

自體免疫甲狀腺功能低下合併 自體免疫溶血性貧血：病例報告

謝芳傑 張正雄¹ 杜思德

彰化基督教醫院 內分泌新陳代謝科 ¹血液腫瘤科

摘 要

一位 27 歲女性，最近幾個月走路容易喘、心悸、全身無力、食慾不佳及頭暈。患者甲狀腺呈瀰漫性腫大，甲狀腺功能則出現 TSH 高，及高效價 anti-TPO 抗體，因此診斷為自體免疫甲狀腺功能低下(autoimmune hypothyroidism)，橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)是最可能的疾病。此外，還發現嚴重的巨血球性貧血，direct Comb's test 強烈陽性而診斷為自體免疫溶血性貧血。經過類固醇治療後貧血狀況才獲得改善。自體免疫甲狀腺功能低下合併自體免疫溶血性貧血，到目前為止只有少量的病例報告，尚未被歸類於任何自體免疫症候群中，容易被臨床醫師所忽略。自體免疫溶血性貧血的治療方式和其他貧血截然不同：甲狀腺素補充療法無效，需以類固醇治療，所以及時正確診斷對病患的治療很重要。

關鍵詞：甲狀腺功能低下 (Hypothyroidism)
自體免疫甲狀腺疾病 (Autoimmune thyroid disease)
自體免疫溶血性貧血 (Autoimmune hemolytic anemia)
巨血球性貧血 (Macrocytic anemia)

前言

貧血是甲狀腺功能低下患者相當常見的合併症。甲狀腺功能低下引起貧血的致病機轉很多：(1) 甲狀腺功能低下可導致紅血球生成素 (erythropoietin; EPO) 抗性，而引起貧血¹。(2) 鐵缺乏：可來自月經量過多，一部份自體免疫甲狀腺疾病 (autoimmune thyroid disease; ATD) 患者則是因為罹有無胃酸症(achlohydria)，而造成鐵吸收不良²。(3) 維生素 B₁₂ 吸收不良，及葉酸缺乏等多重原因。

甲狀腺功能低下的貧血通常是正血球性 (normocytic)，若是出現巨血球性貧血 (macrocytic anemia)，較常見的原因是維生素 B₁₂、葉酸缺乏或惡性貧血³。本例報告一名甲狀腺功能低下患者，出現巨血球性貧血，卻是自體免疫溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia; AIHA) 所造成。AIHA 是甲狀腺功能低下罕見的貧血原因，到目前為止只有少量的病例報告，雖然都是自體免疫疾病，但兩者的關聯目前還不清楚，因此尚未被歸類於任何自體免疫症候群中，容易被臨床醫師所忽略。

病例報告

27 歲女性，主訴最近幾個月走路容易喘、心悸、全身無力、食慾不佳、頭暈，因家醫科醫師發現甲狀腺腫大而轉介來內分泌科門診。無發燒，體重無變化，月經還算正常，過去並無其他疾病，平時亦無服用藥物。理學檢查發現：身高 156 公分，體重 60 公斤，心率正常，血壓正常，臉色略為浮腫，結膜蒼白，無突眼，甲狀腺比大姆指末節略大，稍硬無觸痛，有收縮期心雜音，無肝脾腫大，無皮疹，無關節疼痛，無下肢水腫，無運動或感覺異常。初步的實驗室檢查顯示 TSH 15.7 μ U/mL (reference range; 0.35-4.94 μ U/mL)，Free T4 0.72 μ g/dL (reference range; 0.70-1.48 μ g/dL)，Anti-TPO 2347.30 IU/mL (reference range; <12 IU/mL)，RBC 1.71 $\times 10^3$ /uL, Hb 6.3 g/dL，MCV 127.5 fL，WBC 4600/cumm，platelet 242,000/cumm, Urine protein: negative，serum albumin 4.1 g/dL，globulin 2.9 g/dL。甲狀腺超音波顯示低回音異質性瀰漫性腫大，符合自體免疫甲狀腺疾病之常見影像⁴，胸部 X ray 無特別發現。一開始先給予甲狀腺素 (eltroxine 100 μ g 口服，兩日一次) 治療，TSH 下降到 3.6 μ U/mL，但臨床狀況並無改善。血液檢查發現 Hb 下降到 4.2 g/dL。進一步針對貧血進行檢查，ferritin 96.06 ng/mL (reference range; 4.63-204 ng/mL)，vitamin B₁₂ 372 pg/mL (reference range; 180-914 pg/mL)，folate 5.78 ng/mL (reference range; >5.21 ng/mL)，total bilirubin 2.09 mg/dL (reference range; 0.3-1.3 mg/dL)，direct bilirubin 0.86 mg/dL (reference range; 0.1-0.5 mg/dL)，LDH 485 U/L (reference range; 103-193 U/L)，hepatoglobin <10 mg/dL (reference range; 30-200 mg/dL)，reticulocyte 21.4% (reference range; 0.5-1.5%)，direct Comb's test: (2+)，anti-C3d: (+)，anti-IgG: (4+)，ANA: 1:80 (+)，speckle type，顯示是自體免疫溶血性貧血，warm agglutinin 型。開始皮質類固醇治療，投以大劑量皮質類固醇 (methylprednisolone 1000 mg 經靜脈點滴輸注一次給與)，而後給予 prednisolone 每日 45 mg 口服，二個月後患者的 Hb 回升到 9.7 mg/dL，MCV 降為 110.4 fL。

討論

本患者甲狀腺呈瀰漫性腫大，甲狀腺功能則出現 TSH 高，及高效價 anti-TPO 抗體，因此診斷為自體免疫甲狀腺功能低下 (autoimmune hypothyroidism)，橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 是最可能的疾病。巨血球性貧血在自體免疫甲狀腺功能低下患者身上出現，常讓人直接想到是甲狀腺功能低下本身、維生素 B₁₂、葉酸缺乏或惡性貧血所造成，而忽略了自體免疫溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia; AIHA)。AIHA 也是以巨血球性貧血為主，並出現 indirect bilirubin 上升、LDH 上升、haptoglobin 下降、reticulocytosis 等溶血特徵。warm agglutinin AIHA 通常是 direct Coombs' test 陽性，而且 99% 以上是 anti-IgG 或 anti-C3 陽性。本例是典型的自體免疫性溶血性貧血，warm agglutinin 型。

自體免疫甲狀腺疾病 (autoimmune thyroid disease; ATD) 如橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 或葛瑞芙茲病 (Graves' disease)，常合併惡性貧血、原發性腎上腺功能低下、第一型糖尿病等自體免疫疾病，被稱為 autoimmune polyglandular syndrome II，臨床上並不罕見。但是 AIHA 合併 ATD 卻很少被報告，也尚未被歸類於任何自體免疫症候群中。這是一個新的自體免疫症候群，或只是碰巧一起出現於本患者？

從 1959 年芬蘭 Curt Wasastjerna 報告橋本氏甲狀腺炎併發 AIHA 以來⁵，就陸續有這類病例被報告⁶⁻⁸，中國也有數例報告⁹⁻¹¹。這些患者年齡從 16 歲到 60 歲都有，但全部都是女性。這些患者大部份同時合併有 AIHA 及自體免疫血小板減少症 (autoimmune thrombocytopenia; ATP)，也就是 Evans' syndrome⁵⁻⁸。如本例只有單純性的 AIHA 而尚未出現 ATP 的也有，但是較少⁹⁻¹¹。意大利學者曾分析 AIHA、Evans' syndrome 和甲狀腺功能異常的關係¹²，發現 44 個 AIHA 病患中有 5 例是抗甲狀腺抗體 (Antimicrosomal 或 antithyroglobulin antibody) 陽性，其中兩例有亞臨床性甲狀腺功能低下 (subclinical hypothyroidism)；20 個 Evans' syndrome 病患中有 4 例抗甲狀腺抗體陽性，其中三例有亞臨床性甲狀腺功能低下。他認

為 AIHA 及 Evans' syndrome 患者合併甲狀腺功能異常率確實偏高，特別是 Evans' syndrome 更明顯。

葛瑞芙茲病合併 AIHA 或 Evans' syndrome 也有不少病例報告^{13,14}。臺灣亦曾報告一例 ITP 患者後來陸續出現 Graves' disease 及 AIHA¹⁵。因此 ATD 和 AIHA 的共存並不是偶然的。雖然目前尚無法確認其共通的致病機轉為何，但多數認為 AIHA、ITP 及 ATD 具有共同的免疫途徑。也有人提出假說：AIHA、ITP 或 Evans' syndrome 的易感基因（例如 HLA-B8/DR3 等）可能會放大甲狀腺的自體免疫反應而造成 ATD，但到目前並未有一致性的證據及結論^{7,12,14,15}。

發病的時間先後次序，有些是先 AIHA 再 ATD^{8,9}；有些是 AIHA 和 ATD 一起被發現^{5,6,10,11}，如本例；也有些是先 ATD 再 AIHA 然後出現 ITP⁷。這些案例從甲狀腺功能正常¹¹，甲狀腺功能低下^{6,7,9,10}，甚至甲狀腺功能亢進都有⁸，因此甲狀腺功能高低和 AIHA 發生的相關性仍待更多的研究來釐清。

系統性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus; SLE）和自體免疫甲狀腺疾病的關係近年頗多病例報告和研究^{16,17,18}。在自體免疫甲狀腺疾病的抗核抗體（anti-nuclear antibody; ANA）陽性率據估計可高達 35%，但其臨床意義並不清楚¹⁹。本病例也有低效價 ANA，但目前並未有符合 SLE 的其他症狀，是否本例將來會由 AIHA 發展成 Evans' syndrome 甚至 SLE，值得再注意。

甲狀腺功能低下相關之貧血在補充甲狀腺素及相關之營養素後，在三個月內貧血均可獲得改善，MCV 一般也會下降²⁰。也曾有病例報告類風濕性關節炎合併甲狀腺功能低下及嚴重貧血之患者，經甲狀腺素治療後，貧血獲得明顯改善²¹。但是像本病例這種 ATD 合併 AIHA，對甲狀腺素合併營養素的治療是無效的，甲狀腺素的補充甚至可能因為增加組織耗氧量而惡化其貧血症狀。因為治療方式和其他貧血截然不同，所以及時正確診斷 AIHA 對病患的治療很重要。

皮質類固醇是 AIHA 的常用治療藥物，但是皮質類固醇本身卻會抑制甲狀腺功能。超過生理

劑量的皮質類固醇（例如 hydrocortisone 每日 100 mg 以上）會抑制 TSH 分泌，更大劑量的皮質類固醇（例如 dexamethasone 每日 4 mg 以上）則會進一步抑制 T₄ 轉換成 T₃，造成血清 T₃ 濃度下降。所幸這些抑制作用只是短期的，接受長期皮質類固醇治療的患者，並不會導致嚴重的甲狀腺功能低下²²。

結論

甲狀腺功能低下和貧血在臨床症狀上有很多重疊之處，包括走路容易喘、心悸、全身無力倦怠、頭暈等，無論在診斷貧血或甲狀腺功能低下時都應特別注意兩種疾病經常並存；甲狀腺功能低下應同時檢查貧血，反之亦同。雖然目前 AIHA 尚未被列入 Autoimmune polyglandular syndrome，但是對於自體免疫甲狀腺功能低下患者出現之巨血球性貧血的鑑別診斷應加上 AIHA，才能正確診治此疾病。

參考文獻

1. Dilek M, Akpolat T, Cengiz K. Hypothyroidism as a cause of resistance to erythropoietin. *Nephron* 2002; 92: 248.
2. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin N Am* 1975; 59: 1133-45.
3. Lu JY, Huang TS. Pernicious anemia in two cases of subclinical hypothyroidism. *J Intern Med Taiwan* 2000; 11: 126-31.
4. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251-9.
5. Wasastjerna C. Two auto-immune diseases in one patient: A case of hemolytic anemia and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Med Scand* 1959; 165: 299-304.
6. Hennemann HH, Kloss A. Autoimmune haemolytic anemia, thrombocytopenia and thyroiditis: an immunopathological triad. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 609-12.
7. Kang MY, Hahn JR, Jung TS, Lee GW, Kim DR, Park MH. A 20-year-old woman with Hashimoto's thyroiditis and Evans' syndrome. *Yonsei Med J* 2006; 47: 432-6.
8. Geissler D, Ogriseg M, Fill H, Wolf H. Plasmapheresis treatment of three simultaneous autoimmune processes: Hashimoto's thyroiditis with hyperthyroidism, autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia: a case report. *Wien Klin Wochenschr* 1987; 99: 351-5.
9. 高云閣、栗翠鑾。自身免疫性溶血性貧血合併甲狀腺機能減退一例。航空航醫藥 1996; 7: 229-30。
10. 陳佳和、殷綏琮。自身免疫性溶血性貧血合併橋本氏甲狀腺炎繼發甲減一例。臨床內科雜誌 1996; 13: 26。

11. 尤寧、王順清。慢性淋巴細胞性甲狀腺炎合併自身免疫性溶血性貧血一例。安徽醫學 1997; 18: 51。
12. Lio S, Albin M, Girelli G, Perrone MP, Gandolfo G, Conti L, et al. Abnormal thyroid function test results in patients with Fisher-Evans' syndrome. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 163-7.
13. Branchög I, Olsson KS, Weinfeld A, Domellöf L. Association of hyperthyroidism with idiopathic thrombocytopenic purpura and haemolytic anemia. *Acta Med Scand* 1979; 205: 125-31.
14. Ikeda K, Muruyama Y, Yokoyama M, et al. Association of Graves' disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Intern Med* 2001; 40: 1004-10.
15. Lee FY, Ho CH, Chong LL. Hyperthyroidism and Evans' syndrome. A case report. *J Formosan Med Assoc* 1985; 84: 256-60.
16. McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 230-2.
17. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 70-2.
18. Sheu YT, Su YC, Li DK, Lai NS. Systemic lupus erythematosus with autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. *J Intern Med Taiwan* 2004; 15: 134-38.
19. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1159-61.
20. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Quar J Med* 1976; 45: 101-23.
21. McCrea AP, Bell AL. Profound anaemia responding to correction of hypothyroidism in a patient with rheumatoid arthritis. *J Roy Soc Med* 1989; 82: 633.
22. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1688-94.

Autoimmune Hypothyroidism with Autoimmune Hemolytic Anemia : A Case Report

Hon-Ke Sia, Cheng-Shyong Chang¹, and Shih-Te Tu

*Division of Endocrinology and Metabolism, ¹Division of Hematology and Oncology,
Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital*

A 27-year-old woman had shortness of breath upon walking, palpitation, generalized weakness, poor appetite and dizziness of several months' duration. Clinical examination revealed a diffuse goiter, hyperthyrotropinemia, and a high titer of anti-TPO antibody. She was diagnosed to have autoimmune hypothyroidism compatible with Hashimoto's thyroiditis. In addition, she also had severe macrocytic anemia with a strongly positive direct Coomb's test, which suggested autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Her anemia responded to steroid therapy, but not to thyroxine replacement alone. Up to now there have been few reports of autoimmune hypothyroidism associated with AIHA. The two autoimmune disorders have not been grouped together as an autoimmune syndrome. Since the management of AIHA is vastly different from that of the more common hypothyroidism-related anemias, prompt and accurate diagnosis is crucial for treatment. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 437-440)