

甲巯咪唑致中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎患者的用药监护

袁菱, 李爽, 杨青, 蔡宁, 童德银

宿迁市第一人民医院药学部 (江苏宿迁 223800)

【摘要】 临床药师参与 1 例甲巯咪唑致中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎患者的临床实践。患者因甲状腺功能亢进症、中性粒细胞缺乏入院, 入院后经抗感染及抗病毒治疗后效果不佳, 并伴有淋巴结肿大疼痛, 临床药师对用药情况及药物治疗情况分析, 给临床提供用药建议, 并分析患者高热可能与药物热、细菌及病毒性感染无关, 考虑患者淋巴结炎不排除坏死性淋巴结炎可能, 患者使用糖皮质激素后无发热。该病例提示临床药师通过参与甲巯咪唑致中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎患者的临床治疗过程, 利用自身药学专业特长, 提升了合理用药水平, 可更好地为临床和患者服务。

【关键词】 甲巯咪唑; 中性粒细胞缺乏; 坏死性淋巴结炎; 药学监护

Pharmaceutical caring of neutrophil deficiency and histiocytic necrotizing lymphadenitis induced by methimazole

Ling YUAN, Shuang LI, Qing YANG, Ning CAI, De-Yin TONG

Department of Pharmacy, First People's Hospital of Suqian, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Corresponding author: De-Yin TONG, Email: tongdy1971@163.com

【Abstract】 In this report, we described a case of a clinical practice, in which the pharmacist was involved in the treatment of a patient, who was diagnosed with neutrophil deficiency and histiocytic necrotizing lymphadenitis induced by methimazole. The patient was admitted to the hospital for hyperthyroidism and neutrophil deficiency. After anti-infection and antiviral treatment, the patient had poor treatment effect and developed lymph node pain. Clinical pharmacist analyzed medication effects in patient and provided clinical medication advice. Clinical pharmacist considers the high fever may be unrelated to drug fever, bacterial and viral infection. Lymph node pain indicates that clinicians should be aware of the coexistence of histiocytic necrotizing lymphadenitis, and the patient had no fever after using glucocorticoids. This case suggests that clinical pharmacists can better serve the clinic and patients by participating in the clinical treatment process of patients with neutrophil deficiency and histiocytic necrotizing lymphadenitis caused by methimazole and using their professional expertise in pharmacy to improve the rational use of drugs.

【Keywords】 Methimazole; Neutrophil deficiency; Histiocytic necrotizing lymphadenitis; Pharmaceutical care

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202308015

基金项目: 江苏省青年医学人才项目 (QNRC2016483)

通信作者: 童德银, 主任药师, Email: tongdy1971@163.com

甲巯咪唑是硫脲类抗甲状腺药物，用于治疗毒性弥漫性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿及甲状腺癌所引起的各种类型的甲状腺功能亢进症，其常见不良反应包括皮肤瘙痒、荨麻疹、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、味觉减退、关节和肌肉酸痛等^[1]。2018年国家药品监督管理局发布关于修订甲巯咪唑片说明书的公告，要求说明书中甲巯咪唑的不良反应需包含血液和淋巴系统、肝胆系统、皮肤及其附件等。甲巯咪唑在血液和淋巴系统不良反应中较多见白细胞减少和中性粒细胞减少，而引起中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎的个案报道少见。本文报道了临床药师参与1例甲巯咪唑致中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎患者的临床实践，结合文献探讨患者病情变化及应对措施，为临床用药提供参考。此次临床实践已获得患者知情同意，并经宿迁市第一人民医院伦理委员会批准（批件号：20230009）。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者，女，52岁，身高163 cm，体重64 kg，身体质量指数（BMI）24.09 kg·m⁻²。8年前无明显诱因出现心悸、易怒、乏力、怕热、手抖，伴体重减轻，伴多食，伴明显皮肤潮热，伴大便次数增多，约3~4次/d，无恶心、呕吐，无下肢无力，就诊于外院，诊断为“甲状腺功能亢进”，予以药物对症治疗，自诉治愈，未规律门诊复诊。近1个月来，患者再次出现心悸，伴明显乏力，遂于2021年1月16日就诊于外院，考虑“甲状腺功能亢进”，予以甲巯咪唑（赛治，MerckKGaA公司，规格：10 mg，批号：C10000569）10 mg，po，bid 对症治疗。2月10日患者出现咽干咽痛，伴颈部显著疼痛，双耳放射痛，伴畏寒发热，热峰40.5℃，2月11日就诊于我院急诊，予以解热对症治疗，症状未见明显改善。2月12日再次入院，血常规：WBC 0.74×10⁹·L⁻¹，N 0.01×10⁹·L⁻¹，拟“甲状腺功能亢进症、中性粒细胞缺乏”收入入院。入院体检：T 39.2℃，P 126次/min，R 20次/min，BP 139/74 mmHg。患者自发病以来，饮食、睡眠欠佳，轻度头晕，偶有头痛，轻度咳嗽，无明显咳痰，无胸闷胸痛，无尿频尿急尿痛。全身浅表淋巴结无肿大。口唇红润。颈软，颈静脉无怒张，肝颈静脉回流征阴性，双侧甲状腺无肿大，

甲状腺触痛（+）。双肺呼吸音粗，未及干湿啰音。余未见异常。辅助检查：WBC 0.74×10⁹·L⁻¹，N 0.01×10⁹·L⁻¹，Hb 113 g·L⁻¹↓，红细胞沉降率（ESR）74.90 mm·h⁻¹↑，游离三碘甲状腺原氨酸（FT₃）4.91 pmol·L⁻¹，游离四碘甲状腺原氨酸（FT₄）23.69 pmol·L⁻¹↑，促甲状腺激素（TSH）< 0.01 mIU·L⁻¹↓，促甲状腺素受体抗体（TRAb）12.13 IU·L⁻¹，甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）< 5.0 IU·mL⁻¹，抗甲状腺球蛋白抗体（TgAb）< 10.0 IU·mL⁻¹。入院诊断：①甲状腺功能亢进症；②中性粒细胞缺乏；③上呼吸道感染。

1.2 治疗经过

患者入院第1天立即停用甲巯咪唑片，给予碳酸锂片 0.25 g，po，tid 联合盐酸普萘洛尔片 20 mg，po，tid 治疗控制甲亢，利可君片 20 mg，po，tid，重组人粒细胞刺激因子注射液 300 μg，qd，ih，注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg，ivd 升高白细胞治疗，头孢西丁抗感染（具体见图1）。药师认为对于甲巯咪唑引起的中性粒细胞减少症，糖皮质激素治疗可能加重感染，但医生基于临床经验，仍继续使用。患者治疗1 d仍高热，血培养结果未出。考虑为败血症，入院第2天药师建议将抗菌药物升级为亚胺培南西司他丁钠抗感染，予吡喹酮美辛栓退热，患者仍高热，伴有咽痛，双侧颈部疼痛。入院第5天血培养提示肺炎链球菌感染，多种药物敏感，药师考虑咽痛、双侧颈部疼痛可能与甲巯咪唑不良反应相关。感染科医生及药师会诊建议加用万古霉素联合抗感染治疗。患者入院第7~9天热退，第9天停用亚胺培南西司他丁钠，单用万古霉素抗感染（万古霉素谷浓度 16.31 μg·mL⁻¹）。

患者入院第12天外检查受凉后再次出现畏寒发热，热峰40.2℃，C-反应蛋白（CRP）< 5 mg·L⁻¹，B超示：双侧淋巴结肿大，左侧下颌部明显肿痛。入院第14天，降钙素原（PCT）0.087 ng·mL⁻¹，结合患者症状及感染指标，药师考虑不排除万古霉素药物热和病毒感染可能。医生同意，于入院第15天停用万古霉素，调整为头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g，ivd，q8h，用了1 d患者仍高热，抗菌药物调整为头孢曲松 2 g，ivd，q12h 联合左氧氟沙星 0.5 g，ivd，qd，并加用帕拉米韦氯化钠注射液 0.3 g，ivd，qd 联合热毒宁注射液 20 mL，ivd，qd 抗病毒治疗。入院第

15~19天,患者仍畏寒高热,伴左侧下颌部肿痛,予塞来西布胶囊止痛处理,药师提醒医生,塞来西布虽有解热镇痛抗炎作用,但可能掩盖患者的感染症状,且与碳酸锂合用,使体内锂离子浓度升高,可能出现毒性反应(如胃肠道不适、多尿和肌无力等),与左氧氟沙星合用,会降低左氧氟沙星的肾清除率,增加惊厥风险,临床使用时需注意药物相互作用引起的风险。同时,药师结合患者病情及炎症指标,分析患者高热可能与细菌及病毒性感染无关,患者第7~9天热退考虑与甲泼尼龙使用有关,淋巴结肿大伴肿痛不排除坏

死性淋巴结炎可能。感染科医生会诊也考虑坏死性淋巴结炎。入院第19天医嘱停用抗菌药物,加用醋酸泼尼松片对症治疗,建议患者完善淋巴结穿刺,明确组织病理类型,患者及家属拒绝检查。入院第25天患者一般状态尚可,无明显颈部疼痛,无畏寒发热,予以出院,出院后继续服用醋酸泼尼松片。患者出院20d后入院行碘-131治疗,坏死性淋巴结炎已好转。

患者住院期间药物使用情况见图1;体温及WBC、N等感染指标变化情况见图2。

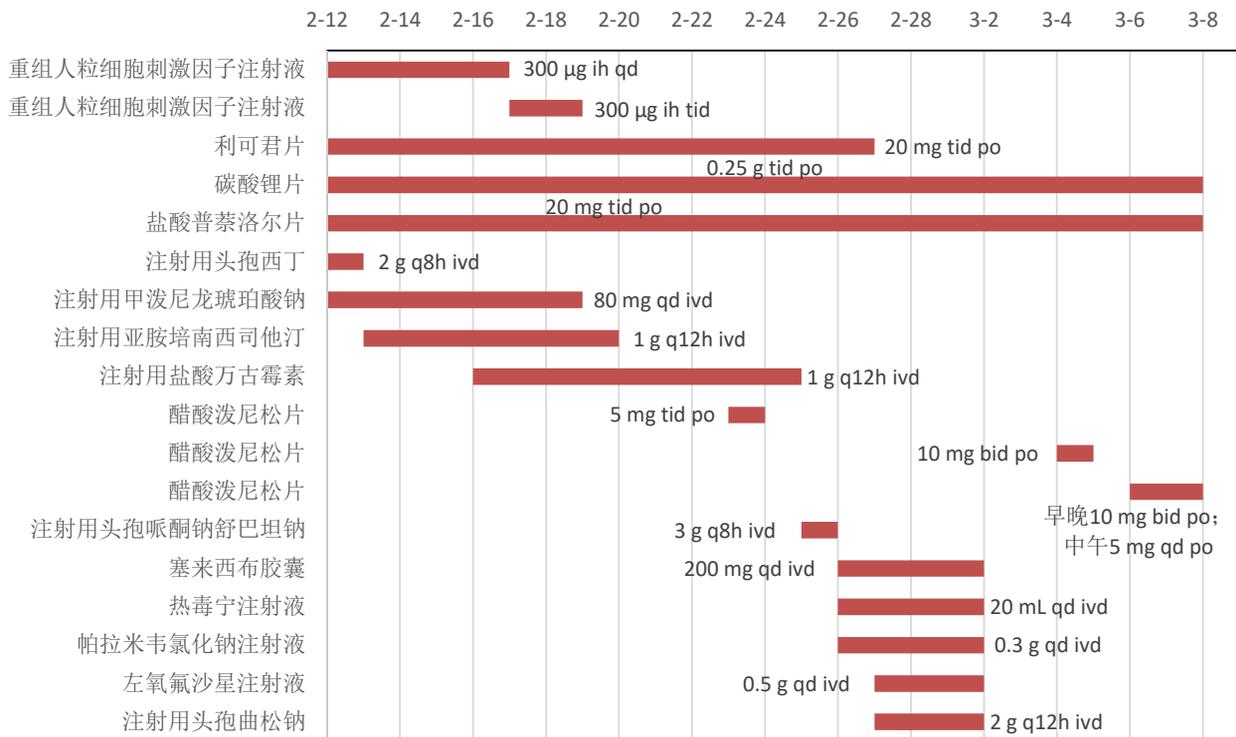


图1 患者住院期间药物治疗情况

Figure 1. Therapeutic drugs used during hospitalization

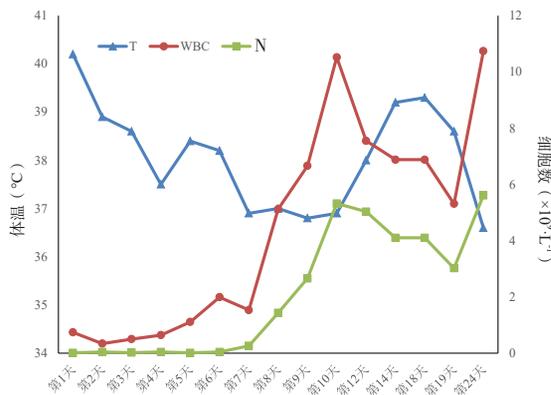


图2 患者住院期间WBC、N及体温检查结果

Figure 2. Patient's leukocyte and granulocyte counts and body temperature during hospitalization

2 讨论

2.1 甲巯咪唑引起的中性粒细胞缺乏

中性粒细胞缺乏是硫脲类药物治疗中罕见但严重的并发症,发生率为0.1%~0.5%。与其他致中性粒细胞缺乏的药物相比,硫脲类药物引起中性粒细胞缺乏的风险更高^[2]。然而,如果患者在使用丙硫氧嘧啶或甲巯咪唑其中一种药物发生中性粒细胞缺乏,因为存在交叉反应的风险,另一种药物也不可服用。本例患者因中性粒细胞缺乏入院不排除甲巯咪唑原因,因此可使用小剂量碳酸锂片联合盐酸普萘洛尔片控制甲亢,碳酸锂可抑制甲状腺激素释放,使血清甲状腺激素水平降

低,普萘洛尔一方面可阻断 β 受体,抑制甲状腺激素的毒性作用,另一方面可以抑制外周组织四碘甲状腺原氨酸(T_4)向三碘甲状腺原氨酸(T_3)转化,从而减少甲状腺激素的作用。中性粒细胞缺乏通常发生于开始治疗的2~3个月内^[3-6]。研究^[7]表明发生中性粒细胞缺乏的平均时间为69 d(范围为11~233 d)^[3],停用甲巯咪唑后中性粒细胞计数的恢复时间约为10 d。本文患者服用甲巯咪唑27 d后出现中性粒细胞缺乏,停用甲巯咪唑后给予对症处理9 d后患者中性粒细胞恢复正常,与文献报道基本相符。甲巯咪唑引起的中性粒细胞缺乏风险可能与剂量有关,一项研究^[8]表明,在甲巯咪唑剂量超过 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的年龄较大患者中,中性粒细胞缺乏更为常见;而另外两项研究^[9-10]表明,与使用剂量为 $5\sim 15\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者相比,使用剂量 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者中出现中性粒细胞缺乏概率更高,本文患者服用甲巯咪唑剂量为 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,与文献报道相符。

甲巯咪唑引起的中性粒细胞减少的机制包括自身免疫抗体的产生、半抗原介导的自身免疫和对骨髓的毒性作用,自身免疫作用是大多数抗甲状腺药物引起的中性粒细胞减少症的原因^[11]。因此对使用该药物的患者在出现发热、咽痛或其他感染等最早期的征象时,立即检测血常规(WBC和N),并在获得结果前停药。目前对监测WBC的价值尚存争议。美国的大多数医生不会进行定期监测,美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南也不推荐监测WBC^[12]。然而,日本的一项研究^[13]发现,在开始治疗后2个月内每2周检测1次血常规,在发生中性粒细胞缺乏或出现症状前可识别出78%的中性粒细胞减少病例。Cooper等^[8]建议,如果N低于 $1\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 时,应停用抗甲状腺药物,对N高于 $1\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 但低于 $1.5\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者进行密切监测。中性粒细胞集落刺激因子已用于严重病例的辅助治疗,具有减少WBC恢复时间和住院时长的效果^[14]。然而,尚无确凿证据表明此类治疗可影响抗甲状腺药物所致中性粒细胞缺乏引起的死亡率^[15]。对于中性粒细胞减少症,有学者认为糖皮质激素可减轻免疫反应对骨髓粒系定向干细胞集落的抑制作用,减少白细胞抗体,同时可以阻断机体自身免疫反应,达到既减少中性粒细胞破坏又增加中性粒细胞生成的双重作用,但

中性粒细胞缺乏经常并存严重感染或细菌及真菌二重感染,且常伴有消化道出血,而糖皮质激素可加重此类不良反应,故对于糖皮质激素的使用尚有争议^[16]。本例患者高热,且感染不明,怀疑败血症,药师不建议用药初期给予激素治疗。

2.2 中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎抗感染药物的选择

本例患者最初感染怀疑是中性粒细胞减少伴发热的细菌性败血症,根据多次血培养及患者感染情况排除了以上情况。给予经验性用亚胺培南西司他丁,后联合盐酸万古霉素(第7~9天),患者热退(图2),继续单用万古霉素治疗3 d后,患者的CRP恢复正常,也未再发热,说明发热不仅是由传染性病原体引起的。患者于第12天外出检查受凉后再次出现畏寒发热,B超示双侧淋巴结肿大,左侧下颌部明显肿痛,热峰 40.2°C ,不排除药物热和病毒感染伴发淋巴结肿大。已有多篇文献^[17]报道万古霉素所致药物热,本例患者使用万古霉素10 d,不明原因高热,炎症指标正常,药品不良反应关联性评价为“可能”,但不能忽视疾病因素,需进一步完善病毒等其他原因。医嘱停用万古霉素,调整为头孢哌酮舒巴坦钠 3 g , ivd, q8h用了1 d,患者仍高热,抗生素调整为头孢曲松联合左氧氟沙星抗感染治疗,并加用帕拉米韦氯化钠注射液联合热毒宁注射液抗病毒治疗,患者期间仍畏寒高热。患者中性粒细胞已恢复正常,再次起热,高热不退,原因未明,医嘱变更频繁,同时覆盖细菌及病毒,对疾病的诊断可能存在干扰性,且患者体温并没有因停用万古霉素和抗病毒治疗好转,仍有高热、淋巴结肿大伴疼痛,结合患者病程及炎症指标分析,患者第7~9天热退考虑与使用甲泼尼龙有关,且甲巯咪唑及中性粒细胞缺乏导致的自身免疫反应,也可能引起淋巴结病^[18],患者淋巴结炎不排除坏死性淋巴结炎可能。经停用抗菌药物,并加用醋酸泼尼松片对症治疗5 d后,患者无明显颈部疼痛,无畏寒发热等症状。该患者坏死性淋巴结炎发作晚于中性粒细胞缺乏伴感染,较隐匿,容易造成临床干扰,临床对于甲巯咪唑引起发热的患者,应警惕坏死性淋巴结炎。坏死性淋巴结炎是一种罕见的自身免疫性疾病^[19],以发热、白细胞减少和淋巴结肿大为特征。尽管已有不少相关研究文献,但其病因和发病机制仍然未知,可能与

病毒感染或自身免疫性疾病有关,这给临床医生和病理学家带来了较大的诊断挑战,尤其是当这种疾病并发急性细菌感染时,抗感染药物的使用及疗效评估应合理,需及时完善病原学等检查,结合病原学等检查结果调整抗感染药物。本例患者抗感染药物疗程 18 d,用药疗程过长,药物变更频繁,对疾病的诊断可能造成干扰。长期使用甲巯咪唑偶尔会导致中性粒细胞减少,自身免疫受损,这可能进一步引起坏死性淋巴结炎。单纯抗感染治疗并不适合坏死性淋巴结炎并发感染,需要采用糖皮质激素治疗^[19]。

2.3 小结

甲巯咪唑引起的中性粒细胞缺乏症在各个年龄段患者中均可能发生,全血细胞计数的常规监测可能有助于在并发症发生之前识别更多的中性粒细胞缺乏症病例。当遇到在服用抗甲状腺药物期间出现一系列感染症状的患者时,需要保持高度怀疑,以发现常见和更不寻常的感染的非典型表现。针对该病例,临床药师对患者病情、用药情况及临床指标等进行药学监护,并对治疗药物的效果进行评价,给临床医师提供合理用药建议。该患者病情复杂并涉及严重的药物不良反应,临床药师通过参与甲巯咪唑致中性粒细胞缺乏伴坏死性淋巴结炎患者的临床治疗过程,利用自身药学专业特长,提升了合理用药水平,可更好地为临床和患者服务。

参考文献

- 袁菱,沈巍,李爽,等.甲巯咪唑致胆汁淤积型肝炎[J].药物不良反应杂志,2018,20(5):382-384.[Yuan L, Shen W, Li S, et al. Cholestatic hepatitis due to methimazole[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2018, 20(5): 382-384.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2018.05.014.
- van Staa TP, Boulton F, Cooper C, et al. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors[J]. Am J Hematol, 2003, 72(4): 248-254. DOI: 10.1002/ajh.10295.
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(9): 657-665. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
- Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): E49-53. DOI: 10.1210/jc.2011-2221.
- Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4776-4783. DOI: 10.1210/jc.2013-2569.
- Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(4): 1606-1614. DOI: 10.1210/jc.2015-4274.
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(9): 657-665. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
- 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. DOI: 10.7326/0003-4819-98-1-26.
- Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily[J]. Thyroid, 2009, 19(6): 559-563. DOI: 10.1089/thy.2008.0364.
- 邓小红,黄朝忠,刘振杰,等.甲巯咪唑片引起重度粒细胞缺乏症1例并文献分析[J].国际医药卫生导报,2022,28(17):2447-2450.[Deng XH, Huang CZ, Liu ZJ, et al. One case report and literature review of severe agranulocytosis induced by methimazole tablets[J]. International Medicine and Health Guidance News, 2022, 28(17): 2447-2450.] DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2022.17.017.
- Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, et al. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 127(1): 92-98. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01720.x.
- 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.
- Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white

- blood cell count monitoring[J]. Arch Intern Med, 1990, 150(3): 621–624. DOI: 10.1001/archinte.150.3.621.
- 14 Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid–drug–induced agranulocytosis[J]. QJM, 2001, 94(8): 423–428. DOI: 10.1093/qjmed/94.8.423.
- 15 Andrès E, Zimmer J, Mecili M, et al. Clinical presentation and management of drug–induced agranulocytosis[J]. Expert Rev Hematol, 2011, 4(2): 143–151. DOI: 10.1586/ehm.11.12.
- 16 冯淑娴, 鲁琼. 3 例甲巯咪唑致粒细胞缺乏症合并感染的治疗分析 [J]. 中南药学, 2014, 12(9): 928–931. [Feng SX, Lu Q. Clinical analysis of agranulocytosis co-infection caused by methimazole: 3 cases[J]. Central South Pharmacy, 2014, 12(9): 928–931.] DOI: 10.7539/j.issn.1672–2981.2014.09.028.
- 17 王培华, 单萍, 李成建. 万古霉素所致药物热文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(4): 238, 245. [Wang PH, Shan P, Li CJ. Literature review of vancomycin–induced drug fever[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2015, 21(4): 238, 245.] DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2015.04.016.
- 18 Tian S, Zhu B, Tian Y, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis with cupriavidus pauculus infection in a patient with graves hyperthyroidism: a case report[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1019–1025. DOI: 10.2147/IDR.S349655.
- 19 Perry AM, Choi SM. Kikuchi–Fujimoto disease: a review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(11): 1341–1346. DOI: 10.5858/arpa.2018–0219–RA.

收稿日期: 2023 年 01 月 18 日 修回日期: 2023 年 03 月 31 日
 本文编辑: 钟巧妮 周璐敏