

甲状腺功能亢进症合并急性髓系白血病-M3 一例

梁福 金红梅^(通讯作者)

(延边大学附属医院内分泌科 吉林延边 133000)

【摘要】甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism, 简称甲亢)是血液循环中甲状腺激素含量过高而引起的疾病,其病因包括弥漫性甲状腺肿(Graves disease)、结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤等[1]。甲亢是临床上较常见的内分泌性疾病,其治疗上以抗甲状腺药物(ATD)作为首选。本例患者在确诊 Graves 病 1 个月后发现急性早幼粒细胞白血病(APL),此类病例报道极少,现对该患者进行讨论,报道如下。

【关键词】甲状腺功能亢进症;急性白血病;甲巯咪唑

One case of hyperthyroidism complicated with acute myeloid leukemia-M3

Liang Fu Jin Hongmei^(corresponding author)

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] Hyperthyroidism (hyperthyroidism) is a disease caused by high levels of thyroid hormones in the blood circulation, including diffuse goiter (Graves disease), nodular toxic goiter and thyroid autonomous high-function adenoma [1]. Hyperthyroidism is a more common clinical endocrine disease, and antithyroid drugs (ATD) are the first choice for treatment. The present patient has rarely reported acute promyelocytic leukemia (APL), found 1 month after the diagnosis of Graves disease, and this patient is discussed as reported below.

[Key words] Hyperthyroidism; acute leukemia; methimazole

1. 病历资料:

患者,男性,52岁。因“乏力15天”入院。患者1个月前(2023-10-19)于我院门诊诊断为 Graves 病,因当时血常规化验示:白细胞 $1.53 \times 10^9/L$,未能使用抗甲状腺药物(ATD),给予利可君升白细胞治疗,并嘱定期门诊随诊。同月24日患者复查白细胞 $1.64 \times 10^9/L$,继续服用利可君升白细胞治疗,31日复查白细胞 $2.19 \times 10^9/L$,由于上述升白细胞治疗效果欠佳,本次给予集落刺激因子升白细胞治疗1次。(2023-11-02)患者白细胞升至 $16.30 \times 10^9/L$,开始使用甲巯咪唑(MMI)日半片治疗甲亢,同月07日查白细胞 $8.41 \times 10^9/L$,继续 MMI 日半片治疗。

(2023-11-16)门诊复查血常规:WBC: $7.94 \times 10^9/L$ 、

HGB: 102 g/L、RBC: $3.15 \times 10^{12}/L$ 、PLT: $21 \times 10^{12}/L$;出血时间测定检查:PT: 16.50sec、PT%: 64.0%、FBGC: 1.23 g/L;游离甲状腺功能检查:FT3: 4.66 pg/mL 、FT4: 2.46 ng/dL 、TSH 0.0 uIU/mL 。患者因发现凝血功能异常于血液科门诊就诊,(2023-11-17)末梢血象示:原始细胞70%、中性分叶3%、单核细胞0%,当日患者以全血细胞减少被收入我院血液科住院治疗,请内分泌科会诊后建议停止使用ATD,积极治疗原发病,待病情稳定后内分泌科复诊。

入院后查体:生命体征平稳,全身皮肤粘膜未见苍白,全身可见大片瘀斑,浅表淋巴结未触及肿大。巩膜无黄染,扁桃体无肿大,咽无充血,左眼可见软组织红肿,甲状腺未触及肿大,未闻及血管杂音。胸骨下端压痛阴性,心肺腹未见异常。辅助检查:(2024-11-18)WBC: $7.0 \times 10^9/L$ 、

PLT: $12 \times 10^9 / L$ 、HGB: $88 g/L$ 、RBC: $2.76 \times 10^{12} / L$ 、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞百分比及其计数均测不出。(2023-11-18)末梢血象: 未成熟血小板 23.0%, 幼稚网织红细胞比率 39.8%, 低荧光强度网织红比率 60.2%, 中荧光强度网织红比率 22.5%, 高荧光强度网织红比率 17.3%。出凝血时间测定: 凝血酶原时间 (PT) 12.90sec, 凝血酶原时间活度 (PT%6) 50.7%, 凝血酶时间 (TT) 20.8Sec, D- 聚体测定 24.40ug/ml。(2023-11-20)白细胞 $20.27 \times 10^9 / L$, 红细胞 $2.74 \times 10^{12} / L$, 血红蛋白 90g/L, 血小板 $8 \times 10^9 / L$, 中性粒细胞百分比 23.9%。免疫球蛋白检查阴性。血培养未培养出细菌。骨髓穿刺检查示: 髓像: 骨髓增生极度活跃, 粒系占 89%, 红系占 4.5%, 粒: 红=19.78。粒细比例明显增高, 以异常的早幼粒细胞为主, Auer 小体易见拆捆样, POX 染色强阳性。红系比例明显减低, 成熟红细胞未见明显异常。全片未见巨核, 血小板罕见。结论: AML-M3 流式细胞免疫学: 流式细胞术监测结果示: 异常细胞约占核细胞总数的 91%, 该群细胞表达:

CD13, CD33, CD64, CD117。明确诊断为急性髓系白血病 (AML)。PML/RARa 融合基因阳性, 骨髓活检结果示: 1.骨髓有核细胞增生程度大致在正常范围内 (造血面积约 40%), 粒系/红系比例增高。2.其中粒系以幼稚阶段细胞为主, 胞核略偏位; 3.红系中以中晚幼红细胞为主。巨核细胞少见。5.淋巴细胞、浆细胞散在少数, 6: 骨髓间质未见胶原纤维增生。免疫组化: CD34 小血管 (+), 圆核细胞偶见 (+), CD117 多弱 (+), CD61 巨核细胞少 (+), 未见单圆核: MPO 多 (+); TdT (-), CD3 少 (+), CD79a 偶见, Lyso 多 (+)。结合组织形态及 PML/RARa 融合基因, 符合急性早幼粒细胞白血病 (APL)。临床诊断为 1.急性髓系白血病 2.甲状腺功能亢进症。治疗上予保护脏器, 维 A 酸+亚砷酸方案诱导化疗。该患者起病急、过程短, 明确诊断 APL 2 天后, 发生临床死亡。

2.讨论:

甲状腺毒症 (thyrotoxicosis) 是指甲状腺释放过多的甲状腺激素导致血液循环中的甲状腺激素含量增高, 引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征【2-3】。甲亢属于自身免疫性疾病, 5%-20% 的患者可存在外周血白细胞减少, 但导致白细胞被破坏的机制尚不明确【4-5】。此外, 部分患者在长期使用抗甲状腺药物治疗过程中由于药物引起的免疫功能障碍或甲状腺素血液学毒性增加也可能会引发中性粒细胞减少症, 逐渐恶化为粒细胞减少症或粒细胞缺乏症, 通常, 当停止用药或甲状腺功能亢进得到良好控制时这一情况会消失【6-7】。据文献报道 ATD 诱导抗中性粒细胞胞质抗体阳性与粒细胞缺乏之间存在一定的联系【8-9】。

甲状腺功能亢进可致单一血液学谱系异常, 然而, 甲亢伴全血细胞减少却是一种非常罕见的表现, 特别是当甲亢合并白血病时更为罕见。目前导致人类白血病的病因有很多, 但尚不完全清楚, 部分免疫功能异常者, 如某些自身免疫性疾病病人白血病危险度会增加【10】。本例患者被诊断为 Graves 病, 该病是器官特异性自身免疫病之一, 属于自身免疫性甲状腺病【11】。患者在白细胞恢复正常后开始使用甲巯咪唑 (MMI) 治疗甲亢, 期间未服用其他药物, 半月后出现全血细胞减少, 这与报道的抗甲状腺药物的副作用, 包括粒细胞缺乏症、全血细胞减少症和某些其他血液学疾病, 通常发生在用药后的前三个月内相符合【12-13】。随后患者进行骨髓穿刺、骨髓活检及基因检测明确诊断为 AML-M3, 由此我们推测使用 MMI 可能是发生急性白血病的一个原因, 一方面可能是使用 MMI 后导致甲状腺激素的波动, 从而导致 APL; 另一方面可能是由于 MMI 的毒性。然而, MMI 是否可导致基因突变诱发白血病尚无明确的实验依据。当甲亢合并白血病时, 易延误白血病的诊断时间, 使患者失去最佳的治疗时机, 该患者在明确诊断 APL 2 天后发生临床死亡。在此, 我们报道此例中老年甲亢患者合并急性白血病以引起临床重视。第一例甲状腺功能亢进与白血病相关的病例可追溯到 1924 年, 当时有一例慢性淋巴细胞白血病和 Graves 病的报道, 甲状腺切除导致两种疾病完全缓解【14-15】。

迄今为止,相关病例数很少,甲状腺功能亢进症与白血病之间的关联性可能还不具备临床统计意义,因果关系仍难以确定,但这些病例报道也许会提醒我们在今后临床工作中对甲亢患者进行更系统的评估和更全面的临床观察是非常有必要的。

参考文献:

- [1]葛均波,徐永健,王辰.主编.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:568-576,680-688.
- [2]于得全,邵秋菊,刘锐,等.基于生物信息学方法分析软组织肉瘤中甲状腺激素受体相互作用蛋白13的表达及临床意义[J].癌症进展,2022,20(10):1015-1019.
- [3]杜彪,韩星敏,谢新立,等.腹膜后高分化脂肪肉瘤复发伴胸膜去分化脂肪肉瘤 18F-FDG PET/CT 显像 1 例[J].中华核医学与分子影像杂志,2023,43(10):626.
- [4]Ford HC and Carter JM: The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. Post grad Med J 64: 735-742, 1988.
- [5]陈爱山,沈加成,许蓉蓉,等. LncRNA DLEU1 靶向 miR-624-3p 介导甲状腺癌细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的机制研究[J].国际免疫学杂志,2022,45(3):249-258.
- [6]Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al: Agranulocytosis associated with anti thyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 98: 26-29, 1983.
- [7]耿智华贞,李秋慧,王晓武. 甲状腺乳头状癌合并白血病行手术治疗一例报道及文献复习[J]. 临床医学进展,2022,12(8):7641-7644.
- [8]Finucane FM, O'Connell J, Kinsley BT. Propylthiouracil induced cyclic ANCA positive agnuculocytosis complicating Graves' thyrotoxicosis in pregnancy[J]. Ir J Med sci, 2008, 177(1): 69-71.
- [9]李彩英,李巧芳,左军会,等. 甲状腺癌合并肺癌伴类白血病假性低血糖病例报告[J]. 医学理论与实践,2022,35(10):1728-1730.
- [10]李春燕,吴清思,郭良云. 甲状腺鳞状细胞癌伴类白血病反应超声 1 例[J]. 中国超声医学杂志,2024,40(9):1078.
- [11]焦扬,王浩,毕利军,等. 9 例急性髓系白血病治疗后发生第二肿瘤患者的临床特点分析[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(3):514-518.
- [12]Moskowitz C, Dutcher JP and Wiernik PH: Association of thyroid disease with acute leukemia. Am J Hematol 39: 102-107, 1992.
- [13]李晓辉,张剑白,宁芳,等. 甲状腺激素受体结合蛋白 3 基因在儿童急性淋巴细胞白血病中的表达及意义[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(3):193-194,210.
- [14]The first case reporting a correlation between hyperthyroidism and leukemia dates back to 1924, when CLL and Graves' disease were reported in a single patient and thyroid removal resulted in complete remission of the two diseases.
- [15]胡瑾,牛奔,李梦,等. 异基因造血干细胞移植术对急性白血病患者甲状腺功能影响的危险因素研究[J]. 昆明医科大学学报,2024,45(7):49-55.