

· 病例报告 ·

自身免疫性多发内分泌腺病综合征 I 型 1 例报道

李杨 黄朱亮 万菁菁 李零燕 郑芳 孙家忠

One case report of autoimmune polyglandular syndrome type 1 Li Yang, Huang Zhuliang, Wan

Jingjing, Li Lingyan, Zheng Fang, Sun Jiazhong. Department of Endocrinology, Zhongnanhospital, Wuhan

University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Sun Jiazhong, Email: sjz300@163.com

1 病例介绍

患者,男性,30岁。于1997年起出现皮肤发黑、四肢乏力、消瘦等症状,诊断为原发性肾上腺皮质功能减退,给予泼尼松5~10 mg/d、可的松5 mg/d,后病情较前好转,2009年因反复全身抽搐,诊断为甲状旁腺功能减退症,给予口服钙剂治疗,后抽搐较前好转,2014年前患者出现口干、多饮、多尿等症状,查口服葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验诊断为2型糖尿病,目前口服吡格列酮降糖治疗,1周前患者出现纳差、乏力、腹胀、反酸、嗝气、恶心、干呕等症状,遂于2015-12-28收入我院。

入院查体:体温36.2℃,心率80次/min,呼吸频率19次/min,血压150/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神志清楚,体型均匀性肥胖,体重指数40.76 kg/m²。皮肤粗糙干燥,双侧肘外侧、腋窝、双手指间关节、口腔黏膜处可见色素沉着,头顶可见秃发,呼吸平稳无异味,甲状腺不大,心肺(-)。腹隆起,两侧腹部可见紫纹,肝脾(-)。四肢关节活动自如,右侧足部后跟可见明显角化,双手大拇指及右侧足趾可见灰指甲。

相关辅助检查:尿酮体:阳性(+++) mmol/L,谷氨酸脱羧酶抗体(-)、胰岛细胞抗体(-)。2015-12-29血电解质(mmol/L)显示:钾4.85,钠114.4,氯77.4,钙2.56,磷1.58。尿17-羟类固醇11.28(8.3~27.7 μmol/24 h),17-酮类固醇97.72(35~87 μmol/24 h)。抗核抗体反应:阳性(+);抗核抗体滴度:1:320;抗核抗体核型:核均质型;抗nRNP/Sm抗体、抗Sm抗体、抗SSA、抗Ro-52、抗SSB、抗

ScL-70、抗Jo-1抗体、抗着丝点B蛋白抗体、抗双链DNA抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、抗核糖体P蛋白、抗心磷脂抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体M2型(AMA)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗肝溶质抗原I型抗体(LC-1)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA)均阴性。甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体(-)。胰岛素释放试验:0 h 14.9,0.5 h 15.1,1 h 18.7,2 h 19.2,3 h 18.3 IU/L。免疫球蛋白抗O类风湿示IgE:474.0 IU/ml(0~100 IU/ml)。肿瘤标志物示甲胎蛋白、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、β₂-微球蛋白、糖链抗原125、糖链抗原199、总前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原(-)。其余血液检查如表1。足部真菌镜检(+),菌丝(+)。甲状旁腺ECT示甲状旁腺显像未见明显异常。全身骨显像未见明显异常。鞍区CT扫描未见明显异常,肾上腺CT示双侧肾上腺实质变薄。

患者为独生子,父母为非近亲结婚,均体健,家族中均无相似病史。

考虑诊断:(1)自身免疫性多发内分泌腺病综合征(APS) I型?(原发性肾上腺皮质功能减退症、甲状旁腺功能减退症、慢性皮肤真菌感染)。(2)2型

表1 患者于2015-12-28入院时的实验室检查结果

检查项目	结果	正常值
空腹血糖(mmol/L)	20.73	3.9~6.2
糖化血红蛋白(%)	14.80	4.0~6.5
血钠(mmol/L)	114.40	135~145
血钙(mmol/L)	2.56	2.0~2.7
血磷(mmol/L)	1.58	0.8~1.5
空腹胰岛素(IU/L)	14.90	5.0~20.0
8:00 皮质醇(μg/dl)	0.89	8.7~22.4
8:00 促肾上腺皮质激素(ng/L)	213.82	7.0~64.0
甲状旁腺激素(ng/L)	<3.00	14.5~87.1
睾酮(mmol/L)	1.60	9.0~45.0
尿素氮(mmol/L)	6.28	1.7~7.2
肌酐(μmol/L)	63.80	40.0~100.0

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.01.017

作者单位:430071 武汉大学中南医院内分泌科(李杨、万菁菁、李零燕、孙家忠),基因诊断科(黄朱亮、郑芳)

通信作者:孙家忠,Email:sjz300@163.com

糖尿病合并酮症。

治疗过程:积极给予小剂量胰岛素、大量补液(约 3 000 ml/d)、补钠、静脉补充氢化可的松(100 mg 2 次/d)、口服补钙等治疗,2016-1-2 复查血电解质(mmol/L)显示:钾 3.54,钠 130,氯 93.5,钙 1.62,磷 1.56。因患者诉既往因抗真菌药物导致肝功能损伤而未启用抗真菌治疗。出院前调整方案为:(1)诺和锐特充(门冬胰岛素注射液),早 16 U、中 16 U、晚 16 U 及来得时,每晚 28 U 皮下注射。(2)可的松 25 mg/次,每日早晨 1 次;泼尼松 5 mg/次,每日早晨及下午各 1 次;安特尔胶丸 40 mg/次,1 次/d。(3)碳酸钙 D₃ 片,600 mg,1 次/d 及骨化三醇片 0.25 μg 2 次/d。后行自身免疫调节因子(AIRE)基因筛查显示 1 号外显子 C.47C>G ACG/AGG 突变(T16R),进一步的家系基因检查提示,其母亲亦具有该突变(T16R),其父亲具有 1 号外显子 C.99 T>C GCT/GCC 突变,遂确诊自身免疫性多发内分泌腺综合征 I 型。2016-1-30 门诊复查显示:血钠 128.8 mmol/L,调整激素为每日早晨氟氢可的松 0.1 mg 及泼尼松 7.5 mg,每日下午泼尼松 5 mg,其余治疗不变,后复查血钠 134 mmol/L。

2 讨论

自身免疫性多发内分泌腺病综合征是一组少见的由于自身免疫而导致的两个或两个以上内分泌腺

受累的综合征,亦可累及非内分泌腺。该疾病可分为 2 型,APS I 型,又称自身免疫性内分泌病-念珠菌病-外胚层营养不良,是一种罕见的由于 AIRE 基因突变,而使中枢性耐受——即胸腺的早期分化中清除自身反应性 T 细胞的过程缺失,从而导致的一种常染色体隐性遗传病,但近年来也有发现常染色体显性遗传的表型^[1]。其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,3 者中至少存在 2 个。APS II 型是免疫性内分泌综合征中最常见的一类,是一种与 HLA-DR3 和(或)HLA-DR4 关联的常染色体显性遗传病,包括原发性肾上腺皮质功能减退症伴自身免疫性甲状腺疾病和(或)1 型糖尿病。

本例患者于 12 岁出现肾上腺皮质功能减退症,14 岁出现甲状旁腺功能减退症,27 岁出现足部真菌感染,持续予以激素替代及口服钙剂治疗,抗真菌治疗由于导致肝功能异常而暂停使用,多年来持续监测病情,疾病控制情况可。此次因糖尿病酮症入院,除给予胰岛素及补液等治疗外,因患者处于应激,且查糖皮质激素水平仍明显不足,遂予以静脉补充糖皮质激素,平稳后改为口服。患者父母均体健,非近亲结婚,符合常染色体隐性遗传疾病表现。有报道发现,1 例俄国 APS-I 型患者在 AIRE 基因 1 号外显子存在 C.16. C>T(T16M)突变,该患者表现为甲

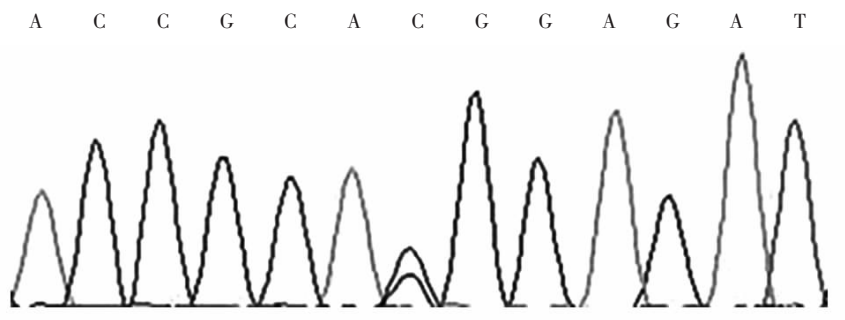


图1 先证者及其母亲自身免疫调节因子基因突变(C.47C>G ACG/AGG)

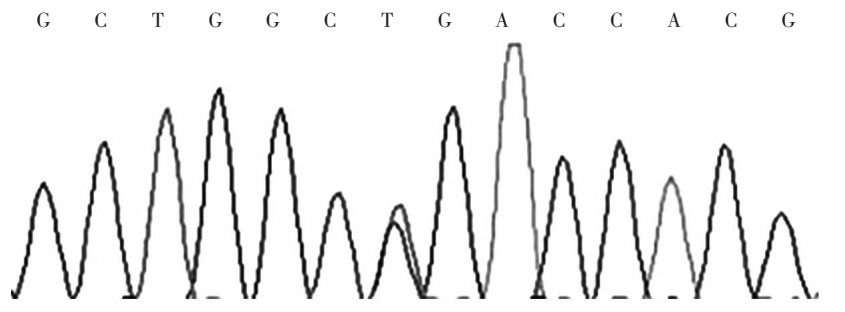


图2 先证者父亲自身免疫调节因子基因突变(C.99 T>C GCT/GCC)

状腺功能减退症、皮肤黏膜念珠菌病、原发性肾上腺皮质功能减退症以及甲状腺功能减退症^[2]。

目前公认,APS I 型是由于 AIRE 基因突变引起的。AIRE 基因位于染色体 21q22.3,由 14 个外显子组成,编码一个相对分子质量约 57 500、包含 545 个氨基酸的蛋白质^[3]。迄今为止,已有超过 100 种突变被定位于不同的 APS I 型患者的 AIRE 基因。研究发现,敲除 AIRE 基因后的小鼠,中枢里髓状胸腺上皮细胞中,组织特异性的 RNA 转录减少或缺失,并出现自身免疫性 T 淋巴细胞阴性选择的丧失,这是自身免疫紊乱的来源^[4-5]。在外周,AIRE 基因可表达不同的自身抗原,作用于逃逸胸腺阴性选择的自身免疫性 T 淋巴细胞,避免其进一步成熟^[6]。同时,在 APS I 型患者循环血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(IL)-17A、IL-17F、IL-22 等。

APS I 型的女性与男性发病率之比为 0.8:1~2.4:1。在患者的直系亲属以及小基数种群如伊朗犹太人(1:9 000)及芬兰人(1:2 500)、萨丁岛人(1:14 500)中患病率较高,其临床特征主要为 3 个综合征中的 2 个,也可以包含其他自身免疫紊乱如 1 型糖尿病、白癜风、秃头症、自身免疫性肝炎、恶性贫血、原发性甲状腺功能减退症^[7-9]。在大多数患者中,慢性皮肤黏膜念珠菌病通常为首发症状,之后出现的通常是甲状旁腺功能减退症。APS I 型的发病年龄主要为 3~5 岁或者青少年早期,进展期主要是在 20 岁以前,其他的相关疾病可能直到 50 岁或更晚才出现。因此需在病程中不断进行随访,并从免疫、病理、生物化学等方面进行筛查,从而做到早期发现和治疗。

APS I 型的治疗方案应根据患者的病情决定,激素替代是主要治疗方法。需积极监测及治疗慢性黏膜皮肤念珠菌病,因其可能导致上皮细胞癌。当发现 APS I 型患者时,必须高度怀疑患者及其一级亲属可能合并其他自身免疫性疾病。建议对 APS I 型患者每 6 个月筛查自身抗体,若结果异常,可以行相关内分泌功能检测。对出现谷氨酸脱羧酶抗体

或胰岛素自身抗体的患者,需定期监测血糖并行糖耐量试验。Hansen 等^[10]发现,在 APS 患者及其家属中,焦虑和抑郁的评分明显升高。因此,社会需要对这个群体给予更多的关注。

APS I 型患者的预后通常不佳。潜在的 T 淋巴细胞缺乏可能导致机会性感染增加。慢性活动性肝炎、由于念珠菌病导致的口咽癌和胃癌是患者的常见死因。

参 考 文 献

- [1] Oftedal BE, Hellesten 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] Cihakova D, Trebusak K, Heino M, et al. Novel AIRE mutations and P450 cytochrome autoantibodies in Central and Eastern European patients with APECED [J]. *Hum Mutat*, 2001, 18 (3): 225-232. DOI:10.1002/humu.1178.
- [3] 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.
- [4] Anderson MS, Venzani ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein [J]. *Science*, 2002, 298 (5597): 1395-1401. DOI:10.1126/science.1075958.
- [5] Liston A, Lesage S, Wilson J, et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (4): 350-354. DOI:10.1038/ni906.
- [6] Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS, et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells [J]. *Science*, 2008, 321 (5890): 843-847. DOI:10.1126/science.1159407.
- [7] Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews [J]. *J Med Genet*, 1992, 29 (11): 824-826.
- [8] Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä 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.
- [9] 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.
- [10] Hansen MP, Wunderlich SA, Storz SM, et al. The polyglandular autoimmune syndrome--quality of life and family clustering [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014, 139 (38): 1876-1882. DOI:10.1055/s-0034-1387214.

(收稿日期:2016-10-26)