

·病例报告·

甲巯咪唑致粒细胞缺乏症 2 例

苑丽丽 张阳 樊琳琳 黄承明 谭建

【关键词】 甲巯咪唑；抗甲状腺药；粒细胞缺乏症

甲状腺功能亢进症（以下简称甲亢）最常见的病因是 Graves 病（以下简称 GD）。针对甲亢有 3 种疗法，即抗甲状腺药物（antithyroid drugs, ATD）治疗、放射性 ^{131}I 治疗和手术治疗。药物治疗是甲亢的一线治疗方案，比较常用的药物有甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶，但不良反应也较常见，如皮疹、肝功能损伤、WBC 降低等，严重者会导致粒细胞缺乏。

1 患者资料

病例 1：女性，54 岁，甲亢病史 12 年，确诊后口服甲巯咪唑，规律服用 2 年后停药，于 2011 年 12 月 8 日入天津医科大学总医院治疗，入院前 2 个月出现甲亢高代谢症状，甲状腺功能检查发现，游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT_3 ）为 16.04 pmol/L（参考值为 3.5~6.5 pmol/L），游离甲状腺素（free thyroxine, FT_4 ）为 53.79 pmol/L（参考值为 11.5~23.5 pmol/L），TSH < 0.001 $\mu\text{IU/ml}$ （参考值为 0.3~5.0 $\mu\text{IU/ml}$ ），诊断为甲亢复发。给予口服甲巯咪唑，30 mg/d，服用 14 d 后，口服剂量改为 20 mg/d，累计服药 28 d 后（入院前 5 d）出现发热、咽疼等症状，体温达 42 $^{\circ}\text{C}$ ；血常规检查发现 WBC 为 1.41×10^9 个/L（参考值为 4.0~10.0 个/L），中性粒细胞计数为 0.04×10^9 个/L（参考值为 2~7 个/L）；促甲状腺素受体抗体 > 40 IU/L（参考值为 0~1.5 IU/L），甲状腺球蛋白抗体为 226 IU/ml（参考值为 0~40 IU/ml），甲状腺过氧化物酶抗体为 39.10 IU/ml（参考值为 0~12 IU/ml）；甲状腺 B 超显示双叶甲状腺轻度弥漫性肿大，右叶甲状腺单发小结节；诊断为粒细胞缺乏症，院外给予复方碘溶液、利可君等对症治疗。入院后联合使用粒细胞集落刺激因子、复方碘溶液（0.2 ml/次，每日 3 次）、泼尼松及氨苄青霉素治疗，其中入院当天即给予皮下注射 1 支（75 μg /支）粒细胞集落刺激因子，第 2 天复查 WBC 为 2.05×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 0.79×10^9 个/L，遂再次给予皮下注射 1 支粒细胞集落刺激因子，复查 WBC 为 4.04×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 1.12×10^9 个/L。期间停用复方碘溶液后，用美国 GE Discovery VH 型 SPECT 扫描仪扫描甲状腺，结果显示双叶甲

状腺肿大伴摄取能力增强，24 h 摄碘率为 77.4%（参考值为 18%~54%），于 12 月 16 日给予 ^{131}I 治疗。1 周后病情稳定，出院。服 ^{131}I 后 3 个月复查甲状腺功能示， FT_3 为 3.26 pmol/L， FT_4 为 9.42 pmol/L，TSH 为 0.14 $\mu\text{IU/ml}$ ，WBC 为 4.89×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 2.7×10^9 个/L，患者甲亢得到了有效的治疗。

病例 2：女性，42 岁，甲亢病史 13 年，口服甲巯咪唑后甲亢反复发作，于 2011 年 12 月 21 日入天津医科大学总医院治疗。曾于 2011 年 8 月服 ^{131}I 148 MBq，服 ^{131}I 后 3 个月查甲状腺功能发现， FT_3 为 10.86 pmol/L， FT_4 为 41.40 pmol/L，TSH 为 0.007 $\mu\text{IU/ml}$ 。给予口服甲巯咪唑，10 mg/d，1 个月后（入院前 3 d）出现发热、咽疼，体温为 39.4 $^{\circ}\text{C}$ ；血常规检查发现 WBC 为 0.42×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 0.01×10^9 个/L。促甲状腺素受体抗体为 19.86 IU/L，甲状腺球蛋白抗体为 61.5 IU/ml，甲状腺过氧化物酶抗体 > 1000 IU/ml；甲状腺 B 超显示双叶甲状腺肿大；诊断为粒细胞缺乏症。12 月 19 日首次给予患者皮下注射 1 支（75 μg /支）粒细胞集落刺激因子后，患者体温持续升至 41 $^{\circ}\text{C}$ ，考虑患者病情未见明显改善，于 12 月 20 日再次给予患者皮下注射粒细胞集落刺激因子 150 μg 。入院当天查 WBC 为 0.26×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 0.01×10^9 个/L，继续给予粒细胞集落刺激因子 150 $\mu\text{g}/\text{d}$ 联合复方碘溶液（0.2 ml/次，每日 3 次）、泼尼松、头孢克肟等治疗，第 2 天复查 WBC 为 0.47×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 0.01×10^9 个/L，中性粒细胞计数无变化，因此于当天加量粒细胞集落刺激因子至 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，连用 2 d 后复查 WBC 为 8.34×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 4.0×10^9 个/L，遂减量至 150 $\mu\text{g}/\text{d}$ 维持，服用 2 d 后复查 WBC 为 60.4×10^9 个/L，中性粒细胞分类计数占 92%，未检测到具体数值，即停用粒细胞集落刺激因子。其中粒细胞集落刺激因子使用剂量为 13 支（75 μg /支）。于入院第 9 天复查游离甲状腺功能，结果发现， FT_3 为 1.48 pmol/L， FT_4 为 9.34 pmol/L，TSH 为 0.041 $\mu\text{IU/ml}$ ，未给予 ^{131}I 治疗。1 d 后病情稳定，出院。该患者出院 2 个月后复查甲状腺功能， FT_3 为 6.5 pmol/L， FT_4 为 19.76 pmol/L，TSH 为 0.038 $\mu\text{IU/ml}$ ，WBC 为 6.7×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 4.6×10^9 个/L，未予特殊治疗；出院半年后复查甲状腺功能， FT_3 为 5.35 pmol/L， FT_4 为 20.12 pmol/L，TSH 为 0.12 $\mu\text{IU/ml}$ ，WBC 为 8.4×10^9 个/L，中性粒细胞计数为 5.37×10^9 个/L，亦未特殊治疗。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.016

作者单位：272000，山东省济宁市第一人民医院核医学科（苑丽丽，黄承明），神经外科（张阳），内分泌科（樊琳琳）；300052，天津医科大学总医院核医学科（谭建）

通信作者：谭建 (Email: tanpost@163.com)

2 讨论

中性粒细胞缺乏症(以下简称粒细胞缺乏症)是指外周血中中性粒细胞计数低于 $0.5 \times 10^9/L$, 是 ATD 严重的并发症。据统计, 该症状由丙硫氧嘧啶所致者占 0.55%, 由甲硫咪唑所致者占 0.31%^[1]。

ATD 所致粒细胞缺乏症的发生机制现在仍不清楚, 目前有一些假说: ①免疫反应, 有报道称在粒细胞缺乏的患者中发现了抗白细胞和抗粒细胞抗体^[2]。②药物毒性反应, 与药物剂量有关; 有研究表明粒细胞缺乏的发生率与甲硫咪唑的起始剂量有关: 起始剂量为 30 mg/d, 粒细胞缺乏的发生率为 4.54%; 起始剂量为 20 mg/d 时, 其发生率为 4.11%; 起始剂量为 15 mg/d 时, 其发生率为 0.36%, 高剂量增加了粒细胞缺乏症的发生风险^[3]。③遗传易感性^[4]。

ATD 所致粒细胞缺乏可发生在服药的任何时间, 有报道称最早发生在开始治疗后的 10 d 左右, 最常发生在药物治疗后的前 3 个月内, 但也会在重复治疗中出现。本研究中 2 例患者的甲亢病史较长, 均在重复口服甲硫咪唑后出现粒细胞缺乏, 这些都提示, 在开始药物治疗甲亢后, 随时监测血常规计数尤其是中性粒细胞计数很有必要。ATD 所致粒细胞缺乏的发生, 与年龄之间的关系不确定, 有文献报道年龄超过 40 岁似乎更易感^[5], 本研究中 2 例患者的年龄都超过了 40 岁, 但也有研究认为其没有相关性^[6]。

发热和咽疼是粒细胞缺乏症的常见症状。当血清中中性粒细胞计数 $< 0.1 \times 10^9$ 个/L 时, 患者极易发生感染和致死性的并发症。本研究中 2 例患者均因发现及时, 处理得当, 未出现严重并发症。在 ATD 开始治疗时, 告知患者如出现高热、咽疼、淋巴结肿大等时, 应及时就医, 警惕粒细胞缺乏症的出现, 这在一定程度上能减少粒细胞缺乏症的病死率。实际上, 美国甲状腺协会和临床内分泌医师协会在 2011 年的甲亢诊治指南中也特别强调了出现这些前驱症状必须停用 ATD、查血象变化, 给予积极治疗^[7]。

粒细胞集落刺激因子的使用能显著缩短粒细胞恢复正常的时间。大多数报道称粒细胞恢复正常大概需要 7~14 d。Andrés 等^[8]回顾性研究了 20 例 ATD 导致的粒细胞缺乏患者, 平均中性粒细胞计数为 $(0.07 \pm 0.10) \times 10^9$ 个/L, 在应用粒细胞集落刺激因子后, 中性粒细胞计数恢复正常的平均时间由 (11.6 ± 5.0) d 减少到 (6.8 ± 4.0) d。本研究中这两名患者临床特点类似, 但粒细胞集落刺激因子的使用剂量相差很大。第 1 例患者共使用了 2 支(75 μ g/支), 而第 2 例共使用了 13 支(75 μ g/支)。所以对于重度粒细胞缺乏的病例, 增大粒细胞集落刺激因子剂量是有效的。虽然重度粒细胞

缺乏是预后不良的标志之一, 但通过使用粒细胞集落刺激因子积极治疗, 可使病死率降低到 5%左右^[9]。这可能与以下 2 个因素有关: ①骨髓受抑制的程度; ②患者对粒细胞集落刺激因子的敏感程度不同。在积极提升 WBC、抗炎情况下进行骨髓穿刺, 一方面可明确是否合并其他血液系统疾病致粒细胞数目的恢复延缓, 另一方面对于指导治疗有一定意义。Tamai 等^[10]将 12 例 ATD 导致的粒细胞缺乏的患者按照骨髓穿刺中粒细胞系与红细胞系的比例分为 2 组, 第 1 组为粒细胞系:红细胞系 < 0.5 , 第 2 组为粒细胞系:红细胞系 ≥ 0.5 , 结果发现粒细胞系与红细胞系的比例与外周血的粒细胞数目直接相关; 第 1 组的患者外周血粒细胞数目 $< 0.1 \times 10^9$ 个/L, 应用粒细胞集落刺激因子治疗后粒细胞的恢复时间较第 2 组患者显著延长。如果骨髓干细胞显著减少, 意味着中性粒细胞的恢复时间将延长, 而且对粒细胞集落刺激因子反应不佳^[11]。如何正确使用粒细胞集落刺激因子、它的初始剂量是多少、应用多长时间合适等问题, 目前只能靠每 24 h 监测血常规来调整剂量。

在用粒细胞集落刺激因子治疗粒细胞缺乏症的同时, 积极控制甲亢病情也很重要, 以免这类患者因感染诱发甲状腺危象。本研究中 2 例患者的治疗中都给予了复方碘溶液, 其通过抑制甲状腺激素的释放在快速降低甲状腺激素水平上有重要意义。待粒细胞恢复正常后, 不应再使用 ATD (包括更换成丙基硫氧嘧啶), 因为药物之间有交叉反应。放射性 ¹³¹I 治疗是这类甲亢患者后续治疗的最佳选择。因此, 对于甲亢合并粒细胞缺乏症使用复方碘溶液的患者, 当甲状腺激素控制到适当水平后, 及时观测甲状腺摄 ¹³¹I 率, 在可能情况下尽早给予 ¹³¹I 治疗, 会取得良好的治疗效果。含碘药物包括复方碘溶液对于甲状腺摄碘率的测定有较大影响, 会降低摄碘率, 一般停用含碘药物 2~4 周后方可进行 ¹³¹I 治疗, 并且存在个体差异性, 因此过去认为使用复方碘溶液后, 短期内不能接受 ¹³¹I 治疗的观念有待商榷。

参 考 文 献

- [1] Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis[J]. J Chin Med Assoc, 2009, 72(8): 438-441.
- [2] Finucane FM, O'Connell J, Kinsley BT. Propylthiouracil induced C-ANCA positive agranulocytosis complicating Graves' thyrotoxicosis in pregnancy[J]. Ir J Med Sci, 2008, 177(1): 69-71.
- [3] Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease[J]. Endocr J, 2007, 54(1): 39-43.

(下转封三)

有重要参考价值。磁共振波谱成像可在有信号异常的病变区及无信号异常的脑区(包括脑室系统)均检测到具有一定特征的乳酸峰^[12]。本例患者 MRI 示双侧枕叶、顶叶见对称性大片状长 T1、长 T2 异常信号,同时累及灰白质,与脑血管闭塞梗死灶分布明显不同。

线粒体脑肌病的 MRI 表现尽管有一定的特征,但尚缺乏特异性,其神经影像学的表现与脑血管病、脑炎、肝苍白球变性、中毒性脑病、脑内肿瘤等较为相似,易被误诊,诊断与鉴别诊断需密切结合临床、影像学特征、实验室检查及肌肉活检结果。影像学诊断可通过以下 3 点进行鉴别:①病灶范围弥散,不呈血管性分布,具有一定对称性;②病灶强化不明显;③病灶水肿带小、沟回清晰(脑萎缩)、占位效应相对较轻。

MELAS 型线粒体脑肌病在 CT 表现上缺乏特异性,本例患者双侧基底节区灰质核团及双侧大脑半球皮层下弓状纤维对称性钙化,征象较特异,起到了很好的鉴别诊断作用。MRI 诊断线粒体脑肌病有重要临床价值。MELAS 型线粒体脑肌病目前仍没有有效根治的方法,但通过早期诊断和积极治疗,可改善 MELAS 型线粒体脑肌病患者的预后,对临床上怀疑线粒体脑肌病的患者,应积极行肌肉活检病理学检查,这对疾病的早期诊断、早期治疗、预后改善具有重要价值。

参 考 文 献

[1] Chaturvedi S, Bala K, Thakur R, et al. Mitochondrial encephalomyopathies: advances in understanding[J]. Med Sci Monit, 2005, 11

(7): RA238-246.

[2] 郭玉璞.线粒体脑肌病[J].中华神经科杂志,1997,30(5): 301-305.
[3] Cohen BH, Gold DR. Mitochondrial cytopathy in adults: what we know so far[J]. Cleve Clin J Med, 2001, 68(7): 625-626, 629-642.
[4] Shoffner JM. Mitochondrial myopathy diagnosis[J]. Neurol Clin, 2000, 18(1): 105-123.
[5] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome[J]. Ann Neurol, 1984, 16(4): 481-488.
[6] 陈清棠,李晓东.原发性线粒体肌病和脑肌病[J].临床神经病学杂志,2003,16(4): 249-250.
[7] 吕海东,李建章,张三军,等. MELAS 型线粒体脑肌病的临床、影像学 and 肌肉病理分析[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(3): 1-3.
[8] 陈惠玲,袁哲星,石静萍,等.多种影像技术对 MELAS 型线粒体脑肌病的诊断价值(附 14 例报告)[J].南京医科大学学报:自然科学版,2008,28(11): 1494-1497.
[9] 邢海芳,戴建平,高培毅,等.成人线粒体脑肌病的临床与影像学表现特征分析[J].中华放射学杂志,2005,39(6): 630-633.
[10] 郭玉璞,郭重,陈琳,等. MELAS 型线粒体脑肌病的临床病理和基因研究[J].中华神经科杂志,1996,29(5): 266-270.
[11] 陈莉,卢德宏,徐庆中.线粒体脑肌病的神经病理学[J].卒中与神经疾病,1998,5(3): 173-176.
[12] 杨波,黎桂平,刘梦雨,等.线粒体脑肌的 MRI 表现特征及其诊断价值[J].放射学实践,2008,23(4): 368-372.

(收稿日期: 2014-02-11)



(上接第 348 页)

[4] Tamai H, Sudo T, Kimura A, et al. Association between the DRB1*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(5): 490-494.
[5] Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose[J]. Ann Intern Med, 1983, 98(1): 26-29.
[6] Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, et al. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen[J]. Am J Med Sci, 1989, 297(4): 216-219.
[7] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocri-

nologists[J]. Endocr Pract, 2011, 17(3): 456-520.

[8] Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis[J]. QJM, 2001, 94(8): 423-428.
[9] Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2007, 6(3): 323-335.
[10] Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(5): 1356-1360.
[11] 徐丹,李路,袁凤易.抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症 46 例临床分析[J].实用临床医学,2007,8(8): 22-24.

(收稿日期: 2014-06-04)