

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.10.014

以全血细胞减少为首诊的甲状腺功能减退症一例

王丽静 陈丽 童周欣 蔡惠丽 郭静明

【摘要】 甲状腺功能减退症不仅累及体内任何器官系统也累及造血系统, 贫血是最常见的血液学受累表现, 其他细胞系的影响极为罕见。该文报道了1例以全血细胞减少为首表现的甲状腺功能减退症55岁女性患者的诊治过程, 同时结合相关文献进行分析, 以提高临床医师的诊治水平。

【关键词】 甲状腺功能减退症; 全血细胞减少; 左甲状腺素

Pancytopenia as an initial manifestation of hypothyroidism: a case report Wang Lijing[△], Chen Li, Tong Zhouxin, Cai Huili, Guo Jingming.[△] *The First Clinical Medical School of China Three Gorges University, Yichang 443000, China*
Corresponding author, Guo Jingming, E-mail: gjm425@163.com

【Abstract】 Hypothyroidism is not only involved with multiple organs and systems, but also the hematopoietic system. Anemia is the most common hematological involvement, whereas the influence of other cell lines is extremely rare. In this article, the diagnosis and treatment of a 55-year-old female patient with hypothyroidism presenting with pancytopenia as the initial manifestation were reported, and relevant literature review was conducted, aiming to improve clinicians' diagnosis and treatment levels for this disease.

【Key words】 Hypothyroidism; Pancytopenia; Levothyroxine

原发性甲状腺功能减退症(甲减)是一种全身性内分泌疾病, 临床呈多系统表现, 血液系统变化常表现为单纯贫血, 而以全血细胞减少为首诊者较少见, 此类患者极易被误诊^[1]。现报道1例以全血细胞减少为首诊的甲减患者, 以提高临床医师对不明原因出现全血细胞减少患者的诊治水平。

病例资料

一、主诉和现病史

患者女, 55岁。因“发热3d”于2020年4月1日入宜昌市中心人民医院血液内科。患者于2020年3月底因务农刺伤右手食指后出现手指肿痛, 伴发热, 最高体温39.5℃, 同时伴畏寒、寒战、全身肌肉酸痛, 无口腔肿痛, 无牙龈出血、口腔破溃、心慌气促、恶心呕吐、腹痛腹泻等症状, 曾于当地医院就诊, 查血常规提示血红蛋白91g/L, 红细胞 $2.87 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $1.35 \times 10^9/L$, 血小板 $85 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $0.02 \times 10^9/L$, 当时未

予以治疗, 现因发热再次就诊。

二、体格检查

体温37.8℃, 脉搏100次/分, 呼吸22次/分, 血压110/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清晰, 颈软, 浅表淋巴结未扪及肿大, 胸骨无叩击痛, 全身皮肤、黏膜无出血点。甲状腺无肿大。双肺呼吸音粗, 未闻及明显干、湿啰音。心率100次/分, 心律整齐、无杂音。腹平软, 全腹无明显压痛, 肝、脾肋下未扪及, 双下肢无水肿。

三、实验室及辅助检查

血常规: 血红蛋白82g/L, 红细胞 $2.59 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $0.36 \times 10^9/L$, 血小板 $68 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比8.3%, 淋巴细胞百分比75.0%。肝肾功能: 总胆红素33.74 μmol/L, 直接胆红素12.00 μmol/L, 总蛋白59.49g/L, 白蛋白36.36g/L, 余无异常, 见表1。葡萄糖11.58 mmol/L。C反应蛋白179.0 mg/L。降钙素原0.89 ng/mL。甲状腺功能: FT₃ 3.15 pmol/L

基金项目: 宜昌市科技局卫生医疗项目(K16-01)

作者单位: 443000 宜昌, 三峡大学第一临床医学院(王丽静, 陈丽, 蔡惠丽, 郭静明); 443000 宜昌, 宜昌市中心人民医院血液内科(王丽静, 陈丽, 蔡惠丽, 郭静明); 441000 襄阳, 湖北医药学院附属医院襄阳市第一人民医院内科(童周欣)

通信作者: 郭静明, E-mail: gjm425@163.com

(参考值范围 3.5~6.5 pmol/L), FT₄ 4.96 pmol/L (11.5~22.7 pmol/L), TSH 17.70 μIU/mL (0.35~5.5 μIU/mL); 甲状腺球蛋白抗体 143.6 U/mL (0~60 U/mL); 促甲状腺激素受体抗体 12.82 U/L (<14 U/L); 抗甲状腺过氧化物酶抗体 28.81 IU/mL (<100 IU/mL)。抗可溶性抗原 (ENA) 谱 14 项中除抗核抗体 (ANA) - IgG 阳性外余无异常。贫血指标: 血清铁蛋白 1 107.4 ng/mL, 叶酸 14.35 ng/mL, 维生素 B₁₂ 588 pg/mL, 血清铁 20.2 μmol/L, 总铁结合力 35 μmol/L。类风湿因子、抗链球菌溶血素、天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、α-羟丁酸脱氢酶、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、血浆纤维蛋白原、凝血酶时间、输血前一套 (乙肝病毒、丙肝病毒、梅毒、HIV 抗体)、抗人球蛋白试验、免疫固定电泳、胸腹部 CT 以及伤口、血、尿培养均未见异常。甲状腺彩色多普勒超声检查 (彩超): 提示为桥本甲状腺炎, 见图 1。4 月 1 日右侧髂骨骨髓细胞学检查: 骨髓增生减低, 粒系仅见 3% 的早幼粒细胞, 红系占 9.0%, 全片仅见 1 个裸核型巨核细胞, 片中血小板散在, 小簇可见; 造血岛均呈空网状, 未见寄生虫, 考虑为急性造血停滞骨髓象可能, 见图 2。4 月 5 日骨髓穿刺检查: 骨髓增生活跃, 粒系占比 26.5%, 未见原粒细胞, 以早、中、晚幼粒细胞为主; 红系占比 5.5%。全片可见巨核细胞 20 个, 其中颗粒型巨核细胞 13 个、产板型巨核细胞 3 个及裸核型巨核细胞 4 个; 造血岛大部分以网状细胞为中心, 其间杂有大量的淋巴细胞、粒红二系早阶段细胞及浆细胞等, 未

见寄生虫。流式免疫分型: 淋巴细胞占总核细胞 32.8%, T、B、NK 各亚群未见明显异常, 粒细胞比例明显降低, 仅占总核细胞 8.7%, 有核细胞比例增加, 占总核细胞的 53.6%, 部分 FSSC 增大且表型异常。综合患者血象、骨髓象及甲状腺功能考虑诊断为甲减导致全血细胞减少。

四、治疗经过以及预后

患者入院后予以抗感染 (哌拉西林他唑巴坦、3.375 g/8 h, 4 月 1 至 8 日)、重组人粒细胞刺激因子 (375 μg/d, 4 月 2 至 4 日) 治疗, 体温逐渐恢复正常。4 月 8 日停用所有药物只使用左甲状腺素片 (优甲乐, 25 μg/qd) 替代治疗。患者于 4 月 15 日出院, 4 周后复查血常规提示正常。

讨 论

全血细胞减少的常见临床表现主要为发热、乏力、出血^[2]。鉴于治疗和预后都需取决于全血细胞减少的病因, 因此必须尽快做出明确诊断, 骨髓检查是明确全血细胞减少必不可少的检查项目。墨西哥保健中心对全血细胞减少的 109 例患者进行了一项观察性研究发现, 导致全血细胞减少最常见的诊断是骨髓增生异常综合征 (20.2%), 其次是巨幼红细胞性贫血 (18.3%) 和急性髓系白血病 (12.8%); 其他常见病因包括急性淋巴细胞白血病 (11.1%), 脾功能亢进 (11.1%) 和再生障碍性贫血 (10.1%)^[3]。加利福尼亚医疗中心报道了一项关于 193 例全血细

表 1 一例表现为全血细胞减少的甲减患者不同时间血常规检查结果

项 目	2020年 4月1日	2020年 4月3日	2020年 4月5日	2020年 4月8日	2020年 4月15日	2020年 4月21日	2020年 5月1日	2020年 5月25日	2020年 6月14日
白细胞 / (× 10 ⁹ /L)	0.36	0.68	30.14	29.36	5.12	4.47	5.37	5.16	4.26
红细胞 / (× 10 ¹² /L)	2.59	2.28	2.48	2.84	2.5	2.79	2.89	3.8	4.2
血红蛋白 / (g/L)	82	70	78	90	80	90	100	115	124
血小板 / (× 10 ⁹ /L)	68	61	79	176	342	219	122	295	179
中性粒细胞计数 / (× 10 ⁹ /L)	0.03	1.02	24.24	23.8	3.04	2.54	3.79	3.36	2.81

注: 参考值范围: 血红蛋白 115~150 g/L, 红细胞(3.8~5.1)×10¹²/L, 白细胞(3.5~9.5)×10⁹/L, 中性粒细胞计数(1.8~6.3)×10⁹/L, 血小板(125~350)×10⁹/L。

表 2 一例表现为全血细胞减少的甲减患者不同时间甲状腺功能检查结果

项 目	2020年4月8日	2020年5月15日	2020年6月14日	2020年7月13日	2020年10月15日	2020年12月24日
FT ₃ / (pmol/L)	3.15	3.85	4.72	6.01	4.8	3.83
FT ₄ / (pmol/L)	4.96	8.12	15.81	15.87	16.03	16.04
TSH / (μIU/mL)	17.70	13.56	6.927	1.843	2.255	1.489

注: 参考值范围: FT₃ 3.5~6.5 pmol/L, FT₄ 11.5~22.7 pmol/L, TSH 0.35~5.5 μIU/mL。

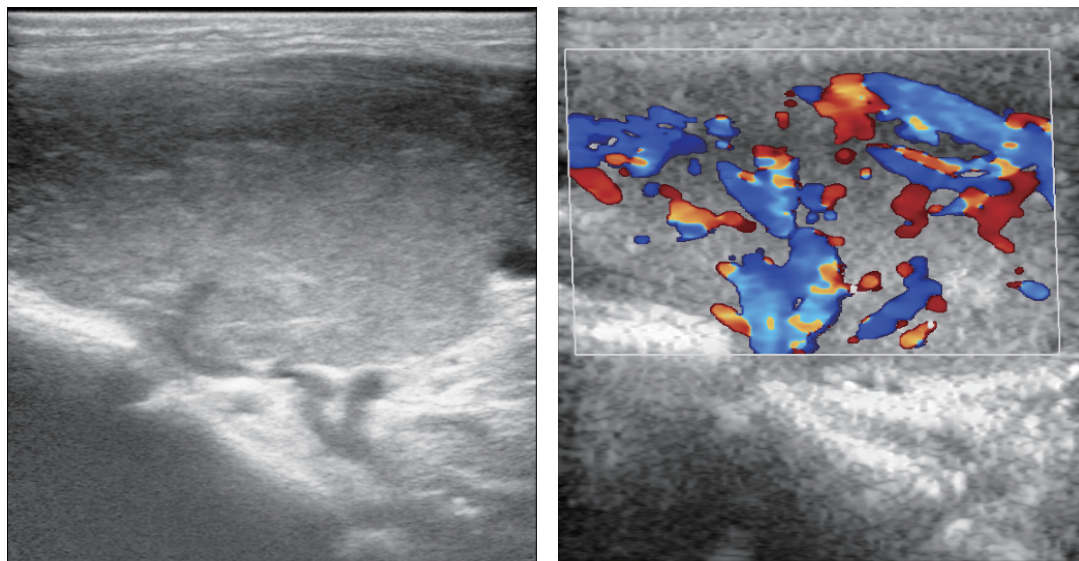


图1 一例表现为全血细胞减少的甲减患者的彩超结果

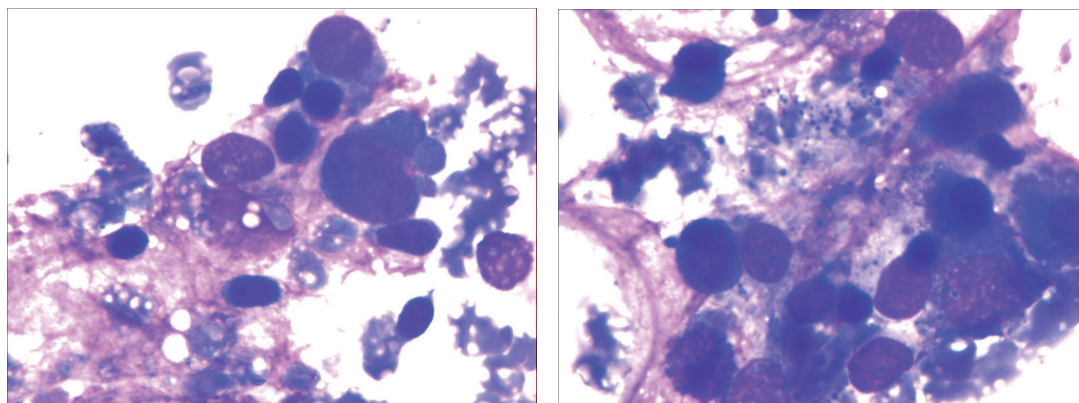


图2 一例表现为全血细胞减少的甲减患者的骨髓细胞学检查结果 (HE, ×400)

胞减少成人患者的研究, 其中 125 例 (65%) 被诊断为肿瘤, 骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疾病最为常见, 并将全血细胞减少的原因分为骨髓衰竭综合征 (先天性和获得性)、肿瘤骨髓浸润过程、外周血细胞破坏过多、自身免疫破坏、感染^[4]。国外少见甲减导致全血细胞减少的病例报道, Rathi 等^[5]发现甲减可导致全血细胞减少和肾损伤, 使用甲状腺激素替代治疗后全血细胞、肾功能恢复正常。Khan 等^[6]报道 1 例 68 岁妇女, 其因全血细胞减少入院, 予以补充红细胞以及左甲状腺激素治疗后其血常规恢复正常。Tsoukas^[7]发现 1 例 82 岁妇女因意识模糊和嗜睡到医院就诊, 她出现心动过缓、体温过低和严重的呼吸喘鸣, 给予积极的液体复苏、静脉注射氢化可的松和静脉注射左甲状腺素治疗后, 她的意识模糊和喘鸣消失, 4 周后全血细胞恢复正常。Tian 等^[8]报道 1 例存在免疫性血小板

减少的患者, 给予血小板、Ig、糖皮质激素和艾曲波帕治疗后血小板仍低, 但在给予左甲状腺素治疗后 18 d 内血小板恢复正常。有研究者认为甲状腺激素缺乏是全血细胞减少的罪魁祸首, 而另外一些研究者认为这是垂体激素对造血代谢反应失去作用的结果, 这与垂体功能减退有关^[9-11]。

甲减是一种自身免疫性疾病, 是甲状腺激素合成和分泌减少或组织作用减弱导致的全身代谢减低综合征^[1]。本病起病隐匿, 且进展缓慢, 临床表现多种多样, 症状主要以代谢率降低和交感神经兴奋性下降为主。在大多数情况下, 甲减的发作是隐匿的, 因此, 症状和体征可能模糊, 范围广泛, 并且可能在疾病过程的晚期才出现, 因此难以与其他疾病区分开来。据相关文献报道, 甲减通常影响促红细胞生成素, 最常见的是正细胞性贫血^[12]。McMahon 等^[13]认为甲减会产生对抗胃

壁细胞和内因子的自身抗体,导致胃壁细胞损耗、内因子分泌减少,最终导致维生素 B₁₂ 吸收减少。临床上维生素 B₁₂ 缺乏的血液学表现主要为巨幼细胞性贫血、缺铁性贫血或营养不良性贫血,严重时表现为全血细胞减少,补充甲状腺素同时应用叶酸、维生素 B₁₂ 治疗效果明显。大量国内文献报道甲减导致的贫血,白细胞和血小板通常不受影响。本例患者维生素 B₁₂ 和叶酸均正常,补充甲状腺素后全血细胞明显上升,与上述报道情况不同,排除维生素 B₁₂ 缺乏导致全血细胞减少的可能。甲减导致贫血发生时,白细胞减少、血小板减少与甲状腺激素缺乏机制尚未明确,一些研究者认为这可能是甲状腺激素缺乏对造血代谢反应失去作用的结果^[9,11]。一项多中心回顾性研究显示,11.6%的慢性免疫性血小板减少的患者存在抗甲状腺抗体,导致血小板减少^[14]。铁动力学研究表明,红细胞的铁(Fe⁹⁵)利用率降低,表明甲减会影响细胞对氧的需求及利用,干扰红细胞生成^[15]。因此,甲减导致全血细胞减少的机制可能是骨髓微环境处于缺氧状态,使得骨髓增生低下,集落刺激因子、细胞释放因子生成减少,因此血细胞生成、成熟、释放出现障碍,从而表现为外周血细胞减少^[7,16]。因此,甲减导致全血细胞减少的现象极为罕见,容易被临床医师忽视。

本例患者以发热为主要临床表现,将白血病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、淋巴瘤、结核病、结缔组织病、传染病等疾病作为鉴别诊断,通过患者体征以及辅助检查,排除全血细胞减少的其他原因。尽管伤口、尿、血培养未见致病菌,但患者有发热、畏寒,且双肺呼吸音粗,考虑粒细胞缺乏合并感染,故使用粒细胞刺激因子刺激造血和抗生素抗感染,其发热、畏寒等症状消失,但复查血常规仍未恢复正常。诊断为甲减且服用左甲状腺素后,患者血常规逐渐恢复正常。综上所述,本例患者全血细胞减少的主要原因是甲减,也不排除其他感染性疾病导致短暂性骨髓抑制的情况。细菌、病毒、真菌可引起全血细胞减少,但通常有自限性,本例患者在抗感染治疗完成后,全血细胞减少仍然存在,也没有其他证据支持严重脓毒血症。左甲状腺素的使用使全血细胞恢复正常进一步佐证了甲减导致全血细胞减少诊断的正确性。全血细胞减少是甲减的罕见表现,建议将甲减纳入全血细胞减少的鉴别诊断中,提高临床医师对该类患者的诊治水平。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会.成人甲状腺功能减退症诊治指南.中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [2] Gajbhiye S S, Karwa A R, Dhok A, et al. Clinical and etiological profiles of patients with pancytopenia in a tertiary care hospital. *Cureus*, 2022, 14(10): e30449.
- [3] Vargas-Carretero C J, Fernandez-Vargas O E, Ron-Magaña A L, et al. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology*, 2019, 24(1): 399-404.
- [4] Devitt K A, Lunde J H, Lewis M R. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(5): 1099-1105.
- [5] Rathi M S, Peacey S R. Pancytopenia and nephrotic syndrome related to autoimmune hypothyroidism. *JRSM Short Rep*, 2011, 2(8): 65.
- [6] Khan M, Oo Z T, Htet Z M, et al. A unique case of hypothyroidism causing pancytopenia with literature review. *Cureus*, 2022, 14(8): e27775.
- [7] Tsoukas M A. Pancytopenia in severe hypothyroidism. *Am J Med*, 2014, 127(9): e11-e12.
- [8] Tian Z, Gao H, Xiao D, et al. Immune thrombocytopenia associated with Hashimoto thyroiditis in a pediatric patient. *Medicine*, 2021, 100(22): e26140.
- [9] Ahmad Laway B, Bhat J R, Ahmad Mir S, et al. Sheehan's syndrome with pancytopenia—complete recovery after hormone replacement (case series with review). *Ann Hematol*, 2010, 89(3): 305-308.
- [10] Rabee' H, Tanbour R, Yaseen A, et al. Case report: Pancytopenia as a rare presentation of Sheehan's syndrome. *SAGE Open Med Case Rep*, 2022, 10: 2050313X2211094.
- [11] Yadav P, Bari M A, Saha A, et al. Partial Sheehan's syndrome with abdominal tuberculosis presented with pancytopenia and fluctuating thyroid profile: a case report. *Ann Med Surg*, 2023, 85: 506-513.
- [12] Chaker L, Razvi S, Bensenor I M, et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 30.
- [13] McMahon B, Kamath S. Pancytopenia in a patient with hypothyroidism. *JAMA*, 2016, 315(15): 1648-1649.
- [14] Mousa S O, Soliman G T, Saedii A A F, et al. The effect of anti-thyroid antibodies positivity on children with primary immune thrombocytopenia. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(5): 298-307.
- [15] Samanta J, Saha A, Mitra S. Rare case of autoimmune hypothyroidism presenting with pancytopenia. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(2): e239036.
- [16] 丁江华.以全血细胞减少初诊的甲状腺功能减退症1例报道. *安徽医药*, 2005, 9(4): 279.

(收稿日期:2023-04-17)

(本文编辑:洪悦民)