

硫唑嘌呤致 TPMT 基因杂合突变型患者全血细胞减少 1 例

陈頔^{1a}, 侯世芳^{1b}, 金毅², 国红^{1b}, 杨莉萍^{1a*}

(1. 北京医院, 国家老年医学中心 a. 药学部, b. 神经内科, 北京 100730; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳 100016)

【摘要】 患者中年女性, 因间断眼睑下垂、咀嚼及吞咽困难、四肢无力 18 年, 加重 4 月入北京医院, 诊断为重症肌无力。入院后予溴吡斯的明、硫唑嘌呤治疗。硫唑嘌呤采用逐渐加量至足量的方式给药。在使用第 5 天后开始出现白细胞下降, 低至 $2.8 \times 10^9/L$ 。硫唑嘌呤甲基转移酶基因检测结果显示, 为 *TPMT*1*3C* 杂合突变型, 属易发生骨髓抑制的人群。临床药师建议, 该患者在硫唑嘌呤逐渐加量期间出现全血细胞减少, 且基因检测结果提示存在突变, 易发生骨髓抑制, 应停用硫唑嘌呤, 换用其他治疗方案。临床接受建议, 停用硫唑嘌呤, 使用糖皮质激素进行免疫抑制治疗。

【关键词】 硫唑嘌呤; 白细胞减少; 硫唑嘌呤甲基转移酶

【中图分类号】 R 979.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0065-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.014

Azathioprine induced leukopenia in a patient with TPMT heterozygous mutation genotype

CHEN Di^{1a}, HOU Shi-fang^{1b}, JIN Yi², GUO Hong^{1b}, YANG Li-ping^{1a*}

(1. Beijing Hospital, National Center of Gerontology, China a. Department of Pharmacy, b. Department of Neurology, Beijing 100730; 2. Department of pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Liaoning Shenyang 100016)

【Abstract】 One female patient was diagnosed with myasthenia gravis with intermittent ptosis, chewing and swallowing difficulties, limb weakness for 18 years. She was given the treatment by pyridostigmine and azathioprine. The dosage of azathioprine increased gradually to a sufficient therapeutic dose. After the use of azathioprine, count of white blood cells began to decline on the fifth days as low as $2.8 \times 10^9/L$. TPMT gene test showed that the *TPMT*1*3C* heterozygous mutation genotype, which is prone to bone marrow suppression. Clinical pharmacist suggested the discontinuation of azathioprine for this patient due to high risk of leukopenia with *TPMT*1*3C* genotype. Doctor accepted the proposal of discontinuation azathioprine, and then switched to glucocorticoid.

【Key words】 azathioprine; leukopenia; thiopurines-methyltransferase

1 病例简介

患者, 女, 44 岁, 因间断眼睑下垂、咀嚼及吞咽困难、四肢无力 18 年, 加重 4 月入住北京医院。患者 18 年前精神创伤后出现双眼睑下垂、复视, 3 个月内逐渐出现咀嚼、吞咽困难, 抬臂梳头费力, 后发展为下蹲困难, 气短, 活动后加重, 休息后可减轻, 晨轻暮重。于 1996 年 5 月就诊于北京医院, 行胸部 CT, 见胸腺占位, 行新斯的明试验(+), 诊断“重症肌无力Ⅲ型”。于 1996 年 6 月 21 日行胸腺摘除术, 术后病理胸腺瘤(淋巴上皮型)。术

后予溴吡斯的明、强的松、硫唑嘌呤(AZA)治疗后上述症状完全缓解, 1 年后停药。4 月前, 患者无明显诱因出现眼睑下垂, 复视, 口服溴吡斯的明片 60 mg bid 后眼部症状缓解, 但出现咀嚼困难, 构音不清。3 月前患者腹泻后上述症状较前加重, 伴四肢乏力明显, 为进一步诊治于 2014 年 3 月 4 日收入北京医院神经内科。入院查体: 生命体征正常。眼睑遮挡角膜: 左右均 10~2 点, 左侧眼外展露白 1 mm, 右侧眼外展露白 2 mm。双眼球左右活动自如, 双瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。四肢肌

【收稿日期】 2015-11-02

【作者简介】 陈頔, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133637; E-mail: chendiaa111@163.com

【通讯作者】 * 杨莉萍, 女, 博士, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133638; E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

力基本正常。疲劳试验：左眼睑 10 秒，右侧眼睑 15 秒，左上肢 65 秒，右上肢 110 秒，双下肢疲劳试验 28 秒。既往病史：慢性肾小球肾炎 6 年，发现血压升高 4 年，口服替米沙坦治疗。

入院当日予溴吡斯的明片 60 mg, tid 治疗。3 月 5 日血常规：白细胞 (WBC) $4.5 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 (HGB) 99 g/L，血小板计数 (PLT) $153 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 (NEUT) $2.38 \times 10^9/L$ 。考虑患者既往使用硫唑嘌呤有效，且既往是否出现不良反应不详。于 3 月 7 日开始使用硫唑嘌呤片 25 mg qd，3 月 10 日加量至 50 mg qd。3 月 10 日复查血常规 WBC $4.41 \times 10^9/L$ ，HGB 94 g/L，PLT $129 \times 10^9/L$ ，NEUT $2.86 \times 10^9/L$ 。3 月 12 日血常规 WBC $3.21 \times 10^9/L$ ，HGB 93 g/L，PLT $128 \times 10^9/L$ ，NEUT $1.37 \times 10^9/L$ 。考虑患者白细胞呈逐渐下降趋势，予利可君片 40 mg tid、鲨肝醇片 40 mg tid 升白治疗。3 月 14 日血常规 WBC $2.83 \times 10^9/L$ ，HGB 92 g/L，PLT $123 \times 10^9/L$ ，NEUT $1.3 \times 10^9/L$ 。考虑患者白细胞下降可能与硫唑嘌呤相关，暂时停用硫唑嘌呤，进行硫唑嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 基因检测。3 月 15 日血常规 WBC $3.46 \times 10^9/L$ ，HGB 93 g/L，PLT $114 \times 10^9/L$ ，NEUT $1.54 \times 10^9/L$ 。3 月 18 日基因检测结果回报，该患者为 TPMT*1*3C 杂合突变型，TPMT 活性中度降低。结合基因检测结果与临床情况，患者不宜使用硫唑嘌呤，改用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗，起始剂量 750 mg，qd，每使用 3 d 减量 1 次，具体方案如下：750 mg ivgtt qd \times 3 d、500 mg ivgtt qd \times 3 d、240 mg ivgtt qd \times 3 d、120 mg ivgtt qd \times 3 d，后转为口服甲泼尼龙片 60 mg qd，此后每周减 8 mg。激素冲击期间乏力症状略有加重，减量后肌无力症状较前缓解。期间白细胞逐渐上升，3 月 19 日血常规 WBC $8.23 \times 10^9/L$ ，HGB 87 g/L，PLT $154 \times 10^9/L$ ，NEUT $7.41 \times 10^9/L$ 。3 月 27 日血常规 WBC $10.43 \times 10^9/L$ ，HGB 105 g/L，PLT $212 \times 10^9/L$ ，NEUT $8.71 \times 10^9/L$ 。4 月 7 日疲劳试验：左侧眼睑 50 秒，右侧眼睑 60 秒，双上肢 50 秒，双下肢 60 秒，较入院时好转，无其他不适主诉，于 4 月 11 日出院，院外将激素逐渐减量。住院期间患者血细胞变化过程见图 1。

2 药师建议

患者硫唑嘌呤代谢相关基因检测结果为

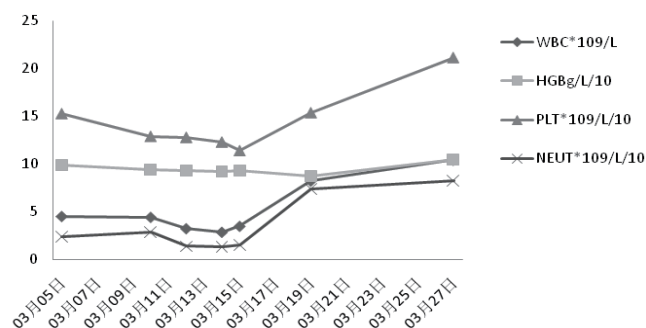


图1 患者血细胞变化图

TPMT*1*3C 杂合突变型，TPMT 活性中度降低，应减少剂量，正常起始剂量的 30%~50%，根据耐受程度调整剂量，如果发生骨髓抑制需要继续降低剂量。根据《中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015》^[1]，成人重症肌无力患者的常用剂量为每天 2~3 mg·kg⁻¹，通常从半量开始服药，7~10 d 后复查血常规和肝肾功能，如结果正常可加到足量。该患者 44 岁，体质量 68 kg，预计用量每天为 150~200 mg。而患者在每天用量为 50 mg 时，已出现了明显的血象下降情况，考虑白细胞下降与硫唑嘌呤相关。因此，结合基因检测与临床情况，避免出现严重的骨髓抑制，权衡风险与获益，建议停用硫唑嘌呤，换用其他药物治疗。临床接受建议，选择糖皮质激素冲击治疗的方案，患者病情好转。

3 讨论

3.1 硫唑嘌呤相关的骨髓抑制

硫唑嘌呤可能与骨髓抑制相关，此作用呈剂量相关性，且通常可逆。最常见的表现是白细胞减少症（类风湿关节炎患者发生率 5%~28%，肾移植患者发生率 16%~50%），有时表现为贫血和血小板减少症，罕见粒细胞缺乏症、全血细胞减少和再生障碍性贫血^[2]。文献 [3] 报道使用硫唑嘌呤的患者发生急性骨髓抑制的时间多在使用后 22~31 d，白细胞及血小板下降越快，提示骨髓抑制越严重。发生骨髓抑制时，停用硫唑嘌呤并予以人重组粒细胞集落刺激因子，输血小板等治疗后 2~3 周内骨髓功能均可恢复。文献 [4] 报道，AZA 大剂量及用药过久时可有严重骨髓抑制，甚至出现再生障碍性贫血，一般在用药 6~10 d 后出现。一项荟萃分析显示，AZA 发生骨髓抑制的发病率为 7%，严重骨髓抑制的发生率为 1.1%，病死率为 1%，发生时间为用药 12 d~27 年，但在用药的开始数月内发生

率较高^[5]。一项近期发表的回顾性研究^[6], 分析了 302 例使用硫唑嘌呤的克罗恩病或溃疡性结肠炎患者不良反应的发生情况。结果显示, 98 例 (32%) 患者在用药后的第 0.5~12.3 个月出现了不良反应, 79.6% 的患者减少用药剂量后可以恢复。最常见的不良反应为白细胞减少 (50 例), 其次分别为胰腺功能异常 (13 例)、肝功能异常 (10 例)、恶心 (7 例)、呕吐 (6 例) 等。该患者此次用药前血常规正常, 用药 5 d 后白细胞低于正常值, 呈逐渐下降趋势, 停药并进行相关治疗后, 白细胞逐渐恢复。故结合硫唑嘌呤药理特点和国内外报道, 按国家药品不良反应监测中心不良反应因果关系, 认为硫唑嘌呤与该患者全血细胞减少存在相关性。

3.2 TPMT 基因检测

TPMT 是硫唑嘌呤代谢过程中的关键酶, TPMT 的遗传多态性影响着该酶的活性, 其活性高低于 AZA 导致骨髓抑制的风险存在相关性, 因此 TPMT 基因检测可以预测患者服用硫唑嘌呤后发生。TPMT 为常染色体共显性遗传, 目前已发现至少 20 种导致酶活性下降的突变等位基因^[7], TPMT 基因突变类型和等位基因频率在不同种族间有显著差异。TPMT*3C 有可能是中国人群中最主要的 TPMT 基因突变类型^[8], 有报道^[9], 突变频率为 2.2%。TPMT 基因野生纯合型 *1*1 (AA) TPMT 活性正常; 突变杂合型 *1*3C (AG) TPMT 活性中度降低; 突变纯合型 *3C*3C (GG), TPMT 活性缺失^[10]。FDA 建议, 正常基因型 (*1*1) 的患者开始剂量 (例如每天 2~3 mg·kg⁻¹), 根据疾病的类型调整剂量, 两周后达到药物浓度的稳态; TPMT*3C 基因型 (杂合, TPMT 活性中度降低) 的患者应减少剂量 (正常起始剂量的 30%~50%, 例如每天 1~1.5 mg·kg⁻¹), 根据耐受程度调整剂量。2~4 周后达到稳态血药浓度。如果发生骨髓抑制需要继续降低剂量; TPMT 活性完全缺失的患者, 剂量降低到 1/10, 由原来的每天 1 次变成每周只给 3 次, 根据骨髓抑制的程度和特别疾病的需要调整。因此, 测定 TPMT 基因型可筛查出可能发生骨髓抑制的高风险人群, 但是由于拥有正常 TPMT 活性和基因型的个体仍然有可能出现血细胞减少症, 密切的血象检查仍然是必要的。同时可导致骨髓抑制的新基因突变位点不断被发现, 如 TPMT* 26 (208F → L), 未列入常规检测范围, 另外还可能有一些尚未发现的位点存在突变^[11]。同时, 最新的研究表明 NUDT15 可能与骨髓抑制相关,

有报道 NUDT15 c.415C>T 变异者而 TPMT 基因不存在突变的患者发生了严重的骨髓抑制^[12]。本案例中的患者 TPMT*1*3C 杂合突变型, TPMT 活性中度降低, 在使用 AZA 常规剂量约 1/3 ~ 1/4 时已经出现了较明显的白细胞下降, 考虑基因型与血像的变化可能存在相关性, 为避免发生更严重的骨髓抑制停用 AZA。由此可见, 在使用 AZA 治疗前, 有必要进行 TPMT 基因型检测, 预测发生骨髓抑制的风险, 实施个体化用药。

【参考文献】

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11):934-940.
- [2] 刘硕, 秦颖, 王乃翔. 硫唑嘌呤的药物不良反应及合理用药概述[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(7):390-393.
- [3] 詹忠平, 杨岫岩, 黄民, 等. 硫唑嘌呤致血液系统危险的临床特征和酶学基础[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(3):145-148.
- [4] 张亚同, 范芸, 赵楠. TPMT 基因无变异的患者发生硫唑嘌呤相关全血细胞减少症 1 例[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10):634-636.
- [5] Gisbert J P, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review[J]. Am J Gastroentero, 2008, 103(7):1783.
- [6] Avallone E V, Pica R, Cassieri C. Azathioprine treatment in inflammatory bowel disease patients: type and time of onset of side effects[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(2):165-170.
- [7] Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German Caucasians and identification of novel TPMT variants[J]. Pharmacogenetics, 2004(14): 407-417.
- [8] Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase genepolymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2009, 79(1):58-63.
- [9] 夏泉, 黄燕, 汪燕燕. 硫嘌呤甲基转移酶基因多态性联合硫唑嘌呤核苷酸血药浓度监测在硫唑嘌呤治疗炎症性肠病治疗中的临床应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(3):302-308.
- [10] Gonzalez-Del A, Bermudez-Lopez C, Alcantara-Ortigoza M A, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genetic polymorphisms in Mexican newborns[J]. J Clin Pharm Ther, 2009, 34(6):703-708.
- [11] 刘维萍, 张彦芬, 李涛, 等. 硫唑嘌呤致无 TPMT 基因常见致病位点突变患者严重脱发和骨髓抑制一例[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3(5):275-276.
- [12] Ailing Z, Jing Y, Jingli L, et al. Further evidence that a variant of the gene NUDT15 may be an important predictor of azathioprine-induced toxicity in Chinese subjects: a case report[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(5):572-574.