌گیری: داروهای ضد تیروئید مثل PTU می‌توانند سبب ایجاد واسکولیت ANCA مثبت شوند که بیماری‌زایی آن ممکن است چندعاملی باشد و تشخیص براساس ارتباط بین واسکولیت بالینی و تجویز داروی ضد تیروئید و نیز کنار گذاشتن همه‌ی وضعیت‌هایی است که واسکولیت را تقلید می‌کنند. بعد از تشخیص، داروی ضد تیروئید باید به سرعت قطع شود و پروگنوز آن در اغلب موارد خوب می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** داروهای ضد تیروئید، واسکولیت، پرکاری تیروئید، گواتر سمی

دریافت مقاله: ۸۹/۲/۳۰ - دریافت اصلاحیه: ۸۹/۴/۱۲ - پذیرش مقاله: ۸۹/۴/۲۴

### مقدمه

پروتئیناز ۳- (PR3) فعالیت دارند، همراه می‌باشد و به‌طور شایع در بیماری گرانولوماتوز و گنر دیده می‌شود. آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل - اطراف هسته‌ای نیز به صورت مستقیم علیه آنتی‌ژن‌های مختلف عمل می‌کند و به‌طور معمول با آنتی‌بادی‌هایی علیه میلوپراکسیداز<sup>iv</sup> همراه است.

آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل<sup>i</sup> به دو شکل سیتوپلاسمی<sup>ii</sup> و هسته‌ای<sup>iii</sup> یافت می‌شود. C-ANCA با آنتی‌بادی‌هایی که به صورت مستقیم علیه

i - Anti Nuclear Cytoplasmic Antibody

ii - Cytoplasmic ANCA

iii - Perinuclear ANCA

iv - Myeloperoxidase

که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، برای بررسی جزئیات مربوط به سبب‌شناسی، تظاهرات بالینی، تشخیص، درمان و پیش‌آگهی واسکولیت ناشی از داروهای ضد تیروئید به طور دقیق مرور شد.

### انتخاب مطالعات

معیارهای زیر برای ورود مقاله‌ها به این مطالعه ضروری در نظر گرفته شد:

۱. اثبات مناسب تشخیص واسکولیت در بیماران گزارش شده.
۲. مقاله‌های مروری مربوط به پژوهشگران برجسته.

در این پژوهش بررسی‌کنندگان مقاله‌ها از نام نویسندگان آگاه بودند، تا تمام مقاله‌های مربوط بررسی شود. بنابراین، یک رویکرد عمدی برای محدود کردن تورش<sup>vi</sup> به‌کار رفت. ابتدا همه‌ی مقاله‌ها به مطالعه وارد شدند، سپس در صورت عدم دارا بودن معیارهای کافی از این مطالعه‌ی مروری خارج گردیدند.

از ۱۷۱ مقاله‌ی معرفی شده، ۱۱۹ مقاله، مطالعه‌ی موردی و ۲۳ مقاله، مطالعه‌ی مروری بود و ۱۴۸ مقاله (۸۶٪) در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۹ منتشر شده بود. معیارهای عنوان شده سبب حذف ۳۶ مقاله گردید. مرور ۱۳۵ مقاله‌ی باقی‌مانده سبب انتخاب ۱۱۲ مقاله با داده‌ها و طراحی مناسب شد. به دلیل این‌که بیشتر مقاله‌ها، شامل گزارش‌های موردی با یافته‌های مشابه و تکراری بود، در تهیه‌ی مطالب این مقاله تنها به ۳۹ منبع ارجاع شده است.

### یافته‌ها

#### تاریخچه و اپیدمیولوژی:

پاوس و همکاران<sup>۹</sup> اولین گزارش را از واسکولیت عروق کوچک ANCA مثبت ارائه کردند. واسکولیت ANCA مثبت در همراهی با داروهای ضد تیروئید اولین بار در سال ۱۹۹۲<sup>۷</sup> گزارش شد، دالمن و همکاران<sup>۱۰</sup>

داروهای ضد تیروئید به صورت گسترده‌ای برای درمان بیماری گریوز استفاده می‌شوند. عوارض جانبی شایع آن‌ها عبارتند از آگرانولوسیتوز، راش‌های پوستی ماکولار و پاپولار، هپاتیت سمی و سندرم شبیه لوپوس<sup>۱-۶</sup>. واسکولیت مثبت (AAV) یک عارضه‌ی نادر داروهای ضد تیروئید می‌باشد. در سال ۱۹۹۲ استنکاس و همکاران<sup>۷</sup> بیماری را که دچار نارسایی تنفسی شده بود، MPO-ANCA مثبت داشت و پروپیل تیواوراسیل<sup>ii</sup> دریافت می‌کرد، توصیف کردند. خونریزی منتشر آلوئولی<sup>iii</sup> و گلومرولونفریت هلالی<sup>iv</sup> در زمینه‌ی واسکولیت ANCA مثبت همراه با داروهای ضد تیروئید یک سندرم غیرمعمول اما از نظر تشخیصی مهم می‌باشد، زیرا قطع داروی ضد تیروئید همراه با شروع کورتیکواستروئید و در صورت لزوم سیکلوفسفامید سبب بهبودی بیمار می‌شود.<sup>۸</sup> این مطالعه، شیوع و بروز بیماری، آسیب‌شناسی احتمالی، تظاهرات بالینی، تشخیص، درمان و پیش‌آگهی واسکولیت ناشی از داروهای ضد تیروئید را مرور می‌کند.

### منبع اطلاعات

مقاله‌های پزشکی منتشر شده در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۶۰ تا ۲۰۰۹ با استفاده از وب سایت مدلاین بررسی شد. عنوان‌های پزشکی گردآوری شده شامل «داروهای ضد تیروئید و واسکولیت»، «داروهای ضد تیروئید و خونریزی منتشر آلوئولی»، «داروهای ضد تیروئید و گلومرولونفریت»، «متی‌مازول<sup>v</sup> و واسکولیت»، «متی‌مازول و خونریزی منتشر آلوئولی»، «متی‌مازول و گلومرولونفریت»، «پروپیل تیواوراسیل و واسکولیت»، «پروپیل تیواوراسیل و خونریزی منتشر آلوئولی»، «پروپیل تیواوراسیل و گلومرولونفریت»، «داروهای ضد تیروئید و واسکولیت در حاملگی» بود. سپس چکیده‌ی تمام مقاله‌ها مرور شد. مقاله‌های مربوط به چکیده‌هایی

i - ANCA- Associated Vasculitis

ii - Propylthiouracil

iii - Diffuse Alveolar Hemorrhage

iv - Crescentic Glumerolonephritis

v - Methimazole

بوده است.<sup>۱۹</sup> هنوز در مورد این که آیا PTU، علت اولیه‌ی بیماری روماتولوژی است یا افزایش بروز، به علت بیماری زمینه‌ای تیروئید، بیماران را به سایر بیماری‌های خودایمن مستعد می‌سازد، نکته‌های مبهمی وجود دارد. PTU با وضعیت‌های التهابی دیگری مانند آگرانولوسیتوز، آنمی آپلاستیک، هپاتیت و پنومونی بینابینی نیز همراهی دارد.<sup>۲۰</sup>

بررسی دیگری نشان داده که به جز استفاده‌ی طولانی مدت از داروی ضد تیروئید، استفاده‌ی دوباره از همان دارو نیز یک عامل خطر ساز برای ایجاد بیماری می‌باشد.<sup>۲۱</sup> اما سایر بررسی‌ها نشان داده‌اند که ایجاد واسکولیت ناشی از PTU، به دوز PTU تجویز شده و یا طول مدت درمان وابسته است<sup>۲۲</sup> و در بیشتر موارد بیمارانی که به مدت طولانی (بیش از ۱۸ ماه) مورد درمان با داروی ضد تیروئید بوده‌اند و یا به تازگی دارو را شروع کرده‌اند، به این عارضه مبتلا شده‌اند.<sup>۱۱</sup> بیماری تیروئید زمینه‌ای به صورت شایع‌ترین گریوز می‌باشد، اما واسکولیت ANCA مثبت در همراهی با گواتر مولتی‌ندولر سمی نیز گزارش شده است.<sup>۲۳</sup> ۷۵٪ از موارد واسکولیت در زنان رخ می‌دهد.<sup>۱۱</sup> این برتری به احتمال زیاد به علت بروز بالاتر بیماری تیروئید در زنان می‌باشد. به طور تقریبی نیمی از موارد گزارش شده در بیماران ژاپنی رخ داده که علت این برتری مشخص نیست.<sup>۱۴</sup> به نظر می‌رسد یک استعداد ژنتیکی برای ایجاد اتوآنتی‌بادی‌ها وجود داشته باشد و یا تفاوت در رژیم‌های درمانی استفاده شده، عامل ایجاد بیماری شود. سن بروز بیماری متفاوت است اما دیده شده بیماری بروز بالاتری در افراد جوان‌تر دارد، طیف سنی گزارش شده بین ۸۰-۱۳ سال بوده است.<sup>۲۲،۲۴</sup>

سازوکار واسکولیت ANCA مثبت ناشی از PTU ناشناخته است. جیانگ و همکاران<sup>۲۵</sup> پیشنهاد کردند که نوتروفیل‌های فعال شده در حضور پراکسید هیدروژن، سبب آزادی میلوپراکسیداز از گرانول‌ها می‌شود که PTU را به فرآورده‌های سمی تبدیل می‌کند.

ارتباط بین PTU و واسکولیت عروق کوچک را در ۶ بیمار، در سال ۱۹۹۳ توصیف کردند.

به دلیل عدم وجود مطالعه‌های آینده‌نگر، یافته‌های مشخصی راجع به شیوع واسکولیت ناشی از داروهای ضد تیروئید وجود ندارد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که ۴۸-۱۵٪ از بیماران درمان شده با PTU در مقابل ۳-۰٪ از بیماران درمان شده با کربیمازول (CMZ)<sup>i</sup> یا متی‌مازول، دچار ANCA مثبت شده‌اند. شیوع واسکولیت ANCA مثبت گزارش شده در بیماران مورد درمان با داروهای ضد تیروئید، ۴-۰٪ می‌باشد.<sup>۱۱-۱۵</sup> واسکولیت یک عارضه‌ی نادر در جمعیت عمومی است و در یک پژوهش دیده شده که بروز احتمالی واسکولیت اثبات شده با بیوپسی، در تمام طول عمر ۳۹-۶ نفر به ازای هر یک میلیون نفر می‌باشد، اما این تعداد برحسب منطقه‌ی جغرافیایی و شرایط مرکز گزارش دهنده (مربوط به بیماران سرپایی یا مرکز ارجاعی) متفاوت می‌باشد.<sup>۱۶</sup> واسکولیت سیستمیک ایدیوپاتیک همراه با ANCA نادر است و بروز سالانه‌ای برابر ۹/۵ نفر به ازای هر یک میلیون نفر دارد.<sup>۱۷</sup> در بررسی دیگری، بروز واسکولیت ناشی از MPO-ANCA بین ۰/۵۳ تا ۰/۷۹ بیمار به ازای هر ۱۰۰۰ نفر گزارش شد و نسبت بروز تخمین زده شده برای متی‌مازول و PTU، ۱:۳۹/۲ بود. متوسط بروز سالانه‌ی واسکولیت ۰/۷۹ بیمار برای متی‌مازول و ۶-۵۴ بیمار برای PTU و در کل ۷/۳ بیمار می‌باشد. بنابراین تخمین زده می‌شود که بروز سالانه، بین ۰/۵۳ تا ۰/۷۹ بیمار به ازای هر ۱۰۰۰ نفر باشد. بروز PTU، ۳۹/۲ برابر متی‌مازول خواهد بود.<sup>۱۸</sup>

#### بیماری‌زایی:

از داروهای ضد تیروئید، PTU شایع‌ترین دارویی است که به عنوان عامل ایجاد واسکولیت گزارش شده است. این دارو همچنین با سایر علایم روماتولوژی مانند بیماری سرم<sup>ii</sup> و لوپوس ناشی از PTU، همراه

i - Carbimazole  
ii - Serum Sickness

خستگی، لنفادنوپاتی، هماچوری، پروتئینوری، خونریزی آلوئولی و پلورال افیوژن می‌باشد.<sup>۱۹،۲۱،۲۳</sup>

در واسکولیت، ارگان‌های گوناگونی ممکن است درگیر شوند و بیماری با نارسایی کلیوی، زردی کلستاتیک، اختلال عملکرد قلبی، پلورال افیوژن، التهاب ریه و پرده‌ی جنب و نیز کاهش شنوایی تظاهر یابد.<sup>۲۰</sup> نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماری خودایمن ناشی از دارو و بیماری ایدیوپاتیک می‌تواند مشابه باشد. برخلاف اختلال‌های عروقی ایدیوپاتیک، بیماری خودایمن ناشی از دارو به طور معمول سیر خفیف‌تری دارد و اغلب به درمان با داروهای سیتوتوکسیک نیاز ندارد.<sup>۲۹</sup>

در علایم اولیه‌ی بیماری، معیارهای استاندارد بالینی و آزمایشگاهی برای تمایز واسکولیت‌های سیستمیک ایدیوپاتیک همراه با ANCA از بیماری‌های خودایمن ناشی از دارو، وجود ندارد. آسیب‌شناسی بافتی نیز کمک کننده نمی‌باشد زیرا در هر دو مورد لکوسیتوکلازی<sup>iv</sup> و نکروز فیبرینوئید عروق خونی مشاهده می‌شود.<sup>۳۰</sup>

به طور معمول واسکولیت‌های سیستمیک ایدیوپاتیک، سیر شدیدتر و عودهای مکرری دارند و نیازمند درمان سرکوبگر ایمنی شدیدتری هستند که این حالت به طور معمول در واسکولیت ANCA مثبت ناشی از داروهای ضد تیروئید، مشاهده نمی‌شود. نشانه‌ها متغیر هستند و می‌توانند ناشی از نارسایی یک ارگان (۴۴/۶٪)، نارسایی دو ارگان (۳۴/۸٪)، نارسایی سه ارگان (۱۴/۱٪) و یا نارسایی چهار ارگان (۲/۲٪) باشند. در یک بررسی میانه‌ی زمان بروز، ۴۲ ماه (بین ۱-۳۷۲ ماه) بعد از شروع درمان دارویی<sup>۸</sup> و میانه‌ی دوز دارو در زمان بروز واسکولیت ANCA مثبت، ۱۵ میلی‌گرم در روز (بین ۲/۵-۴۵ میلی‌گرم) برای متی‌مازول و ۲۰۰ میلی‌گرم در روز (بین ۴۵-۵۰ میلی‌گرم) برای PTU بوده است. شدت و تعداد ارگان‌های درگیر با تیترا ANCA ارتباط نداشته است.<sup>۱۸</sup>

Von Schmiedeberg و همکاران<sup>۲۶</sup> مطرح کردند که در حضور میلوپراکسیداز، PTU تبدیل به PTU سولفات می‌شود که این ماده برای سلول‌های لنفوسیت T، ایمونوزنیک است و سلول‌های T نیز به نوبه‌ی خود سلول‌های لنفوسیت B را فعال می‌کنند که سبب صدمه‌ی عروقی می‌شوند. لی و همکاران<sup>۲۷</sup> پیشنهاد کردند که PTU با میلوپراکسیداز تداخل عمل دارد و موجب تغییر ساختمان آنزیم می‌شود که ممکن است به عنوان هاپتن<sup>i</sup> عمل کند. بیمارانی که سال‌ها PTU دریافت کرده‌اند ممکن است در هر زمانی دچار واسکولیت شوند و اغلب، قبل از شروع واسکولیت بیماری شبیه آنفلوانزا را تجربه می‌کنند، پس این احتمال وجود دارد که سبب‌شناسی واسکولیت ANCA مثبت ناشی از PTU چند عاملی باشد و یک عفونت ویروسی، آبشاری از اتفاق‌ها را ایجاد کند که در نهایت به صدمه‌ی عروقی منجر شود. حضور ANCA بدون واسکولیت نشان می‌دهد که ANCA به تنهایی برای ایجاد واسکولیت کافی نیست.

#### تظاهرات بالینی:

سبب‌شناسی بیماری واسکولیت می‌تواند یک فرآیند ایدیوپاتیک اولیه یا یک سندرم خودایمن ثانویه به علت‌های عفونی، تروما یا داروها باشد. در کل، واسکولیت ناشی از دارو در مقایسه با واسکولیت ایدیوپاتیک بیشتر نشانه‌های پوستی دارد<sup>۲۸</sup> و نشانه‌های ریوی و کلیوی بیشتر از شکایت‌های عضلانی اسکلتی در آن دیده می‌شود.<sup>۱۹</sup>

علایم بالینی به دلیل درگیری عروق کوچک ارگان‌های مختلف می‌تواند متفاوت و پیچیده باشد. نشانه‌های واسکولیت ناشی از PTU شامل کم‌خونی (که در بیشتر بیماران مشاهده می‌شود)، ضایعات پوستی (اولسر، پورپورا، ندول‌های زیرجلدی، ضایعات شبیه به اریتم ندوزوم<sup>ii</sup> و اریتم مولتی‌فرم<sup>iii</sup>)، درد مفاصل، تب،

i - Hapten

ii - Erythema Nodosum Like

iii - Erythema Multiforme Like

iv - Leucocytoclasia

آلوئولی در نتیجه‌ی صدمه به غشا پایه‌ی آلوئولی - مویرگی به دنبال آسیب آرتریول، ونول و مویرگ‌های آلوئولی ایجاد می‌شود.<sup>۳۱</sup>

همان‌گونه که در جدول ۱ نشان داده شده است ۳ مورد واسکولیت ANCA مثبت ناشی از PTU در دوران بارداری گزارش شده است.<sup>۳۱-۳۳</sup>

همان‌گونه که عنوان شد خونریزی منتشر آلوئولی و گلومرولونفریت هلالی در زمینه‌ی واسکولیت ANCA مثبت ناشی از PTU یک سندرم غیرمعمول اما مهم از نظر تشخیصی می‌باشد، چون قطع PTU در ترکیب با شروع کورتیکواستروئید و گاهی اوقات سیکلوفسفامید، سبب بهبودی کامل بیماری می‌شود. خونریزی منتشر

جدول ۱- علایم بالینی واسکولیت ANCA مثبت گزارش شده در بیماران باردار

منبع	دارو	نژاد	سن (سال)	سه ماهه‌ی بارداری	تظاهرات	نوع ANCA <sup>†</sup>	سیر بیماری
پیلون (۲۷)*	مصرف متی‌مازول و PTU به طور متناوب، ۲ هفته قبل از بروز علایم	نامشخص	۲۳	اول	خونریزی منتشر آلوئولی و گلومرولونفریت هلالی	Anti-MPO <sup>‡</sup>	بهبودی
یاماشیتا (۲۸)*	مصرف متی‌مازول یک ماه، PTU از ۴ سال قبل از بروز علایم	ژاپنی	۳۰	اول	تب	Anti-MPO	بهبودی
کانگ (۲۹)*	مصرف PTU یک ماه قبل از بروز علایم	کره‌ای	۲۵	اول	خونریزی منتشر آلوئولی و گلومرولونفریت	Anti-MPO	بهبودی

\* اعداد داخل پرانتز شماره‌ی منبع را نشان می‌دهد. †ANCA: Antineutrophil Cytoplasmic Antibody. ‡MPO: Myeloperoxidase

#### درمان:

هنگامی که واسکولیت ناشی از PTU تشخیص داده شد، قطع PTU به طور معمول سبب بهبودی نشانه‌ها طی ۴-۱ هفته می‌شود. در بعضی بیماران گزارش شده که ناهنجاری‌های آزمایشگاهی (شامل افزایش کراتینین سرم، پروتئینوری، سطح مثبت ANCA) بدون حضور علایم بالینی در طول مدت پی‌گیری بیماران ادامه می‌یابد.<sup>۳۷</sup> به طور معمول مبتلایان به علایم شدیدتر با استروئید درمان می‌شوند. بعد از بهبودی علایم، استفاده‌ی مجدد از PTU برای درمان بیماری گریوز توصیه نمی‌شود، چون بیشتر با تکرار واکنش‌ها و علایم همراه است.<sup>۱۴،۳۸</sup>

برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند که شاید واکنش متقابل بین داروها وجود نداشته باشد،<sup>۳۸،۳۹</sup> بنابراین، ملاحظه‌های درمانی شامل بررسی سود و زیان ادامه‌ی

هرچند ممکن است حاملگی سهم عمده‌ای در بروز بیماری داشته باشد، اما متغیرهای سیستم ایمنی در حاملگی به علت پیچیده بودن به طور کامل مشخص نشده و این امر که چگونه سیستم ایمنی مادر، حضور جنین با آنتی‌ژن‌های خارجی فراوان را تحمل می‌کند هنوز ناشناخته مانده است. در سرم مادر تعداد سلول‌های T سرکوب‌کننده افزایش و تعداد سلول‌های T کمک کننده، کاهش می‌یابد که این تغییر همراه با افزایش سطح ایمونوگلوبولین G سرم مادر می‌باشد.<sup>۳۱</sup> اگرچه اثر جنینی MPO-ANCA ناشناخته است، اما گزارش شده که سطح MPO-ANCA و C-ANCA در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی نیز افزایش می‌یابد.<sup>۳۴</sup>

شایع‌ترین اختلالات آزمایشگاهی شامل نوتروپنی، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی است.<sup>۲۴،۳۵،۳۶</sup>

درمان دارویی در مقابل مداخله‌های جدی برای درمان بیماری زمینه‌ای تیروئید ضروری است.

### پیش‌آگهی:

براساس یافته‌های به‌دست آمده از بررسی‌های گذشته‌نگر، پیش‌آگهی واسکولیت ناشی از PTU در مقایسه با واسکولیت‌های اولیه بسیار بهتر است. همچنین، میزان مرگ و میر و ایجاد مرحله‌ی نهایی نارسایی کلیوی کمتر می‌باشد و عود رخ نمی‌دهد.<sup>۴۰-۴۱</sup>

پیش‌آگهی خوب واسکولیت ناشی از PTU ممکن است به علت تظاهرات بالینی خفیف و هلال‌های کمتر در آسیب‌شناسی بافتی، کاهش واکنش ایمنی ناشی از دارو پس از قطع آن و در نهایت تمایل<sup>iii</sup> پایین‌تر آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز می‌باشد.<sup>۴۲،۴۳</sup>

واسکولیت ANCA مثبت در بیماران درمان شده با داروهای ضد تیروئید به خصوص پروپیل تیواوراسیل با احتمال بیشتری همراه است، این واسکولیت می‌تواند حتی زمانی که دوزهای پایین دارو مصرف می‌شود، ایجاد گردد. پس لازم است که پزشکان اطلاعات کافی از عوارض جانبی این داروها داشته باشند و بیماران را

آگاه سازند تا در صورت بروز چنین علایمی، دارو را قطع و به پزشک مراجعه نمایند.

### پیشنهادات:

در پایان پرهیز از استفاده‌ی طولانی‌مدت از داروهای ضد تیروئیدی که سبب بروز این عارضه می‌شوند و نیز پی‌گیری دقیق بیماران در طول درمان پیشنهاد می‌شود، همچنین استفاده از متی مازول ارجح به نظر می‌رسد.

قطع داروی مربوطه بلافاصله پس از مشاهده‌ی علایم واسکولیت ضروری است.

شروع کورتیکواستروئید و داروهای سیتوتوکسیک بر حسب شدت علایم در صورت نیاز توصیه می‌شود و باید از شروع مجدد این داروها اجتناب گردد.

سپاسگزاری: نویسندگان مراتب تشکر و سپاس خود را از کارکنان کتابخانه‌ی پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی ابراز می‌دارند.

iii-Avidity

## References

- Slot MC, Links TP, Stegeman CA, Tervaert JW. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: A long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 108-13.
- Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 109-26.
- Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1239-43.
- Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 301-4.
- Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 586-9.
- Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 493-6.
- Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 1595-6.
- Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999; 116: 1485-8.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 606.
- Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-2.
- Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 587.
- Sera N, Ashizawa K, Ando T, Abe Y, Ide A, Usa T, et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000; 10: 595-9.
- Noh JY, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abe Y, et al. Frequency of appearance of myelope-

- roxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 651-4.
14. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4270-3.
  15. Slot MC, Links TP, Stegeman CA, Tervaert JW. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: A long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 108-13.
  16. Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliot J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population--clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol* 1998; 25: 920-4.
  17. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 9-17.
  18. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2806-11.
  19. Aloush V, Litinsky I, Caspi D, Elkayam O. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 4-9.
  20. Stein JC, Hernandez S, Hebig A. Necrotizing vasculitis as a complication of propylthiouracil. *West J Emerg Med* 2008; 9: 212-5.
  21. Harper L, Cockwell P, Savage CO. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 455-8.
  22. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-47.
  23. Gunton JE, Stiel J, Cateson RJ, McElduff A. Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 13-6.
  24. Nakamori Y, Tominaga T, Inoue Y, Shinohara K. Propylthiouracil (PTU)- induced vasculitis associated with antineutrophil antibody against myeloperoxidase (MPO-ANCA). *Intern Med* 2003; 42: 529-33.
  25. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994; 266: 810-3.
  26. Von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E, Uetrecht J. Neutrophils and drug metabolism. *Science* 1995; 268: 585-6.
  27. Lee E, Miki Y, Katsura H, Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1467-71.
  28. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 191-2.
  29. Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E. Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 245-52.
  30. Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: a pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 164-70.
  31. Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999; 116: 1485-8.
  32. Yamashita Y, Yamane K, Fujikawa R, Okubo M, Kohno N. A successful pregnancy and delivery case of Graves' disease with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody induced by propylthiouracil. *Endocr J* 2002; 49: 555-9.
  33. Kang AY, Baek YH, Sohn YJ, Lee SK, Son CH, Kim K, et al. Diffuse alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody levels in a pregnant woman taking propylthiouracil. *Korean J Intern Med* 2006; 21: 240-3.
  34. Shaarawy M, Youssef el-Mallah S, el-Yamani AM. The prevalence of serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in preeclampsia and eclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4: 34-9.
  35. Gall SA. Maternal adjustments in the immune system in normal pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 521-36.
  36. Otsuka S, Kinebuchi A, Tabata H, Yamakage A, Yamazaki S. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis following propylthiouracil therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 828-30.
  37. Ekenstam Eaf, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984; 120: 484-9.
  38. Hardy OT, Smolinski KN, Yan AC, Grimberg A. PTU-associated vasculitis in a girl with Turner Syndrome and Graves' disease. *Pediatric Emerg Care* 2006; 22: 52-4.
  39. Dubost JJ, Souteyrand P, Sauvezie B. Drug-induced vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5: 119-38.
  40. Gao Y, Chen M, Ye H, Yu F, Guo XH, Zhao MH. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1515-20.
  41. Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y, Members and Coworkers of the Japanese Society for Pediatric Nephrology. Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 437-45.
  42. Yu F, Chen M, Gao Y, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, et al. Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil-associated ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 607-14.
  43. Gao Y, Ye H, Yu F, Guo XH, Zhao MH. Antimyeloperoxidase IgG subclass distribution and avidity in sera from patients with propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis. *Clin Immunol* 2005; 117: 87-93.

## Original Article

# Antithyroid Drugs Induced Vasculitis

Heidari Z, Azizi F

Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran  
e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 20/05/2010 Accepted: 15/07/2010

### Abstract

**Introduction:** The aim of this article is to review current information documented on antithyroid drug induced vasculitis. **Materials and Methods:** MEDLINE was searched for studies between 1960 and 2009 with the key words "antithyroid drugs and vasculitis", "antithyroid drugs and diffuse alveolar hemorrhage", and "antithyroid drugs and glomerulonephritis". **Results:** Ninety-two articles met the selection criteria. The data obtained showed that 15 to 46% of patients treated with propylthiouracil (PTU) developed anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), in contrast to 0 to 3% of the patients treated with methimazole (MMI), the former being the most often reported for causing vasculitis, a disease seen most commonly in association with Graves' disease. Signs of PTU-induced vasculitis include fever, malaise, anemia, lymphadenopathy, skin lesions, arthralgia, hematuria/proteinuria, diffuse alveolar hemorrhage (DAH), pleural effusion, and crescentic glomerulonephritis. Once PTU-induced vasculitis is determined, the simple withdrawal of PTU usually causes resolution of the symptoms within 1-4 weeks. Overall prognosis of antithyroid drug-induced vasculitis is much better than that of primary vasculitis. **Conclusion:** Antithyroid medications such as PTU can induce (ANCA)-associated vasculitis. Its pathogenesis might be multifactorial. Diagnosis is based on the relationship between clinical vasculitis, and the antithyroid drugs prescribed, and the excluding of any other medical states that mimic vasculitis. After the diagnosis, antithyroid drugs should be discontinued immediately, and the prognosis is usually good.

**Keywords:** Anti-thyroid drugs, Vasculitis, Hyperthyroidism, Toxic goiter