

· 病例报告 ·

¹³¹I 治疗 Graves 病合并免疫性血小板减少症 1 例并文献回顾

蒋泽文 吕金富 林纯皓 付巍

桂林医学院附属医院核医学科, 桂林 541001

通信作者: 付巍, Email: fuwei19700513@163.com

基金项目: 桂林医学院附属医院教职工科研能力提升项目 (2019GLMU1A009)

Application of ¹³¹I to treat Graves' disease complicated with immune thrombocytopenia: A case report and literature review Jiang Zewen, Lv Jinfu, Lin Chunhao, Fu Wei. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Guilin Medical University, Guilin 541001, China

Corresponding author: Fu Wei, Email: fuwei19700513@163.com

Fund program: Affiliated Hospital of Guilin Medical College Faculty and Staff Scientific Research Ability Improvement Project (2019GLMU1A009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220228-02067

1 病例介绍

患者女性, 22 岁, 因“反复全身瘀点、瘀斑半年余, 加重 1 周”入院。患者半年前无明显诱因出现全身散在瘀点、瘀斑, 于当地医院就诊。查血小板: $11 \times 10^9/L$, 考虑诊断“免疫性血小板减少症”, 入院予以口服强的松 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 间断血小板输注 6 U 治疗, 血小板波动在 $(30 \sim 40) \times 10^9/L$, 20 d 后患者放弃治疗出院。出院后间断服用皮质类固醇药物治疗, 病情反复, 但患者未予以重视。1 周前患者再次出现全身散在皮疹、瘀斑, 较大约 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$, 伴牙龈少量出血、头晕, 无胸闷、气促, 无腹痛、腹泻等不适。患者自发病以来精神、睡眠、食欲尚可, 大便及小便正常, 体重无明显增减。既往体健, 无烟酒嗜好, 未婚, 家族中无类似病症者。

入院查体: 体温 37.4°C , 脉搏 125 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 131/66 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 身高 165 cm, 体重 60 kg, 发育正常, 营养良好, 无甲亢面容, 神志清楚。全身散在瘀斑、瘀点, 较大约 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ 。浅表淋巴结未触及肿大。双眼无突出。甲状腺 II 度肿大, 质软, 无压痛, 未触及明显震颤, 未闻及明显血管杂音。双肺呼吸音清, 未闻及啰音。心率 125 次/min, 律齐, 第一心音亢进, 各瓣膜听诊区未闻及其它病理性杂音。腹软, 无压痛, 肝脾未触及, 双肾区无叩痛。关节无压痛。下肢无

水肿。

入院后进一步完善相关实验室检查。血常规: 白细胞 (WBC) $8.92 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 10) \times 10^9/L$], 血红蛋白浓度 (HGB) 97 g/L ($120 \sim 160 \text{ g/L}$), 平均红细胞体积 (MCV) 81.1 fL ($82 \sim 94 \text{ fL}$), 平均红细胞血红蛋白含量 (MCH) 26.1 pg ($27 \sim 32 \text{ pg}$), 血小板计数 (PLT) $2 \times 10^9/L$ [$(100 \sim 300) \times 10^9/L$]。凝血功能: D-二聚体 (II) 0.97 mg/L ($0 \sim 0.55 \text{ mg/L}$), 抗凝血酶 III 活性测定 127.91%, 凝血酶原时间 10.1 s ($8.6 \sim 14.6 \text{ s}$); 部分凝血活酶时间 19.2 s ($20 \sim 40 \text{ s}$), 凝血酶时间、纤维蛋白原均正常。甲状腺功能: 总 T_3 7.47 nmol/L ($1.3 \sim 3.1 \text{ nmol/L}$), 总 T_4 246.0 nmol/L ($66 \sim 181 \text{ nmol/L}$), 游离三碘甲腺原氨酸 (FT_3) 36.6 pmol/L ($3.1 \sim 6.8 \text{ pmol/L}$), 游离甲状腺激素 (FT_4) 90 pmol/L ($12 \sim 22 \text{ pmol/L}$), 促甲状腺激素 (TSH) $< 0.005 \text{ } \mu\text{IU/ml}$ ($0.27 \sim 4.20 \text{ } \mu\text{IU/ml}$), 甲状腺球蛋白 1.82 ng/ml ($3.5 \sim 77 \text{ ng/ml}$), 甲状腺过氧化物酶抗体 206.0 U/ml ($0 \sim 34 \text{ U/ml}$), 甲状腺球蛋白抗体 72.2 IU/ml ($0 \sim 115 \text{ U/ml}$), 促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 10.69 U/L ($0 \sim 1.58 \text{ U/L}$)。人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒螺旋体、血清九种呼吸道病原 IgM 联检、结核杆菌 IgG 抗体均阴性。血小板相关抗体 1 : 10 稀释 (+), 1 : 32 (\pm), 1 : 100 稀释 (-)。抗可提取核抗

原抗体 (Anti-SM、ds-DNA、Anti-SSA、Anti-SSB) 及抗心磷脂抗体 (IgA、IgG、IgM) 均正常。铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 均正常。肝肾功能、血脂组合、电解质均正常。大便潜血 (+), 尿常规正常。地中海贫血基因检测: 未检测到 α -珠蛋白基因及 β -珠蛋白基因突变。血小板相关抗体检测结果: 血小板 IgM 的平均荧光强度 (MFI) 246.86 (<200), IgA、IgD、IgG 均在正常范围。

完善影像学、病理及辅助检查。甲状腺彩超: 甲状腺弥漫性病变。腹部彩超: 肝、胆、胰、脾脏双肾未见明显异常。24 h 吸碘率提示 2 h、4 h 及 24 h 分别为 60%、82% 及 92%, 摄¹³¹I 率明显增高, 摄取高峰迁移。甲状腺单光子发射计算机断层扫描 (single photon-emission computed tomography, SPECT) 提示甲状腺轻度肿大, 摄碘功能增强。骨髓穿刺: 增生性骨髓活组织像 (图 1); 基因检测结果: MDS/MPN 未

发现与检测基因相关基因突变。

结合临床表现、前期治疗反应及辅助检查, 考虑诊断为甲状腺功能亢进症 (Graves 病) 合并免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP)。患者在签署知情同意后, 根据《¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南》^[1] 行¹³¹I 治疗 (5.55×10^8 MBq), 并在治疗前后采用 β 肾上腺素能受体阻滞剂, 配合糖皮质激素治疗, 减少并发症发生。¹³¹I 治疗 9 d 后全身散在瘀点、瘀斑明显减少 (图 2), 血小板提升至 $14 \times 10^9/L$, 目前仍在随访中。¹³¹I 治疗前后甲状腺功能及血小板测定结果见表 1。

2 讨论

1931 年, Jackson^[2] 首次报道了甲状腺功能亢进症和 ITP 之间存在联系。随后, 有关于 ITP 和自身免疫性甲状腺疾病 (例如桥本甲状腺炎和 Graves 病) 的病例相继报道^[3]。自身免疫性甲状腺疾病与

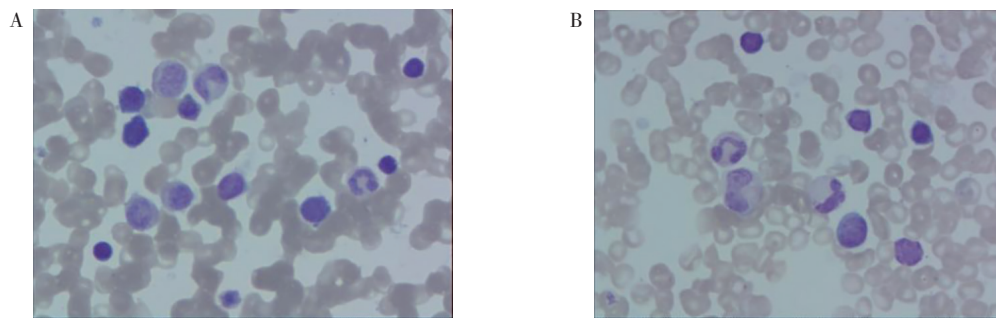
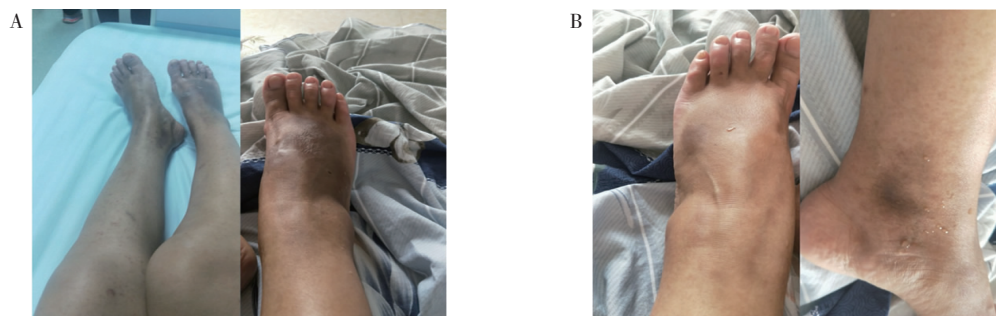


图 1 骨髓穿刺结果



注: A: ¹³¹I 治疗前下肢瘀点、瘀斑; B: ¹³¹I 治疗 9 d 后下肢瘀点、瘀斑好转

图 2 ¹³¹I 治疗前后对比

表 1 ¹³¹I 治疗前后甲状腺功能及血小板变化

测定时间	FT ₃	FT ₄	TSH	TRAb	血小板
¹³¹ I 治疗前	36.60	90.00	<0.005	10.69	2
治疗后 2 d	38.86	100.00	<0.005	12.46	1
治疗后 9 d	14.63	52.07	<0.005	9.97	14
治疗后 14 d	11.90	38.50	0.015	8.86	73
治疗后 1 个月	9.61	34.70	0.021	—	111
治疗后 3 个月	6.50	21.00	0.07	4.97	141
治疗后 6 个月	3.15	13.20	3.96	1.64	109
参考值范围	3.1~6.8 pmol/L	12~22 pmol/L	0.27~4.20 μ IU/ml	0~1.58 U/L	100~300 $\times 10^9/L$

注: FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺激素; TSH: 促甲状腺激素; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; —: 未测定

ITP 之间存在着不可忽视的关系,其中部分患者同时存在其他自身免疫性疾病,如重症肌无力、格林-巴利综合征、系统性狼疮和硬皮病皮炎^[4-7]。由于此类疾病都有很强的自身免疫机制,因此相较于原发性 ITP 患者,合并自身免疫性甲状腺疾病的 ITP 患者的自身免疫耐受性存在显著的缺陷,这些缺陷可能使 ITP 患者对标准的 ITP 治疗抵抗^[8]。此外,两种疾病可能存在遗传倾向,Bizzaro^[9]报告了 ITP 和 Graves 病在同一家族的几个成员中共存,认为两种疾病的遗传倾向与 *HLA-B8* 相关。

ITP 与 Graves 病可能同时发生,也可能在治疗一种或另一种疾病过程中发展成 Graves 病或 ITP,尽管两种疾病发病之间的时间间隔可能从数月到数年不等^[3]。一项对 71 例 ITP 患者的回顾性研究发现,4 例患者在诊断 ITP 前被诊断为 Graves 病^[10]。一项关于甲状腺疾病和血小板减少症的大规模研究发现,ITP 患者普遍合并甲状腺疾病^[11],其中 ITP 患者合并 Graves 病的发病率为 8%~14%^[12]。

目前,Graves 病相关的血小板减少症的发病机制考虑为甲状腺激素激活网状内皮系统,以及甲状腺和血小板自身免疫之间的重叠^[13-14]。Panzer 等^[13]研究了甲状腺功能亢进患者的血小板寿命,通过分析 15 例应用抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进患者治疗前后 3 周的血小板计数、平均血小板体积、钡^[111In]标记的血小板动力学及血小板相关 IgG 和 IgM 水平。研究发现与治疗前相比,治疗 3 周后患者的血小板计数显著增加,平均血小板体积减少,所有患者钡^[111In]标记的血小板动力学恢复正常。与 90 例甲状腺功能正常的患者相比,甲状腺功能亢进患者的血小板寿命明显缩短。结果表明血小板存活时间的缩短是新陈代谢性质的,而不是免疫介导的。另一项实验研究评估了 T_3 诱发甲状腺功能亢进的大鼠和对照组血小板寿命^[14]。研究发现用 T_3 诱导的大鼠早期出现血小板计数减少,对照组大鼠输注 T_3 诱导大鼠的血小板后,血小板计数正常,而对照组血小板输注到 T_3 诱导的大鼠体内时,平均血小板存活时间减少。结果提示 Graves 病患者血小板减少可能是网状内皮细胞吞噬功能增强的结果。甲状腺激素可能导致 ITP 合并 Graves 病患者对标准 ITP 治疗的抵抗^[12]。然而,网状内皮细胞过度激活引起的血小板减少,一般是轻至中度,这可能不是本例 ITP 合并 Graves 病中观察到的重度血小板减少症发病的唯一机制。另一种理论

认为,自身免疫机制使得抗甲状腺受体抗体和血小板表位之间存在交叉反应,从而解释了这两种疾病之间存在关联^[15]。Cordiano 等^[15]分析了 3 组存在自身免疫性疾病及 ITP 患者,其中 18 例患者存在自身免疫性甲状腺疾病合并 ITP,19 例单纯自身免疫性甲状腺疾病患者,22 例单纯 ITP 患者。在大多数 ITP 患者中检测到血小板相关 IgG 或特异性循环血小板抗体,包括有和无自身免疫性甲状腺疾病的患者(分别为 83% 和 86%)。在单纯自身免疫性甲状腺疾病患者中,19 例患者中有 2 例(10%)检测到抗血小板抗体。自身免疫性甲状腺疾病并发 ITP 患者与单纯 ITP 患者抗血小板自身抗体的特异性无显著性差异。Altintas 等^[16]研究发现相同的抗甲状腺抗体可能通过提供血小板受体的早期破坏而与之发生反应。

甲状腺相关疾病及其治疗对 ITP 临床病程的影响仍存在争议。大量的病例报告和系列报道表明,未经治疗的甲状腺功能亢进症可能是标准 ITP 治疗无效的原因。Herman 等^[17]报道了一名患有甲状腺功能亢进和 ITP 的年轻女性,在成功治疗甲亢后血小板计数恢复正常。在对 ITP 合并甲状腺功能亢进病例的回顾中发现,在 7% 的 ITP 患者中,血小板计数会对潜在的甲状腺毒症治疗后提升,且在许多情况下血小板减少症对其他疗法是有抵抗的。Sugimoto 等^[18]报告了一例有 10 年服用抗甲亢药物治疗的 Graves 病患者,其血小板计数和 TSH 值之间存在平行关系,因为没有使用皮质类固醇或其他免疫抑制剂,所以 ITP 的转归可以归因于 Graves 病的治疗。抗甲亢药物治疗 Graves 病是临床常用手段,在 ITP 合并 Graves 病中亦有应用,近年来血小板减少作为¹³¹I 治疗 Graves 病患者适应症之一也得到了广泛认可^[19]。Shekhda^[20]报告了一例印度裔 36 岁女性,先诊断为甲状腺功能亢进,但未得到很好的控制,并伴有严重的血小板减少症,且病因不明。该患者后被诊为 ITP 并开始接受类固醇激素治疗。经过几个月的类固醇治疗后血小板计数没有改善。但在开始使用抗甲状腺药物后,血小板计数恢复正常。Jung 等^[21]报道一例 24 岁 ITP 合并 Graves 病患者在服用抗甲亢药物 8 个月内血小板由 $68 \times 10^9/L$ 急剧下降至 $7 \times 10^9/L$,患者停药后行¹³¹I 治疗,随着甲状腺功能恢复正常后血小板提升至 $240 \times 10^9/L$,血小板的进一步减少考虑为抗甲亢药物不良反应。本例患者甲亢症状较典型,而抗甲状腺药物治疗本

身就有血液系统方面的不良反应,药物不良反应有时会适得其反^[22]。同时基于患者甲亢病情控制不佳,重度血小板减少,故未选择手术。¹³¹I 主要被亢进的甲状腺组织摄取,骨髓照射量小,不足以引发血小板继续下降,因此¹³¹I 治疗是 Graves 病合并 ITP 患者的首选^[1]。本例患者 ITP 与甲亢病情的严重程度密切相关,FT₃、FT₄ 水平与 PLT 基本成反向变化,患者经¹³¹I 治疗后血小板水平发生逆转。因此,¹³¹I 治疗对于 ITP 合并 Graves 病患者可能产生巨大益处。

2019 年发表的《成人原发免疫性血小板减少症研究与诊治国际共识报告》并没有考虑将甲状腺功能作为 ITP 难治性患者的常规调查^[23]。本病例的观察结果表明,¹³¹I 疗效确切、临床结局可预期,对于 Graves 病合并 ITP 患者疗效显著,临床医生需要加深对 Graves 病的认识,及时做出正确的诊治决策,以提高患者的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 242-253. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20201109-00405.
- [2] Jackson AS. Acute hemorrhagic purpura associated with exophthalmic goiter[J]. JAMA, 1931, 96: 38-39. DOI: 10. 1001/jama. 1931. 27220270001012.
- [3] Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23: 1251-1260. DOI: 10. 1016/j. hoc. 2009. 08. 003.
- [4] Segal BM, Weintraub MJ. Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis, idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Intern Med, 1976, 85(6): 761-763. DOI: 10. 7326/0003-4819-85-6-761.
- [5] Kohli RS, Bleibel W, Bleibel H. Concurrent immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barre syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis[J]. Am J Hematol, 2007, 82(4): 307-308. DOI: 10. 1002/ajh. 20771.
- [6] Oren ME, Cohen MS. Immune thrombocytopenia, red cell aplasia, lupus, and hyperthyroidism[J]. South Med J, 1978, 71(12): 1577-1578. DOI: 10. 1097/00007611-197812000-00038.
- [7] Kamei N, Yamane K, Yamashita Y, et al. Anti-Ku antibody-positive scleroderma-dermatomyositis overlap syndrome developing Graves' disease and immune thrombocytopenic purpura[J]. Intern Med, 2002, 41(12): 1199-1203. DOI: 10. 2169/internal-medicine. 41. 1199.
- [8] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity[J]. Blood, 2009, 113(26): 6511-6521. DOI: 10. 1182/blood-2009-01-129155.
- [9] Bizzaro N. Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism[J]. Am J Hematol, 1992, 39(4): 294-298. DOI: 10. 1002/ajh. 2830390411.
- [10] Eric MC, Rahul N, Michael K, et al. Thyroid disorder-related immune thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics[J]. Blood, 2008, 112(11): 4561-4561. DOI: 10. 1182/blood. V112. 11. 4561. 4561.
- [11] Ioachimescu AG, Makdissi A, Lichtin A, et al. Thyroid disease in patients with idiopathic thrombocytopenia: a cohort study[J]. Thyroid, 2007, 17(11): 1137-1142. DOI: 10. 1089/thy. 2007. 0066.
- [12] Liebman H. Other immune thrombocytopenias[J]. Semin Hematol, 2007, 44(4 Suppl 5): S24-S34. DOI: 10. 1053/j. semihematol. 2007. 11. 004.
- [13] Panzer S, Haubenstock A, Minar E. Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, ¹¹¹-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70(2): 491-496. DOI: 10. 1210/jcem-70-2-491.
- [14] Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, et al. Thrombocytopenia in Graves' disease: effect of T₃ on platelet kinetics[J]. Acta Haematol, 1980, 63(4): 185-190. DOI: 10. 1159/000207396.
- [15] Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA, et al. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? [J]. Clin Exp Immunol, 1998, 113(3): 373-378. DOI: 10. 1046/j. 1365-2249. 1998. 00677. x.
- [16] Altintas A, Pasa S, Cil T, et al. Thyroid and celiac diseases autoantibodies in patients with adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Platelets, 2008, 19(4): 252-257. DOI: 10. 1080/09537100801894651.
- [17] Herman J, Resnitzky P, Fink A. Association between thyrotoxicosis and thrombocytopenia. a case report and review of the literature[J]. Isr J Med Sci, 1978, 14(4): 469-475.
- [18] Sugimoto K, Sasaki M, Isobe Y, et al. Improvement of idiopathic thrombocytopenic purpura by antithyroid therapy[J]. Eur J Haematol, 2005, 74(1): 73-74. DOI: 10. 1111/j. 1600-0609. 2004. 00341. x.
- [19] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0229.
- [20] Shekhda KM. The association of hyperthyroidism and immune thrombocytopenia: are we still missing something? [J]. Ci Ji Yi Xue Za Zhi, 2018, 30(3): 188-190. DOI: 10. 4103/tcmj. tcmj_139_17.
- [21] Jung RS, Parghane RV, Sood A, et al. Primary autoimmune thrombocytopenia and co-existing Graves' disease: role of radioiodine-131[J]. Indian J Nucl Med, 2014, 29(3): 195-196. DOI: 10. 4103/0972-3919. 136602.
- [22] 孟贺利, 靳德芬, 刘秋萍. 抗甲状腺药物引起血小板减少 200 例分析[J]. 河南诊断与治疗杂志, 2001(04): 247-248. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3474. 2001. 0405.
- [23] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2019000812.

(收稿日期: 2022-02-28)