

· 病例报告 ·

结核药治疗淋巴结核合并干燥综合征、
丙型肝炎致血小板减少一例

陈大为 罗培培

随着结核病发病率上升和抗结核药物应用增加,出现不良反应有增加趋势。因部分患者具有特异性体质、存在特殊基础疾病,更易出现罕见不良反应,往往被临床所忽视。现报道结核药治疗淋巴结核合并干燥综合征、丙型肝炎致血小板减少性紫癜1例,望引起大家重视。

一、病例基本情况

患者女性,47岁,农民。既往5年前病理诊断淋巴结核(当时未抗痨治疗)。此次因预防性抗痨治疗于2012年11月23日入院。患者尿蛋白病史1年。入院前1周于北京军区总医院诊断为:干燥综合征、丙型肝炎。因 γ 干扰素释放试验(TB-spot)阳性。请解放军309医院结核科会诊,建议预防性抗痨治疗后再行免疫抑制治疗。既往史:高血压病史5年应用氯沙坦钾治疗血压控制理想。糖尿病病史2年应用阿卡波糖血糖控制理想。

查体:T:36.6℃、P:82次/min、R:20次/min、BP:133/72 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清楚,精神良好,自主体位。周身淋巴结未触及肿大。口腔可见数枚猖獗齿。心、肺听诊阴性。腹平软,无压痛及反跳痛,无腹壁静脉曲张。肝脏肋下2 cm可触及,质中,无触痛;脾肋下3 cm可触及,质中,无触痛;移动性浊音阴性。病理征阴性。

辅助检查:尿蛋白24小时定量:270 mg/24h。肝功能轻度异常:ALT 46 U/L, ALB 39.9 g/L, TBil 7.4 μ mol/L。肾功能基本正常:尿素氮 3.4 mmol/L, 肌酐 49.0 μ mol/L, 钾离子3.26 mmol/L, 肌酸肌酶48 U/L, 碱性磷酸酶51 U/L。血沉10 mm/h。丙型肝炎抗体阳性;丙型肝炎病毒核糖核酸定量 1.22×10^6 拷贝/ml。TB-spot阳性:淋巴细胞培养+干扰素测定A 100 SFCs/10⁶PBMC, 淋巴细胞培养+干扰素测定B 80 SFCs/10⁶PBMC。结核抗体:LAM抗体阳性;38 kDa抗体阳性。自身免疫指标:抗核抗体(ANA)着丝点型1:200(阳性);抗-着丝点(anti-CB)36阳性(余抗-双股DNA、 β 2-糖蛋白I抗体、心磷脂抗体、抗-PNP/SM、抗-SM、抗-SSA、抗-Ro-52、抗-SSB、抗-ScI 70、抗-Pm ScI、抗-Jo 1、抗-PCNA、抗-dsDNA、抗-核小体、抗-组蛋白、抗-核糖体P、AMA-M2均为阴性)。胸部X线片示无异常。心电图正常。彩色多普勒超声:脂肪肝;脾大;腹膜后异常回声,考虑淋巴结;胆胰双肾未见异常;心脏结构功能未见异常;子宫、双卵巢未见异常;双

侧锁骨上、颈部未触及异常肿大淋巴结。ECT(显影剂^{99m}TcO₄):双侧腮腺、颌下腺摄取及排泌功能减低。

二、患者的诊断及治疗

患者入院后应用对氨基水杨酸钠异烟肼、利福喷丁、吡嗪酰胺和左氧氟沙星抗结核治疗10 d。2012年12月5日查体示生命体征平稳,皮肤可见散在出血点,肘部采血处可见瘀斑。心、肺、腹部无明显异常。急检血常规:PLT 19.0×10^9 /L。6小时后再次急检血常规示PLT 5.0×10^9 /L。行骨髓穿刺术,骨髓像示取材、涂片、染色良好;骨髓增生减低,无核细胞:有核细胞=1000:40,其中粒细胞占50%,红细胞占40%,粒细胞:红细胞=1.25:1;粒细胞增生减低,各阶段细胞形态比值及形态大致正常;红细胞增生活跃,中晚幼红细胞多呈灶性增生,形态未见异常;全片巨核细胞57个,血小板罕见,形态正常。患者停用所有结核药,应用血小板4单位;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠60 mg/次,静脉滴注,1次/d;葡萄糖酸钙注射液1.0 g/次,静脉滴注,1次/d;注射用泮托拉唑钠40 mg/次,静脉滴注,1次/d;酚磺乙胺注射液2.0 g/次,静脉滴注,1次/d。口服鲨肝醇片50 mg/次,3次/d;利血生片10 mg/次,3次/d。第二日复查示PLT 21.0×10^9 /L,随后血小板逐渐上升,恢复至未应用结核药前水平。血小板变化见表1。于2012年12月16日依次加用左氧氟沙星、吡嗪酰胺片、乙胺丁醇抗结核治疗,血小板水平稳定。

讨论 本病例女性血小板减少原因较多,应用结核药前即存在血小板降低,考虑与干燥综合征、丙型肝炎病毒性肝炎脾功能亢进相关。血小板严重下降、恢复与结核药应用、停用有明确时间相关性,故主要原因容易判断。根据相关文献报道,结核药物引起血小板下降与药物中毒反应直接破坏血小板相关,药物作为半抗原与血浆中的大分子蛋白结合形成完全抗原,刺激机体产生抗体,药物再与之结合形成复合物,附着在血小板表面加速其破坏^[1]亦与之相关。干燥综合征血小板下降已证实主要与血小板膜抗原相关抗体产生相关^[2]。丙型肝炎病毒性肝炎脾功能亢进造成血小板过度破坏。此外,造成血小板下降的结核药涵盖面极广。致血小板减少的药物有利福平(rifampicin, RFP)、异烟肼(isoniazid, INH)、对氨基水杨酸(p-aminosalicylate, PAS)、链霉素(streptomycin, SM)、卷曲霉素(capreomycin, CP)、乙胺丁醇(ethambutol, EB)、氨硫脲(thioacetazone, TB1)、比嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)、利福布丁(rifabutin, RBU)、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.028

作者单位:071000 保定市,河北省保定市传染病医院结核一科

通讯作者:陈大为, Email: chen1dalwei1@sina.com.cn

表1 血小板监测图

| 日期 | 11月12日 (8: 00) | 11月24日 (8: 00) | 12月5日 (8: 00) | 12月5日 (14: 00) | 12月6日 (8: 00) | 12月7日 (8: 00) | 12月8日 (8: 00) | 12月12日 (8: 00) | 12月15日 (8: 00) |
|-------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| PL计数 $\times 10^9/L$ | 83 | 57 | 19 | 5 | 21 | 39 | 65 | 71 | 84 |

氧氟沙星 (ofloxacin, OFLX)、环丙沙星、乙硫异烟胺 (ethionamide, TH1314)。考虑本病例患者为结核药主导多种因素共同参与而造成血小板严重下降 (6 h即下降至 $5 \times 10^9/L$), 变化极其迅速, 而血小板严重下降后一旦发生颅内出血, 既有发生生命危险的可能^[3]。故预防成为关键。若再次遇到类似病例, 应用结核药时应慎重选择, 建议顺序应用, 因大多数血液系统损害为利福平造成^[4-5], 如需应用利福平时, 建议最后加用; 血液分析常规密切监测, 尤其在1个月之内 (血小板减少者多数发生在1个月以内^[6]); 一旦发生血小板严重下降需及时正确处理。

陈大为, 罗培培. 结核药治疗淋巴结核合并干燥综合征、丙型肝炎致血小板减少一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 732-733.

参 考 文 献

- 1 马均, 朱莉贞, 潘毓萱. 结核病[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2006: 567.
- 2 兰丽敏. 原发性干燥综合征血液系统损害临床分析. 河北中医, 2011, 33(9): 1421-1423.
- 3 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11版. 北京: 人民卫生出版社. 2001: 2224.
- 4 石富国, 古明, 马世平. 一线主要抗结核药不良反应分布特点文献分析. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 434-437.
- 5 王倩, 陈津红, 韩琴, 等. 441例抗结核药引起血液系统不良反应文献分析. 中国药房, 2008, 19(5): 376-377.
- 6 杨铭, 岳冀, 李曦, 等. 利福平引起血小板减少14例临床分析. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1024-1025.

(收稿日期: 2013-01-07)

(本文编辑: 李卓)

中华医学会