



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.020

## · 病例报告 ·

## 抗甲状腺功能亢进药物致粒细胞缺乏症一例

杨哲普 杨雁 何文涛

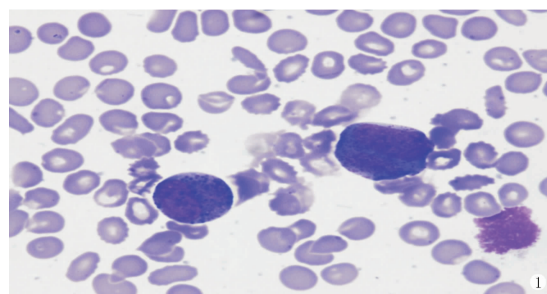
[关键词] 粒细胞缺乏症; 抗甲状腺功能亢进药物; 易感基因

[中图分类号] R58

[文献标识码] B

患者,女,53岁,因“怕热、多汗、消瘦1月,发热1天”于2018年6月入院。患者入院前1个月无明显诱因开始出现怕热、多汗、消瘦,伴多食、心悸,无多尿、多饮,无发热、胸闷、气促,于当地医院查游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺素( $FT_4$ )增高,促甲状腺激素(TSH)降低,促甲状腺素受体抗体(TRAb)增高,诊断为甲状腺功能亢进症(简称甲亢),服用抗甲状腺功能亢进药物(ATDs)甲疏咪唑(10 mg 每天3次)2周后,患者出现全身皮疹,伴瘙痒,遂于当地医院行抗过敏治疗,并继续服用甲疏咪唑(10 mg 每天3次)。1天前患者出现高热,体温最高达 $40^{\circ}\text{C}$ ,伴乏力、咽痛,无咳嗽、腹痛、腹泻,于当地医院查甲状腺功能示:TSH $<0.02\text{ }\mu\text{IU/ml}$ ( $0.27\sim4.20\text{ }\mu\text{IU/ml}$ ,括号内为正常参考值范围,以下相同), $FT_4\ 1.06\text{ ng/dl}$ ( $0.50\sim0.90\text{ ng/dl}$ ), $FT_3\ 2.82\text{ pg/ml}$ ( $1.80\sim2.50\text{ pg/ml}$ ),TRAb $8.90\text{ IU/L}$ ( $<1.75\text{ IU/L}$ )。查血常规示:WBC计数 $1.03\times10^9/\text{L}$ ( $3.50\sim9.50\times10^9/\text{L}$ ),中性粒细胞计数 $0.21\times10^9/\text{L}$ ( $1.80\sim6.30\times10^9/\text{L}$ )。由于患者病情较重,遂转至华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科进一步诊治。入院体格检查:T $39.6^{\circ}\text{C}$ ,P $116\text{ 次/分}$ ,R $20\text{ 次/分}$ ,Bp $127/85\text{ mmHg}$ ,神志清楚,精神萎靡,体型消瘦、甲亢面容、皮肤潮湿多汗,皮肤黏膜无出血点,右侧扁桃腺II°肿大,未见脓苔,甲状腺I°肿大,质软,无压痛,未触及结节,甲状腺区未及血管杂音及震颤,心、肺、腹检查无异常,双下肢无水肿,神经系统检查未见阳性体征。辅助检查:血常规:WBC计数 $0.36\times10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞计数为0,淋巴细胞计数 $0.31\times10^9/\text{L}$ ( $1.10\sim3.20\times10^9/\text{L}$ );骨髓穿刺细胞学检查结果示:三系增生重度减低骨髓象(图1);降钙素原 $1.81\text{ ng/ml}$ ( $<0.046\text{ ng/ml}$ ),超敏C反应蛋白 $151.5\text{ mg/L}$ ( $<10\text{ mg/L}$ ),提示存在感染和炎症可能;HBV、梅毒、HCV、HIV抗体均阴性;血培养+药物敏感性试验(需氧菌+厌氧菌)、尿培养+药敏试验(细菌+真菌)提示无菌生长;咽拭子:革兰阴性杆菌阳性。免疫相关指标未见明显异常。心脏超声、肝胆脾胰超声及肺部CT平扫检查均未见异常;甲状腺超声检查示:甲状腺实质回声不均,血流较丰富,双侧颈部淋巴结增多(部分肿大,右侧显著)。甲状腺核素扫描结果示:甲状腺双叶肿大,摄碘功能增强。甲状腺摄碘测定结果示:2h摄碘率 $39.1\%$ ,24h摄碘率 $52.4\%$ ,提示摄碘率

增高。基因测序检测结果显示,患者携带HLA-B\*38:02易感基因。入院诊断:1.粒细胞缺乏症;2.甲亢 Graves病(GD)。患者停用ATDs,严密消毒隔离、预防感染,静脉滴注抗生素抗感染治疗(入院第1~17天静脉滴注美罗培南 $0.5\text{ g}$ 每8h1次,入院第1~10天替考拉宁 $200\text{ mg}$ 每天1次静脉滴注,入院第8~16天伏立康唑 $200\text{ mg}$ 每天2次静脉滴注,入院第18天至出院注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 $2\text{ g}$ 每12h1次静脉滴注);皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF,入院第1~5天 $300\text{ }\mu\text{g}$ 每天1次皮下注射,入院第6~11天 $300\text{ }\mu\text{g}$ 每天2次皮下注射,入院第12天至出院 $300\text{ }\mu\text{g}$ 每2天1次皮下注射);同时予以营养支持、加强口腔、皮肤护理等对症支持治疗。患者中性粒细胞计数于第9天开始回升,第14天体温明显下降,入院第21天复查WBC计数 $3.27\times10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞计数 $1.09\times10^9/\text{L}$ ,体温恢复至正常,遂行同位素碘 $^{131}\text{I}$ 放射治疗,入院第22天患者病情好转,体温正常,要求出院,嘱其院外继续升白细胞治疗,定期随访。出院后患者于当地医院复查甲状腺功能和血常规均正常。

图1 患者骨髓细胞学穿刺检查结果(瑞氏染色,  $\times 100$ )

## 讨论

甲亢是指甲状腺腺体本身产生甲状腺激素过多而产生的甲状腺毒症,发病率高达 $1\%$ ,ATDs、同位素碘 $^{131}\text{I}$ 放射治疗和手术治疗是其较常见的治疗方法。ATDs是治疗甲亢的基础,其不良反应多表现为皮疹、皮肤瘙痒,其他少见表现包括粒细胞缺乏症、中毒性肝病、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性的小血管炎、关节病、狼疮综合征等<sup>[1-2]</sup>。虽然ATDs致粒细胞缺乏症(TIA)少见,但一旦发生,严重者可危及生命<sup>[3]</sup>。其发生机制与细胞直接毒性及间接免疫介导的细胞毒性有关,高热和咽痛是最常见的临床症状。该病一旦确诊,应立即停用ATDs,使用广谱抗生素抗感染、G-CSF升白细胞治疗,待病情稳定后行同

作者单位:430050 武汉,武汉泰康同济(武汉)医院内分泌科(杨哲普);华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科(杨雁、何文涛)

通讯作者:何文涛, E-mail: wedow@163.com

位素碘 131 放射治疗或手术治疗甲亢。

成人外周血中性粒细胞绝对数  $< 2.0 \times 10^9/L$  为中性粒细胞减少,中性粒细胞绝对数  $< 0.5 \times 10^9/L$  为粒细胞缺乏症<sup>[4]</sup>。TIA 是甲亢治疗过程中的严重并发症,发病率为 0.2% ~ 0.5%,多发生于青中年,女性多于男性,典型表现为发热、咽痛,感染部位常为口腔、胃肠道、皮肤及会阴、呼吸道等,重度感染者可危及生命。TIA 的发病机制目前尚不明确,可能与以下原因有关:(1) ATDs 可通过提高细胞色素还原酶(P450)及髓过氧化物酶(MPO)的氧化活性,产生大量氧自由基,直接或通过释放大炎症因子间接促进粒细胞凋亡;(2) 药物作为半抗原刺激中性粒细胞,胞浆中的  $\alpha$ -颗粒释放特定抗原,刺激机体产生大量 ANCA,诱导细胞凋亡,同时 ANCA 直接作用于骨髓祖细胞,激活补体系统,导致粒细胞合成障碍<sup>[5-6]</sup>。文献报道,TIA 常出现在治疗初期 3 个月内,发病时间长短与疾病的病理机制密切相关,免疫反应能更迅速地破坏中性粒细胞<sup>[7]</sup>。本例患者服用 ATDs 后 1 个月出现 TIA,可能与免疫反应破坏中性粒细胞有关。

粒细胞缺乏症一旦确诊,应立即停用 ATDs,严格隔离治疗,加强高危部位护理,预防继发感染。粒细胞缺乏症患者并发感染时具有发展迅速、病情危重等特点。当患者体温超过 38.5℃ 时,应积极寻找血、尿、咽部病原微生物感染证据,遵循“广谱、高效、足量”的原则,使用覆盖球菌、杆菌和各类耐药菌等抗生素,待病情好转后适时降阶梯巩固治疗。经验性抗感染治疗 5 天后,在持续发热的粒细胞缺乏症患者中经验性使用抗真菌药物已成共识。G-CSF 能特异性作用于造血祖细胞,诱导其分化成熟,同时增强中性粒细胞的作用,推荐常规使用剂量为 2 ~ 5  $\mu g/kg$ ,若疗效不佳可考虑增加剂量至 10  $\mu g/kg$ <sup>[8]</sup>。骨髓穿刺检查有助于治疗方案的选择和指导预后,若结果显示为粒细胞成熟障碍则恢复时间短,预后较好;若为粒细胞生成障碍则恢复时间长,对 G-CSF 治疗的反应较差,预后较差<sup>[9-10]</sup>。本例患者入院时中性粒细胞计数为 0,骨髓穿刺检查结果提示三系重度减低骨髓象,经联合使用抗生素、G-CSF 300  $\mu g$  每日 1 次皮下注射连续 5 天后,患者中性粒细胞计数无明显升高 $[(0 \sim 0.01) \times 10^9/L]$ ,考虑患者病情较重,G-CSF 加量至 300  $\mu g$  每天 2 次连续 6 天后,患者中性粒细胞计数上升至  $2.25 \times 10^9/L$ 。经基因测序发现,患者为易感基因 HLA-B \* 38:02 携带者,考虑该基因阳性患者常存在交叉过敏现象,改为口服另一种 ATDs 存在一定风险,故待病情平稳后行同位素碘 131 放射治疗。

在人类基因组中,人类白细胞抗原(HLA)基因型多态性在人类免疫系统中发挥重要作用,多项研究证明易感基因与 TIA 有关<sup>[11-15]</sup>。Chen 等<sup>[11]</sup>在中国台湾人群中发现 HLA-B \* 38:02 和 HLA-DRB1 \* 08:03 为 TIA 易感基因。59.52% 的粒细胞缺乏症患者携带 HLA-B \* 38:02 易感基因;52.38% 的粒细胞缺乏症患者携带 HLA-DRB1 \* 08:03 易感基因。Cheung 等<sup>[12]</sup>在中国香港人群中发现 HLA-B \* 38:02:01 与卡咪唑(CMZ)/甲基咪唑(MMI)引起的粒细胞缺乏症相关,但与丙硫氧嘧啶(PTU)无关。HLA-B \* 38:02:01 是 CMZ/MMI 导致粒细胞缺乏症的易感基因。在瑞典,Hallberg 等<sup>[13]</sup>研究发现 HLA-B \* 27:05 和位于 6 号染色体上单核苷酸多态性变异(rs652888、rs199564443、rs1071816)与欧洲白种人 TIA 的发生有关。He 等<sup>[14]</sup>通过对我

国北方地区的 29 例 TIA 患者和 140 例 GD 患者进行研究证实 HLA-B \* 27:05、HLA-B \* 38:02、HLA-DRB1 \* 08 \* 03 与 TIA 有关。其中所有携带 HLAB \* 27:05 等位基因的受试者均为粒细胞缺乏症患者。携带 HLA-B \* 38:02 的患者病情更重,提示易感基因检测有助于预测 TIA 的严重程度。最近一项纳入 142 例 TIA 患者、1 529 例 ATDs 耐受患者和 5 945 例健康对照者的 Meta 分析结果显示,HLA-B \* 27:05 ( $OR = 10.90, 95\% CI 0.75 \sim 159.99$ ),HLA-B \* 38:02 ( $OR = 19.85, 95\% CI 7.94 \sim 49.58$ ) 和 HLA-DRB1 \* 08:03 ( $OR = 5.29, 95\% CI 3.44 \sim 8.14$ ) 与 TIA 有关。校正 PTU 的影响后发现,HLA-B \* 27:05 和 HLA-B \* 38:02 导致 TIA 风险增加(分别为  $OR = 20.61, 95\% CI 5.21 \sim 81.58$ ;  $OR = 40.59, 95\% CI 13.24 \sim 124.47$ )<sup>[15]</sup>。亚洲人群中,8.4% 的 GD 患者携带 HLA-DRB1 \* 08:03,3.3% 的 GD 患者携带 HLA-B \* 38:02;普通人群中,8.6% 携带 HLA-DRB1 \* 08:03,3.3% 携带 HLA-B \* 38:02<sup>[16]</sup>。HLA-B \* 38:02 和 HLA-DRB1 \* 08:03 在亚洲人中较常见(等位基因频率为 3.6% 和 4.8%),但在白人中很少见(等位基因频率 0.2% 和 0.4%)。HLA-B \* 27:05 在汉族人群中少见(等位基因频率为 0.5%),但在欧洲人群中较常见(等位基因频率为 7.8%)<sup>[17]</sup>。我国不同地区 HLA 等位基因频率同样存在差异性:HLA-B \* 27:05 的等位基因频率在香港地区为 0,在台湾地区(0.1% ~ 0.3%)极少见,但在江苏(1.2%)和云南汉族人群(1.5%)中相对常见;而我国南部地区 HLA-B \* 38:02 等位基因频率为 4% ~ 7%,在北部地区其频率为 1.9% ~ 2.7%<sup>[18]</sup>。

本例患者完善 HLA-B \* 38:02 和 HLA-DRB1 \* 08:03 基因学检测,证实为 HLA-B \* 38:02 易感基因携带者。Simmonds 等<sup>[19]</sup>发现 HLA-C \* 07 和 HLA-8 \* 08 与 GD 有关,但 HLA-B \* 38:02 与 GD 的关系尚无文献报道。PTU 和 CMZ/MMI 诱导粒细胞缺乏症的易感基因不同,因此,PTU 可作为 CMZ/MMI 诱导粒细胞缺乏症的 GD 患者的替代治疗<sup>[20]</sup>。但由于 ATDs 之间存在交叉过敏现象,且目前缺乏 TIA 患者服用 PTU 治疗 GD 的临床数据,结合本例患者意愿,最终选择同位素碘 131 放射治疗。

综上所述,TIA 虽发生率较低,但致死率较高。目前易感基因检测处于临床研究阶段,普遍进行基因学检测是否具有良好的卫生-经济学效应有待进一步探讨,但临床上 HLA-B \* 38:02 等相关易感基因检测对于鉴别 ATDs 导致的粒细胞缺乏症及其临床预后判断有一定意义。

## 参 考 文 献

- [1] Spaulding SW. Does Meta-Analysis Prove Which Factors Predict Relapse After Antithyroid Drugs Are Discontinued? [J]. Clin Thyroidol, 2017, 29(1): 5-7.
- [2] 贾晨雨,郭丹,林震宇,等. 甲状腺功能亢进性肝损害与甲疏咪唑继发性肝损害的临床比较研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 23-26.
- [3] Chang Y, Tseng C, Yuan K, et al. Severe Gingival Ulceration and Necrosis Caused by an Antithyroid Drug: One Case Report and Proposed Clinical Approach [J]. Clin Adv Periodontics, 2017, 8(1): 11-16.
- [4] 王永辉,杨倩,查兵兵. Graves 病合并粒细胞减少症的临床诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1): 66-68.
- [5] Andres E, Weitten T, Mourrot-Cottet R, et al. Antithyroid agents related agranulocytosis: literature review [J]. La Revue de medecine interne, 2016, 37(8): 544-550.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.021

· 继续教育园地 ·

# 芦可替尼治疗移植物抗宿主病的研究进展

张会 申徐良 苏飞跃

**【摘要】** 移植物抗宿主病(GVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)最常见的并发症,分为急性 GVHD(aGVHD)和慢性 GVHD(cGVHD)两种类型,会导致移植后患者的死亡率显著增加。糖皮质激素甲泼尼龙或泼尼松联合钙调磷酸酶抑制剂是 aGVHD 的首选初治方案,环孢素联合泼尼松是治疗 cGVHD 的标准方案,然而该方案并不是对全部患者均有效,且不良反应较多,包括骨质疏松、感染等,需要新的治疗方案来改善此种现状。近期研究发现 Janus 激酶(JAK)1/2 抑制剂芦可替尼治疗 GVHD 取得较好的效果。本文将从芦可替尼的作用机制及相关临床研究方面逐一阐述,以期提高 allo-HSCT 患者的生活质量。

**【关键词】** 移植物抗宿主病; 造血干细胞移植; Janus 激酶; 芦可替尼

**【中图分类号】** R55 **【文献标识码】** A

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是一种免疫治疗方法,为恶性血液病患者提供唯一可能的治愈方案,包括白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤和骨髓瘤<sup>[1]</sup>,也可用于治疗非恶性血液病和遗传性代谢紊乱疾病<sup>[2]</sup>。移植物抗宿主病(GVHD)发生的病理生理学标志是针对受体抗原的同种异体供体 T 细胞应答,当供体 T 细胞识别受体抗原呈递细胞上的同种抗原

时,出现急性 GVHD(aGVHD)。这种相互作用导致 T 细胞活化和炎性细胞因子的分泌,从而触发级联反应,最终导致组织损伤和器官衰竭<sup>[3]</sup>。慢性 GVHD(cGVHD)的表现与自身免疫性疾病相似。炎症、细胞免疫、体液免疫和纤维化与 cGVHD 的发病机制有关。尽管 allo-HSCT 方法有很大的进步,包括预防性免疫抑制治疗,如钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)、甲氨蝶呤(MTX)、霉酚酸酯(MMF)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或移植后环磷酰胺(PTCy),但约 50% 的 allo-HSCT 受者会发生 GVHD<sup>[4]</sup>。一线全身治疗由高剂量的皮质类固醇组成。不幸的是,超过 50% 的患者无法完全缓解,因此需要二线治疗<sup>[5]</sup>。

作者单位:046000 山西长治,长治医学院(张会,苏飞跃);长治医学院附属和平医院血液科(申徐良)

通讯作者:申徐良, E-mail:shenxlcyp@sohu.com

- [6] 吴庆强,邹彩艳,杨园园,等. 咖啡酸片治疗 Graves 病患者抗甲状腺药物所致粒细胞减少症的疗效观察[J]. 临床内科杂志,2012,29(5):352.
- [7] Vicente N, Cardoso L, Barros L, et al. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management[J]. Drugs R D, 2017,17(1):91-96.
- [8] Kyritsi EM, Yiakoumis X, Pangalis GA, et al. High-frequency of thyroid disorders in patients presenting with neutropenia to an outpatient hematology clinic STROBE—compliant article [J]. Medicine (Baltimore), 2015,94(23):e886.
- [9] Yang J, Zhong J, Xiao XH, et al. The relationship between bone marrow characteristics and the clinical prognosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis[J]. Endocr J, 2013,60(2):185-189.
- [10] Willfort A, Lorber C, Kapiotis S, et al. Treatment of drug-induced agranulocytosis with recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF)[J]. Ann Hematol, 1993,66(5):241-244.
- [11] Chen PL, Shih SR, Wang PW, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study[J]. Nat Commun, 2015,6:7633.
- [12] Cheung CL, Sing CW, Tang CS, et al. HLA-B\*38:02:01 predicts carbimazole/methimazole-induced agranulocytosis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2016,99(5):555-561.
- [13] Hallberg P, Eriksson N, Ibañez L, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016,4(6):507-516.
- [14] He Y, Zheng J, Zhang Q, et al. Association of HLA-B and HLA-DRB1

- polymorphisms with antithyroid drug-induced agranulocytosis in a Han population from northern China[J]. Sci Rep, 2017,7(1):11950.
- [15] Chen WT, Chi CC. Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies [J]. Br J Clin Pharmacol, 2019,85(9):1878-1887.
- [16] Chen PL, Fann CS, Chu CC, et al. Comprehensive genotyping in two homogeneous Graves' disease samples reveals major and novel HLA association alleles[J]. PLoS One, 2011,6(1):e16635.
- [17] Yan LX, Zhu FM, Jiang K, et al. Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptors gene KIR3DL2 diversity and confirmation of KIR3DL2\*015 in a Chinese population[J]. Tissue Antigens, 2006,68(3):220-224.
- [18] Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, et al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations[J]. Nucleic Acids Res, 2010,39(suppl\_1):D913-D919.
- [19] Simmonds MJ, Howson JM, Heward JM, et al. A novel and major association of HLA-C in Graves' disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect[J]. Hum Mol Genet, 2007,16(18):2149-2153.
- [20] Minamitani K, Oikawa J, Wataki K, et al. A report of three girls with antithyroid drug-induced agranulocytosis: retrospective analysis of 18 cases aged 15 years or younger reported between 1995 and 2009[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2011,20(2):39-46.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:张一冰)