

· 综述 ·

自身免疫性多发内分泌腺病综合征 I 型研究进展

李杨 万菁菁 李零燕 孙家忠

【摘要】 自身免疫性多发内分泌腺病综合征 I 型 (APS I) 是一种罕见的由于自身免疫调节 (AIRE) 基因突变导致的常染色体隐性遗传病。其临床表现主要包括, 原发性肾上腺皮质功能减退症、甲状旁腺功能减退症和慢性黏膜皮肤念珠菌病, 三者中至少存在 2 个, 同时也可能存在其他的内分泌或非内分泌疾病。其治疗主要包括激素替代、抗感染以及免疫抑制疗法, 通常预后不佳。近 30 余年来中国共报道了 17 例 APS I 患者, 对其组成疾病种类及发病率、起病年龄、AIRE 基因突变等进行总结, 有助于为临床提供参考。

【关键词】 自身免疫性多发内分泌腺病综合征; 原发性肾上腺皮质功能减退症; 甲状旁腺功能减退症; 慢性黏膜皮肤念珠菌病

Recent progress of autoimmune polyglandular syndrome type I Li Yang, Wan Jingjing, Li Lingyan, Sun Jiazhong. Department of Endocrinology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China
Corresponding author: Sun Jiazhong, Email: sjz300@163.com

【Abstract】 Autoimmune polyglandular syndrome type I (APS I) is a rare autosomal recessive disease caused by mutations in the AIRE gene. Its clinical symptoms mainly include: Addison's disease, hypoparathyroidism, mucocutaneous candidiasis. At least two of the three symptoms should occur. Other endocrine or nonendocrine diseases may occur, too. The therapy mainly includes hormone replacement, anti-infection and immunosuppressive treatment. The prognosis is usually poor. There are 17 cases of Chinese patients with APS I during the past 30 years which had been summarized on components, incidence, onset age and AIRE gene mutations in order to provide clinical reference.

【Key words】 Autoimmune polyglandular syndrome; Addison's disease; Hypoparathyroidism; Mucocutaneous candidiasis

自身免疫性多发内分泌腺综合征 I 型 (APS I) 是一种罕见的由自身免疫调节 (AIRE) 基因突变导致的常染色体遗传病, 在某些小种族人群如伊朗犹太人等中的发病率较高, 但现有研究表明, AIRE 的单基因突变比较常见 (1:1 000)^[1]。近几年关于 APS I 及 AIRE 基因的研究有了新的发展, 本文针对 APS I 的流行病学、发病机制、临床表现及治疗等方面的相关进展做出简要叙述, 并总结了近 30 年来的 17 例中国 APS I 患者的发病情况。

1 流行病学

APS I 十分罕见, 女性与男性发病率之比约为 0.8:1~2.4:1, 发病年龄主要在 3~5 岁或者青少年早期。其在某些小基数人群如伊朗犹太人 (1:9 000) 及芬兰人 (1:25 000)、萨丁岛人 (1:14 400)

中患病率较高^[2-4]。而近年来一项研究发现, 在法国的西北部人群中其发病率约为 1:500 000^[5]。

2 发病机制

2.1 基因学 APS I 主要是由于 AIRE 基因突变而发病。AIRE 基因位于染色体 21q22.3, 包含 14 个外显子, 主要在胸腺的髓状上皮细胞及树突状细胞、淋巴结的髓区以及副皮质区域、脾脏、胎儿的肝脏以及外周血中表达, 编码含有 545 个氨基酸的相对分子质量为 57 000 的 AIRE-1 蛋白质^[6]。AIRE 基因有 4 个主要的亚域: 凋亡相关基因 (CARD 域)、DNA 结合功能区 (SAND 域)、植物同源结构域 (PHD) 1 和 PHD2。CARD 域参与 AIRE 的同源多聚化^[7]。SAND 域可能通过一种转录抑制复合物对蛋白-蛋白的相互作用产生影响^[8]。PHD1 和 PHD2 可能为 DNA 结构域, 其突变可能导致 AIRE 转录激活能力严重下降^[9]。过去认为 APS I 是一种常染色体隐性遗传病, 突变可位于基因的各处。但近年来也有报道发现, 常染色体显性遗传的家族谱系, 其突变主要

位于 SAND 域及 PHD1 上^[1]。在 AIRE 的突变中, c. 254A > G (p. Tyr85Cys) 在伊朗犹太人中最普遍, 其通过阻止蛋白进入细胞核来影响其分布; c. 769C > T (p. Arg257Stop) 在芬兰人中最普遍, 会导致 SAND 域表达蛋白质的羧基端缩短、细胞内分布异常以及反式激活功能丧失, 从而影响 AIRE 基因的表达^[10]。近来也有研究发现, 胸腺中有调节 AIRE 表达的增强子元件如包含 p65 (由 RelA 编码) 或 RELB 的核因子- κ B 复合物, 其可激活决定着 AIRE 基因表达的上游保守非编码序列^[11]。而表达精氨酸脱甲基酶及赖氨酸羟化酶的双功能基因 JMJD6 的缺失会导致 AIRE 基因内含子 2 的失表达, 导致 AIRE 蛋白表达的下调^[12]。

2.2 免疫学 AIRE 基因通过转录因子控制胸腺内、外自身抗原的表达, 从而清除自身反应性 T 淋巴细胞。在胸腺上皮细胞中, AIRE 基因促进组织特异性抗原及趋化因子的表达、胸腺上皮细胞的分化及凋亡、胸腺调节性 T 细胞的生长以及胸腺细胞的阴性选择等^[13]。AIRE 蛋白通过影响 RNA 聚合酶的释放, 延长 RNA 转录, 从而促进组织特异性抗原的表达, 此过程在自身反应性胸腺细胞的阴性选择中起重要作用。而在外周 (如脾脏和淋巴结), AIRE 可表达一系列自身抗原, 作用于清除逃逸胸腺阴性选择的自身免疫性 T 淋巴细胞。同时, 在 APS I 患者循环中可检测到多种自身抗体, 如 21-羟化酶自身抗体、17-羟化酶自身抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、促甲状腺激素受体抗体、谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体、 H^+/K^+ -ATP 酶抗体、干扰素抗体- ω 、白细胞介素-17A 抗体、白细胞介素 IL-17F 抗体、白细胞介素-22 抗体等^[1,14]。

3 临床表现

APS I 的临床表现多种多样, 表 1 总结 17 例中国 APS I 患者 (男性 4 例, 女性 12 例, 起病年龄 1 ~ 57 岁, 平均起病年龄 14.4 岁) 的临床表现发现, 4 例具有典型的 APS I 三联征, 8 例有三联征中的 2 个组成疾病, 1 例具有三联征中的 1 个组成疾病^[15-28]。表 2 总结了 6 例患者的 5 种 AIRE 基因突变, 分别为 A19T/R257X、c. 463G. A (p. Gly155Ser)、c. 483_484insC、c. 622G > T (p. G208W)、c. 1477G > A^[20,25-28]。

3.1 内分泌相关疾病 内分泌疾病主要有甲状旁腺功能减退症、原发性肾上腺皮质功能减退症、原发性性腺功能减退症、1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎等。甲状旁腺功能减退症为 APS I 最常见且多为首发的内分泌疾病, 常在 8 ~ 10 岁出现, 见于 97% 的患者。原发性肾上腺皮质功能减退症为第二常见的疾病, 一般在 15 岁前发病, 见于 76% 的患者, 通常同

时表现为盐皮质激素和糖皮质激素缺乏。自身免疫性甲状腺炎在国外报道中比较罕见, 但在 17 例中国患者中发病率为 18%。有研究表明, APS I 患者中 1 型糖尿病患病率约为 12% ~ 33%^[3]。但有 18% ~ 28% 的患者表现为抗胰岛细胞抗体或谷氨酸脱羧酶抗体阳性, 却没有表现出临床症状^[29]。因此可以推测, 其中可能包含有自身免疫反应, 但尚未表现为症状或疾病。较少见的疾病有生长激素缺乏症、胸腺瘤。

3.2 非内分泌相关疾病 APS I 包含的非内分泌相关疾病主要有慢性皮肤黏膜念珠菌病、角膜病变、自身免疫性肝炎、白癜风、秃头症等。慢性皮肤黏膜念珠菌病是 APS I 最常见的非内分泌相关疾病, 见于 47% 的患者。其主要侵犯口腔黏膜、指甲以及生殖器、消化道等, 多为慢性复发性念珠菌病, 需要积极抗真菌治疗^[30]。系统性的念珠菌病主要见于使用免疫抑制剂的患者, 消化道的念珠菌病可导致上皮细胞癌症。在 17 例患者中, 有 18% (3/17) 的患者表现出角膜病变, 主要为免疫性角膜炎、角膜溃疡等。有 12% (2/17) 的患者 (男、女各 1 例) 在 10 ~ 20 岁表现出癫痫。自身免疫性肝炎可以表现为慢性活动性肝炎甚至爆发性肝炎, 可能会需要肝移植, 甚至可能导致死亡^[31]。白癜风及秃头症 (全身的皮肤泛白及脱毛) 皆可表现为局部或全身症状。有报道指出 APS I 也可表现出皮肤血管炎, 其可能是 APS I 早发的症状或继发于自身免疫性甲状腺炎等^[32]。较少见的疾病有系统性红斑狼疮、范可尼综合征、日本脑炎、类固醇性糖尿病。

表 1 17 例中国 APS I 患者的发病情况

临床表现	例数 (%)
甲状旁腺功能减退症	16 (94)
肾上腺功能减退症	13 (76)
慢性皮肤黏膜念珠菌病	8
甲状旁腺功能减退症	5
1 型糖尿病	3
角膜病变	3
癫痫	2
性腺功能减退症	1 ^a
恶性贫血	1
秃头症	1
白癜风	1
指甲营养不良	1
系统性红斑狼疮 ^b	1
范可尼综合征 ^b	1
日本脑炎 ^b	1
胸腺瘤 ^b	1
类固醇性糖尿病 ^b	1
生长激素缺乏症 ^b	1

注: APS I: 自身免疫性多发内分泌腺综合征 I 型; ^a: 女性; ^b: 非典型 APS I 临床表现

表 2 17 例中国 APS I 患者的各组成疾病以及 AIRE 基因突变情况

病例	起病年龄(岁)	临床表现	AIRE 基因突变
1	27	HP, AD	不详
2	5	HP, AD	不详
3 ^a	9	HP, AD	不详
4	8	HP, AD	不详
5	11	AD, CMC	不详
6	7	HP, HT, FS, SHD	不详
7	4	HP, AD, CMC	A19T/R257X
8	24	HP, AD, HT	不详
9	不详	HP, AD, HT, SLE, SD	不详
10	18	HP, AD, T1DM	不详
11	18	HP, CMC	不详
12	1	HP, AD, CMC, HG, T1DM, HT, A, V, K	不详
13 ^b	18	HP, AD, T1DM, PA, E	c. 463G. A (p. Gly155Ser)
14 ^b	1	HP, CMC, E, JE	c. 463G. A (p. Gly155Ser)
15	10	HP, AD, HT, CMC	c. 483_484insC
16	13	HP, CMC, ND	c. 622G > T (p. G208W)
17	57	HP, AD, T	c. 1477G > A

注: APS I: 自身免疫性多发内分泌腺综合征 I 型; AIRE 基因: 自身免疫调节基因; HP: 甲状旁腺功能减退症; AD: 肾上腺功能减退症; CMC: 慢性皮肤黏膜念珠菌病; HT: 甲状腺功能减退症; T1DM: 1 型糖尿病; K: 角膜病变; E: 癫痫; ND: 指甲营养不良; SLE: 系统性红斑狼疮; FS: 范可尼综合征; JE: 日本脑炎; T: 胸腺瘤; SD: 类固醇性糖尿病; SHD: 生长激素缺乏症; A: 秃头症; V: 白癫风; PA: 恶性贫血; HG: 性腺功能减退症; ^a: 该患者具有染色体突变: 染色体检查: 46, XX/XY, β : 1; ^b: 两人为兄妹

4 治疗

APS I 的治疗方案根据患者的病情决定, 激素替代是 APS I 各组成内分泌疾病的主要治疗方法, 其他治疗方法还包括抗感染治疗、免疫抑制治疗等。原发性肾上腺皮质功能减退症可用 15~25 mg/(m²·d) 的氢化可的松及 0.05~0.15 mg/d 氟氢可的松治疗, 在应激情况下, 糖皮质激素应增至平时剂量的 2~3 倍。甲状旁腺功能减退症可使用钙剂及 1, 25-(OH)₂ 维生素 D 来治疗。慢性黏膜皮肤念珠菌病可使用酮康唑治疗, 同时应积极监测, 因为若出现在消化道部位可导致上皮细胞癌症。免疫抑制疗法可用于治疗自身免疫性肝炎及某些肠道疾病, 但在临床中应慎重使用。当发现 APS I 患者时, 必须高度怀疑患者及其一级亲属可能合并其他的自身免疫性疾病。Cervato 等^[33] 研究发现, 在 APS I 患者的 25 位亲属中有 20 位含有 AIRE 基因的杂合子, 这些亲属虽未患 APS I 或其主要的组成疾病 (Addison 病、甲状旁腺功能减退症、慢性皮肤黏膜念珠菌病), 但是 40% 有潜在的自身免疫紊乱, 包括自身免疫性甲状腺疾病、类风湿性关节炎、真性红细胞增多症、血管炎等。建议 APS I 患者每 6 个月筛查 1 次自身抗体, 若阳性可以行相关内分泌功能检测。

5 预后

APS I 患者的预后通常不佳。潜在的 T 淋巴细胞缺乏导致的机会性感染、慢性活动性肝炎、消化道癌症是患者常见的死因, 并可能导致患者在 20~30 岁死亡。

综上所述, APS I 是由 AIRE 基因突变导致自身反应性 T 淋巴细胞清除异常的一种常染色体隐性遗传病, 主要表现为原发性肾上腺皮质功能减退症、甲状旁腺功能减退症和慢性黏膜皮肤念珠菌病。从一种内分泌疾病进展到 APS I 需要 10 余年甚至更长的时间, 在此期间可以对患者及其一级亲属进行基因、特征性抗体及内分泌功能的检测来对疾病进行筛查和监测。APS I 的治疗以激素替代治疗为主, 辅以抗感染治疗, 免疫抑制疗法需慎重选择。现有研究提出了新的基因及蛋白调控机制, 将有助于进一步探索未来的治疗方向。

参 考 文 献

- [1] Oftedal BE, Hellesen A, Erichsen MM, et al. Dominant mutations in the autoimmune regulator AIRE are associated with common organ-specific autoimmune diseases [J]. *Immunity*, 2015, 42 (6): 1185-1196. DOI: 10.1016/j.immuni. 2015.04.021.
- [2] Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews [J]. *J Med Genet*, 1992, 29 (11): 824-826. DOI: 10.1136/jmg. 29. 11. 824.
- [3] Ahonen P, Myllärniemi S, Sipil I, et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322 (26): 1829-1836. DOI: 10.1056/NEJM199006283222601.
- [4] Rosatelli MC, Meloni A, Meloni A, et al. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients [J]. *Hum Genet*, 1998, 103 (4): 428-434. DOI: 10.1007/s004390050846.
- [5] Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyen-

- docrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (2): 595-603. DOI:10.1210/jc.2006-1873.
- [6] 王柔抒, 庄志祥. 自身免疫调节因子(AIRE)在免疫调节中的研究现状及进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(6): 859-865. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2015.06.034.
- [7] Pitkänen J, Doucas V, Sternsdorf T, et al. The autoimmune regulator protein has transcriptional transactivating properties and interacts with the common coactivator CREB-binding protein[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (22): 16802-16809. DOI: 10.1074/jbc.M908944199.
- [8] Retraction: interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 894. DOI:10.1038/ni0914-894a. DOI:10.1038/ni.2820.
- [9] Org T, Chignola F, Hetényi C, et al. The autoimmune regulator PHD finger binds to non-methylated histone H3K4 to activate gene expression[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9 (4): 370-376. DOI: 10.1038/sj.embor.2008.11.
- [10] Björns P, Halonen M, Palvimo JJ, et al. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(2): 378-392. DOI:10.1086/302765.
- [11] Haljasorg U, Bichele R, Saare M, et al. A highly conserved NF- κ B-responsive enhancer is critical for thymic expression of Aire in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45 (12): 3246-3256. DOI:10.1002/eji.201545928.
- [12] Yanagihara T, Sanematsu F, Sato T, et al. Intronic regulation of Aire expression by Jmjd6 for self-tolerance induction in the thymus[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8820. DOI: 10.1038/ncomms9820.
- [13] Anderson MS, Su MA. Aire expands: new roles in immune tolerance and beyond[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (4): 247-258. DOI:10.1038/nri.2016.9.
- [14] Puel A, Döffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I[J]. *J Exp Med*, 2010, 207 (2): 291-297. DOI: 10.1084/jem.20091983.
- [15] 陈佩筠. 多发性内分泌综合征二例报告[J]. *现代医学*, 1980(2): 68-69.
- [16] 史长宏, 廖培元. 自身免疫多腺体综合征 I 型 1 例[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(6). DOI:10.3969/j.issn.1005-2224.2000.06.037.
- [17] 宁志伟, 王鸥, 徐竞英, 等. 中国人自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型 2 例报告[J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25 (3): 105-106.
- [18] 姚国英, 郑足珍. 自身免疫性多腺体综合征二例报告[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(3): 237-237. DOI:10.3760/j.issn.0578-1310.2003.03.031.
- [19] 闫洁. 自身免疫性多内分泌腺综合征 I 型 1 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(20): 1589-1589. DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2008.20.031.
- [20] 刘彩虹, 石岩, 阴怀清, 等. 中国人自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型 AIRE 基因突变[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27 (1): 18-22. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.01.004.
- [21] 蒋真, 潘文友, 孟德钊, 等. 系统性红斑狼疮合并自身免疫性内分泌腺病 I 型一例[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14 (7): 503-504. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.07.020.
- [22] 赵彦. 儿童自身免疫性多内分泌腺病综合征 7 例[J]. *广东医学*, 2011, 32 (12): 1635-1635. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2011.12.057.
- [23] 刘红斌, 刘志远, 廖涌, 等. 自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型二例[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(24): 8424-8426. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.095.
- [24] 张志华, 母义明, 汪寅章, 等. 自身免疫性多内分泌腺病综合征二例并文献复习[J]. *临床误诊误治*, 2012, 25(6): 23-25. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2012.06.012.
- [25] Zhang J, Liu H, Liu Z, et al. A functional alternative splicing mutation in AIRE gene causes autoimmune polyendocrine syndrome type 1[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e53981. DOI:10.1371/journal.pone.0053981.
- [26] Jin P, Zhang Q, Dong CS, et al. A novel mutation in autoimmune regulator gene causes autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37 (10): 941-948. DOI:10.1007/s40618-014-0120-7.
- [27] 孙永香, 何亚非, 栗夏连. 1 例自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型患者的临床及家系 AIRE 基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, (2): 147-151. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.010.
- [28] 杨俊朋, 郑瑞芝, 刘宏霞, 等. AIRE 基因突变导致自身免疫性多发内分泌腺体综合征 I 型一例[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55 (6): 474-475. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.015.
- [29] Gylling M, Tuomi T, Björns P, et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (12): 4434-4440. DOI:10.1210/jcem.85.12.7120.
- [30] Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, et al. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 154 (6): 1088-1093. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07166.x.
- [31] Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (8): 2843-2850. DOI:10.1210/jc.2005-2611.
- [32] Imprada N, Capalbo D, Cirillo E, et al. Cutaneous vasculitis in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: report of a case and brief review of the literature[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 272. DOI:10.1186/1471-2431-14-272.
- [33] Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70 (3): 421-428. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x.

(收稿日期:2016-11-02)