

· 病例报告 ·

抗磷脂抗体综合征致 Addison 病 1 例报道

王芬 陈复琼 刘喆隆 周新荣

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科, 武汉 430030

通信作者: 周新荣, Email: zhouxinrong8@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190709-07022

A case of Addison's disease caused by antiphospholipid syndrome Wang Fen, Chen Fuqiong, Liu Zhe-long, Zhou Xinrong. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zhou Xinrong, Email: zhouxinrong8@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190709-07022

抗磷脂抗体综合征 (APS) 是一种以反复发生动、静脉血栓栓塞为特点的疾病。血栓发生在不同的器官会造成相应的器官功能障碍, 如血栓发生在肠系膜动脉, 表现为显著腹痛, 且通常症状重, 体征轻; 如血栓发生在肾上腺动静脉, 表现为肾上腺皮质功能不全。APS 发病率不高, 受累器官多, 病情表现复杂, 极易误诊、漏诊。现报道 1 例病情复杂、反复住院的 APS, 以提高对该病的认识。

1 病例介绍

患者, 男, 39 岁。2014 年 7 月因“突发左胸、腹部疼痛 4 h”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。胸腹部疼痛剧烈且放射至后背部。半个月前吃虾、酒后也曾出现一次腹痛, 后出现左下肢瘀斑。查体: 心、肺、腹未见明显异常。辅助检查: 心肌肌钙蛋白 I、血淀粉酶、腹部平片、心电图、胸腹主动脉血管成像未见明显异常。诊断考虑“腹型紫癜”可能。给予地塞米松治疗。患者症状逐渐好转。调整为强的松 10 mg/d 出院。

2014 年 9 月因“突发头晕、呕吐 1 周”第 2 次住院。伴乏力、纳差, 间断有腹痛发生, 无肤色加深、发热、盗汗、体重下降。入院前患者自行停用强的松 2 周。查体: 血压 83/55 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 未见皮肤色素沉着。辅助检查: 血钠 118.5 mmol/L (135 ~ 145 mmol/L), 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 119.4 pmol/L (1.6 ~ 13.9 pmol/L), 皮质醇 (8:00 am) < 0.1 μ g/dl (8.7 ~ 22.4 μ g/dl)。风湿 14 项、肿瘤标志物未见明显异常。活化部分凝血活酶时间 67.1 s (28.5 ~ 41.5 s), 且不被正浆纠正试验纠正。腹部 CT: 双侧肾上腺增粗。进一步检

测发现大量狼疮抗凝物, 抗心磷脂抗体 IgG 39.68 CU (< 20 CU), 抗 β 2 糖蛋白 I 抗体 IgG 30.91 CU (< 20 CU)。考虑原发性肾上腺皮质功能减退症 (PAI)、原发性 APS 可能性大。给予强的松、阿司匹林治疗, 患者症状明显好转出院。

2018 年 11 月因“双下肢水肿、纳差、乏力 1 周”第 3 次住院。双下肢凹陷性水肿从足跟蔓延至阴囊。伴少尿, 体重增加 3 kg。入院前半年患者自行停药。既往否认其他疾病史、手术史、过敏史、不良嗜好。舅舅曾患“系统性红斑狼疮”。查体: 血压 170/104 mmHg。贫血貌, 心、肺、腹未见明显异常, 阴囊及双下肢重度凹陷性水肿。辅助检查: 血常规: 中性粒细胞 $7.36 \times 10^9/L$ ($2.04 \times 10^9/L \sim 7.50 \times 10^9/L$), 淋巴细胞 $0.45 \times 10^9/L$ ($0.8 \times 10^9/L \sim 4.0 \times 10^9/L$), 血红蛋白 92.0 g/L (120 ~ 160 g/L), 血小板 $101.0 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^9/L \sim 300 \times 10^9/L$); 肌酐 246 μ mol/L (59 ~ 104 μ mol/L); 白蛋白 17.0 g/L (35 ~ 52 g/L); 24 h 尿白蛋白 4 880.8 mg (≤ 30 mg); 抗心磷脂抗体 IgG 366.6 CU (< 20 CU), 抗 β 2 糖蛋白 I 抗体 IgG 2 526.5 CU (< 20 CU); 抗核抗体 1:3 200 (核均质型), 抗双链 DNA 抗体阳性 (1:100), 抗核染色质抗体 > 8.0 AI (< 1.0 AI), 抗 RNP A 抗体 3.3 AI (< 1.0 AI)。心脏超声提示: 左房扩大, 二尖瓣轻-中度返流, 肺动脉压力增高, 心包积液。胸片: 双侧胸腔积液。诊断为系统性红斑狼疮、继发性抗磷脂抗体综合征、肺动脉高压、肾功能不全、贫血、低白蛋白血症等。给予血浆置换、糖皮质激素、环磷酰胺治疗。患者血肌酐、水肿、乏力明显好转出院。

2 讨论

APS 的发病机制十分复杂。目前认为抗磷脂抗体可结合血浆中 $\beta 2$ 糖蛋白 I, 并使之转化成免疫原性 $\beta 2$ 糖蛋白 I。 $\beta 2$ 糖蛋白 I 可与细胞膜上磷脂结合。抗磷脂抗体与 $\beta 2$ 糖蛋白 I 结合后能激活内皮细胞、补体、血小板、中性粒细胞以及单核细胞, 促进血栓形成, 同时还能干扰滋养层细胞及蜕膜细胞的功能^[1]。根据 2006 年悉尼国际 APS 会议修订的诊断标准, APS 的诊断需要 1 条临床标准以及 1 条实验室标准^[2]。临床标准分别为血管栓塞、病态妊娠。实验室标准为满足以下 3 条中任意 1 条: 血浆中至少发现两次狼疮抗凝物或用 ELISA 标准在血清中至少检测到两次中-高滴度的 IgG/IgM 抗心磷脂抗体或用 ELISA 标准在血清中至少检测到 2 次 IgG/IgM 型抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体, 每次间隔 12 周^[2]。根据该诊断标准, 本例患者 APS 的诊断是毫无疑问的。

APS 少见累及肾上腺^[3-5]。促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 兴奋试验、ACTH 兴奋试验或低血糖兴奋试验等是 PAI 的诊断标准^[6-7]。但 CRH、ACTH 难以购买, 后者又有一定危险性。有学者提出, 8:00 皮质醇低于 $5 \mu\text{g/dl}$ 伴 ACTH $> 22 \text{ pmol/L}$ 符合 PAI (即 Addison 病) 的诊断^[7-9]。在我国, Addison 病病因以肾上腺结核为主, 其次为肾上腺皮质瘤术后、肾上腺转移癌、多发性自身免疫性内分泌腺病、特发性肾上腺皮质功能减退^[10]。但在西方人群中, 抗肾上腺抗体是 PAI 的主要原因^[11]。与慢性 PAI 患者不同的是, 本例患者皮肤和黏膜色素沉着均不明显, 提示该患者起病急促。急性 PAI 常见于肾上腺皮质瘤术后、重症感染和外伤、糖皮质激素撤退、药物等的患者中。对于急性 PAI 的患者, 无上述手术史和药物服用史者, 需考虑肾上腺急性缺血、出血导致。Ramon 等^[4]曾总结, APS 导致的 PAI 难以逆转, 对肾上腺的破坏不仅局限于束状带, 还包括球状带、网状带、肾上腺髓质, 还会造成盐皮质激素、性激素和儿茶酚胺分泌功能的下降, 故可能需补充盐皮质激素和雄激素。

原因不明的 APS 诊断为原发性 APS, 在随访过程中可能找到继发原因。系统性红斑狼疮是 APS 常见的继发原因^[12-13]。Mujic 等^[12]、Veres 等^[13]报道随访 4 年时系统性红斑狼疮的发生率为 3%, 随访 9 年时系统性红斑狼疮的发生率为 13% ~ 23%。APS 的治疗以降低血栓形成、针对原发病治疗为主。

APS 患者的预后欠佳。死亡原因包括: 多器官

功能障碍、心力衰竭、肿瘤、败血症、胃肠道出血、颅内出血、侵袭性曲霉菌以及猝死^[14]。APS 临床表现广泛, 在腹痛症状大于体征、无明显诱因血栓形成、反复血栓形成、反复流产、活化部分凝血活酶时间延长不被纠正等患者中, 应考虑到该疾病。APS 可能出现病情迅速进展且危重, 提高对该病的认识尤为重要。

参 考 文 献

- [1] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (21): 2010-2021. DOI: 10.1056/NEJMr1705454.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [3] 赵久良, 孙伊多, 张遥, 等. 原发性抗磷脂综合征 107 例临床特点及血栓事件危险因素分析 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (5): 386-391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.05.011.
- [4] Ramon I, Mathian A, Bachelot A, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in the antiphospholipid syndrome: long-term outcome of 16 patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (8): 3179-3189. DOI: 10.1210/jc.2012-4300.
- [5] Lee KH, Lee H, Lee CH, et al. Adrenal insufficiency in systematic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS): a systematic review [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18 (1): 1-8. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.06.014.
- [6] Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72 (4): 773-778. DOI: 10.1210/jcem-72-4-773.
- [7] Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83 (7): 2350-2354. DOI: 10.1210/jcem.83.7.4980.
- [8] Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency [J]. Lancet, 2014, 383 (9935): 2152-2167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
- [9] Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75 (1): 259-264. DOI: 10.1210/jcem.75.1.1320051.
- [10] 李延兵, 胡国亮, 姚斌, 等. 慢性肾上腺皮质功能减退症 70 例临床分析 [J]. 新医学, 2001, 32 (4): 207-209. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2001.04.007.
- [11] Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease [J]. J Autoimmun, 1995, 8 (1): 121-130. DOI: 10.1006/jaut.1995.0009.
- [12] Mujic F, Cuadrado MJ, Lloyd M, et al. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 1995, 22 (8): 1589-1592.
- [13] Veres K, Szodoray P, Szekanez Z, et al. Clinical and immunoserological characteristics of the transition from primary to overlap antiphospholipid syndrome [J]. Lupus, 2010, 19 (13): 1520-1526. DOI: 10.1177/0961203310374336.
- [14] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (6): 1011-1018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.

(收稿日期: 2019-07-09)

(本文编辑: 饶颖)