· 病例报告 ·

胺碘酮致高龄患者肺间质疾病一例及文献复习

孙博,郭艳娥,王炜,李冬梅,姜磊,柏秀娟,平荣宇,王振福,高中宝*
(中国人民解放军总医院第二医学中心神经内科,北京 100853)

【关键词】 胺碘酮;肺间质疾病;高龄;巨细胞动脉炎
【中图分类号】 R563 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.11.182

1 临床资料

患者男性,81 岁,主因"间断咳嗽 3 个月余"于 2021 年 3 月 16 日入住中国人民解放军总医院,患者 3 个月来间断咳嗽,伴少量白痰,自觉游泳时气短,余无特殊。内科系统查体未见明显异常。

既往史 巨细胞动脉炎。2018 年 4 月查血沉 64 mm/h,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)4.49 mg/dl。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography,PET-CT)-核磁共振成像(2018-04-10)示双侧锁骨下动脉、胸主动脉及腹主动脉管壁弥漫性代谢轻度增高,不除外炎性改变。符合 2022 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的巨细胞动脉炎分类标准[1],诊断为巨细胞动脉炎。给予甲泼尼龙 20 mg,1 次/d,口服。病情稳定后激素逐渐减量,入院时甲泼尼龙剂量为 1 mg,1 次/d。

阵发性房颤。2020 年 5 月开始予盐酸胺碘酮片 0.2 g,1 次/d;1 周后改为盐酸胺碘酮片 0.1 g,1 次/d;2 周后改为盐酸胺碘酮片 0.05 g,4 次/周,盐酸胺碘酮片 0.1 g,3 次/周,直至 2021 年 3 月 18 日停用胺碘酮。

2020 年 4 月查胸部 CT 示右肺中叶陈旧钙化灶,右肺中叶内侧段、双下肺后基底段陈旧性纤维条索。

入院后辅助检查 患者入院后肺部 CT(2021-03-17):双肺弥漫性间质纤维化、间质性炎症病灶及实变影;双肺肺气肿;右肺中叶陈旧钙化灶(图 1)。肺功能检查提示通气功能正常,弥散功能轻度下降。

免疫及感染相关指标:中性粒细胞比率 0.746↑、红细胞沉降率 53 mm/h↑、CRP 2.05 mg/dl↑、免疫球蛋白 A 484.0 mg/dl↑、免疫球蛋白 E 126.0 IU/ml↑、免疫球蛋白轻链 kappa 399.0 mg/dl↑、免疫球蛋白轻链 lambda 266.0 mg/dl↑。类风湿 3 项、内毒素、降钙素原等指标均在正常范围内。结核菌素试验、结核感染 T 细胞检测、自身抗体 11 项、抗双链 DNA 抗体、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体均为阴性。

PET-CT 检查(2021-3-22):双肺多发斑片及网格样影,代谢增高,间质性肺炎可能性大;双侧锁骨下动脉代谢轻度增高。

诊断及治疗 患者高龄老年男性,呼吸系统临床表现轻微,仅偶有干咳及游泳时气短。肺部 CT 检查示双肺间质性炎症病灶。患者既往巨细胞动脉炎病史近 2 年,口服甲泼尼龙 1 mg,1 次/d。但巨细胞动脉炎较少累及呼吸系统,且 PET-CT 提示双侧锁骨下动脉代谢轻度增高,较前无明显变化。免疫全套检查未见明显异常,自身抗体谱阴性。考虑自身免疫疾病所致肺损害可能性较小。患者既往阵发性房颤病史,2020 年 5 月开始予胺碘酮治疗,胺碘酮累计总量约 21 g。遂停用胺碘酮并给予甲泼尼龙 20 mg,1 次/d,同时进行补钾、补钙、抑酸、保护胃黏膜等治疗。

2021-04-02 检验指标:中性粒细胞比率 0.766↑,CRP、血沉均在正常范围内。2021-04-08 复查肺部功能提示通气功能正常,弥散功能正常。2021-04-14 复查肺部 CT 提示双肺间质炎症病灶及实变影较前明显减轻(图 2)。考虑胺碘酮相关肺间质疾病可能性大。



图 1 胸部 CT 检查(2021-03-17)
Figure 1 Chest CT examination (2021-03-17)

收稿日期:2023-01-31;接受日期:2023-03-05
通信作者:高中宝,E-mail:gaozb301@163.com

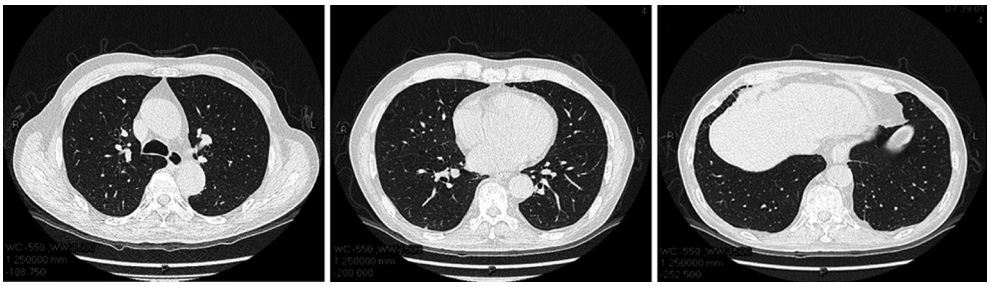


图2 胸部CT复查(2021-04-14)

Figure 2 Chest CT reexamination (2021-04-14)

随访 2023年3月随访,患者未再服用胺碘酮,口服甲泼尼龙2 mg,1次/d,无明显呼吸系统症状及体征,复查肺功能提示通气、弥散功能正常。复查肺部CT提示无明显肺间质炎症病灶。

2 讨 论

本文报道了高龄阵发性房颤患者发生胺碘酮相关间质性肺疾病1例,患者呼吸系统临床表现轻微,仅有干咳及游泳时气短。既往曾临床诊断为巨细胞动脉炎[2],但巨细胞动脉炎很少累及呼吸系统,且该患者停用胺碘酮、给予糖皮质激素治疗后,肺部功能及胸部影像学明显改善,考虑诊断胺碘酮相关肺间质疾病。

胺碘酮是应用最广泛的抗心律失常药物之一[3]。然而,胺碘酮相关副作用较多,特别是其产生的存在潜在致死风险的急性和慢性肺毒性受到广泛关注[3]。胺碘酮相关肺毒性以间质性肺疾病最为常见,同时也可导致机化性肺炎、急性呼吸窘迫综合征及弥漫性肺泡出血[3,4]。关于胺碘酮肺毒性的发生率,不同研究的结论也有所不同。有研究表明,胺碘酮肺毒性发生率为5%[3],Jackevicius等[5]研究表明,胺碘酮肺毒性发生率为1%~10%,服用胺碘酮的房颤患者比未服用者发生肺毒性的风险高50%。服用胺碘酮6~12个月的>60岁患者发生肺毒性的风险较高[3,4]。胺碘酮相关肺疾病的危险因素包括高龄、剂量>400 mg/d、累积剂量高、用药时间>2个月、存在基础肺疾病及胸部手术等[3]。胺碘酮相关肺间质疾病的诊断依据为明确的用药史,用药后影像学可见新发的磨玻璃或网格影,并排除其他原因所致的间质性肺疾病,且停用胺碘酮后临床症状及影像学改善。本例患者应用胺碘酮剂量小、累积剂量低、用药时间不长,但仍出现了胺碘酮所致的肺间质病变,临床上较为少见,提示高龄患者可能更容易出现胺碘酮相关肺间质疾病。因此,高龄患者应用胺碘酮时需重点关注其副作用,谨慎把握用药剂量并定期复查胸部影像学。

胺碘酮相关肺毒性以间质性肺炎最为常见,胺碘酮相关肺间质病变临床多表现为咳嗽、气短、呼吸困难等。查体可闻及双肺吸气相爆裂音(Velro啰音)。胸部CT表现为双肺片状浸润影、磨玻璃样变、弥漫索条及网格状改变[6]。本例患者应用胺碘酮后肺部影像学示双肺弥漫性间质纤维化、间质性炎症病灶及实变影,符合胺碘酮相关肺间质疾病的典型表现。对于胺碘酮相关肺疾病的治疗,首先应停用胺碘酮。除症状轻微、氧合正常的患者可予以观察,其他患者均建议给予糖皮质激素治疗。本例81岁老年男性患者接受小剂量皮质类固醇激素治疗20余天后,肺功能检查及胸部影像学均较前明显改善。

美国食品药品监督管理局收集了2004~2015年6 153 696份病例,发现二甲双胍可以降低胺碘酮相关甲亢及肺间质病变的风险[7]。美国一项真实世界研究收集了2009~2010年10 455例房颤/房扑患者的临床资料,发现在无充血性心力衰竭的患者中,与应用决奈达隆相比,应用胺碘酮患者发生心血管事件、卒中、充血性心力衰竭的风险更高[4]。另一项纳入了27 892例患者的研究发现,应用胺碘酮比决奈达隆导致肺间质疾病的风险高,而决奈达隆、索他洛尔和氟卡尼3种药物导致肺间质疾病的风险无明显差异[8]。因此,在发生肺毒性风险较大、但又需抗心律失常治疗的患者中,可考虑使用决奈达隆。

本例患者在胺碘酮累积剂量低、用药时间短的情况下,仍出现了胺碘酮所致的肺间质病变,临床中较为少见。提示我们高龄患者在应用胺碘酮治疗时应格外关注其副作用。对于胺碘酮相关肺间质疾病患者,应尽早停用胺碘酮并给予激素治疗。在需接受胺碘酮治疗、但发生肺毒性风险较大的患者中,可考虑给予决奈达隆抗心律失常治疗。

【参考文献】

[1] 王培, 冯学兵, 段兴旺, 等. 风湿性多肌痛和巨细胞动脉炎的诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(3): 256-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221020-00773.

[2] 中华医学会风湿病学分会. 巨细胞动脉炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(9): 566-567. DOI: 10.3760/j:issn:1007-7480.2004.09.021.

[3] Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, *et al*. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity[J]. Drug Saf, 2010, 33(7): 539-558. DOI: 10.2165/11532320-000000000-00000.

[4] Gao S, Dai W, Zhang L, *et al*. Risk of cardiovascular events, stroke, congestive heart failure, interstitial lung disease, and acute liver injury: dronedarone *versus* amiodarone and other antiarrhythmics[J]. J Atr Fibrillation, 2013, 6(4): 890. DOI: 10.4022/jafib.890.

[5] Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, *et al*. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(5): 705-710. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.024.

[6] Shi JH, Liu HR, Zhu YJ, *et al*. Clinicopathologic manifestation of amiodarone-induced lung injury[J]. Chin J Pathol, 2006, 35(7): 394-397.

[7] Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, *et al*. Inverse association between metformin and amiodarone-associated extracardiac adverse events[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(3): 302-309. DOI: 10.7150/ijms.39342.

[8] Tave A, Goehring E, Desai V, *et al*. Risk of interstitial lung disease in patients treated for atrial fibrillation with dronedarone *versus* other antiarrhythmics[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2021, 30(10): 1353-1359. DOI: 10.1002/pds.5233.

(编辑:和雨璇)