

· 病例报告 ·

自身免疫性多内分泌腺病综合征 II 型合并
自身免疫性肝病的病例报道

刘雅南 张操 陆婷 谢伯欣 王铮 王丽云

宜兴市人民医院内分泌科 214200

通信作者:王丽云, Email: staff532@yxph.com

A case report of autoimmune polyendocrine syndromes type 2 complicated with autoimmune liver disease

Liu Yanan, Zhang Cao, Lu Ting, Xie Boxin, Wang Zheng, Wang Liyun. Department of Endocrinology, Yixing People's Hospital, Yixing 214200, China

Corresponding author: Wang Liyun, Email: staff532@yxph.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201215-12043

自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyendocrine syndromes, APS)指两个或两个以上的内分泌腺体,因自身免疫因素而同时存在功能减退或亢进,可同时合并非内分泌腺自身免疫性疾病,如结缔组织病、消化道器官自身免疫性疾病等^[1]。本文通过分析 1 例 APS-II 型的患者资料,探讨 APS 患者的诊断、治疗药物之间的相互影响,判断其可能的预后。

1 病例资料

患者女性,56 岁,因“全身皮肤色素沉着 2 年”就诊于宜兴市人民医院。患者 2 年前出现全身皮肤色素沉着,1 年前自行服用“六味地黄丸”后逐渐出现尿黄、乏力、纳差,在外院就診查肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)900.10 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)622.56 U/L,自身免疫肝病抗体:抗核抗体 HEP2/猴肝核点型、抗核抗体 HEP2/猴肝核膜型 1:100 阳性;甲状腺功能:促甲状腺激素 19.74 mU/L,游离甲状腺激素 5.10 ng/L、游离三碘甲状腺原氨酸 2.20 ng/L;抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性;病毒性肝炎指标均阴性;面部皮损处皮肤活检提示:基底色素明显增加。患者在外院诊断为“药物性肝损害、甲状腺功能减退”,予以护肝、甲状腺激素替代治疗后,患者乏力、尿黄等症状好转,肝功能恢复正常,后患者长期口服“优甲乐 75 μg, qd”治疗,但皮肤色素沉着逐渐加重,遂于 2020 年 6 月至宜兴市人民医院就診,门诊拟“原发性肾上腺皮质功能减退?甲状腺功能减退”收住院。

既往史:患者既往身体健康,无明显乏力、怕冷、易感染症状。20 余年前曾有阑尾切除手术史;无结

核、肝炎等传染性疾病史;无高血压、糖尿病等慢性疾病史。

月经生育史:15 岁初潮,50 岁绝经,平素月经周期正常,生育史:1-0-0-1,正常哺乳。

家族史:家族中无遗传性疾病、糖尿病史,无类似皮肤色素沉着者,其妹妹有甲状腺功能减退病史。

入院查体:血压 117/74 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),体重 65 kg,体重指数 23.9 kg/m²,全身皮肤黏膜无黄染、皮疹,有皮肤色素沉着,颜面、舌体、双手、颈部、乳晕色素沉着明显(图 1~3),甲状腺触诊体积缩小、质稍韧,心、肺、腹部无异常,腹部见陈旧性手术瘢痕,毛发、阴毛、腋毛颜色及分布正常。

辅助检查:肝功能:ALT 24.30 U/L, AST 24.90 U/L、血电解质:钾 4.5 mmol/L, 钠 141.0 mmol/L、甲状旁腺激素 39.30 ng/L 正常;甲状腺功能:促甲状腺激素 1.27 mU/L、游离三碘甲状腺原氨酸 3.03 ng/L、游离甲状腺激素 9.00 ng/L 均正常(口服优甲乐 75 μg, qd 替代中);促肾上腺皮质激素、皮质醇昼夜节律整体偏低(表 1);24 h 尿游离皮质醇 57.60 μg;自身免疫性肝病(AIH)抗体:抗线粒体抗体 II 型阳性、SP100 阳性;甲状腺抗体:抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性、促甲状腺受体抗体及抗甲状腺球蛋白抗体阴性;糖化血红蛋白 6.2%;口服葡萄糖耐量试验(表 2);糖尿病抗体:胰岛细胞抗体(ICA)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)均阳性,抗胰岛素抗体(IAA)、酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)阴性;甲状腺彩超:双侧甲状腺弥漫性病变、甲状腺体积缩小;腹部 CT 见双侧肾上腺萎缩(图 4);胸部 CT:右肺小结节(直径 3 mm);垂体 MRI 示垂体微腺

瘤可能(图5);结核菌素试验及结核菌感染 T 细胞斑点试验均阴性。

诊断:APS- II 型、原发性肾上腺皮质功能减退症、桥本病、AIH。

治疗及随诊:予以醋酸可的松早 25 mg、晚 12.5 mg 口服,优甲乐 75 μg qd 口服,熊去氧胆酸 0.25 g tid 口服治疗,治疗后患者自觉无乏力、懒言等

不适,生活、工作完全正常。出院后随诊指标见表 3。

2 讨论

2.1 APS 的定义、分型及各自特点 APS 是指两个或两个以上的内分泌腺体,因自身免疫因素而同时存在功能减退或亢进,可同时合并非内分泌腺自身免疫性疾病^[1]。根据受累器官的不同,APS 可进一步分为 4 型:APS- I 是由于自身免疫调节基因突变



图 1 面部色素沉着

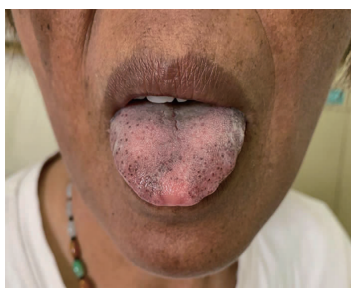


图 2 舌体改变



图 3 掌纹与正常人对比

表 1 促肾上腺皮质激素、皮质醇昼夜节律

	08:00	16:00	24:00
ACTH($\mu\text{g/L}$)	1.236	0.772	0.122
F(mg/L)	0.043	0.037	0.012

注:ACTH:促肾上腺皮质激素;F:皮质醇

表 2 口服葡萄糖耐量试验

	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖(mmol/L)	5.47	10.06	8.69	6.88	6.38
C 肽($\mu\text{g/L}$)	1.98	9.21	10.56	7.02	4.16
胰岛素(mU/L)	11.43	135.90	114.70	45.83	20.86

表 3 随诊指标及治疗调整

	随诊时间		
	2020 年 7 月 18 日	2020 年 9 月 14 日	2020 年 12 月 31 日
患者外观	皮肤色素沉着明显好转(图 6)	皮肤色素沉着基本消退,同正常人无差别	皮肤色素沉着基本消退,同正常人无差别
08:00ACTH($\mu\text{g/L}$)	0.091	0.072	未查
08:00F(mg/L)	0.034	0.001	未查
空腹血糖(mmol/L)	6.42	5.82	5.97
甲功三项	正常	正常	未查
肝功能	正常	正常	正常
电解质	正常	正常	未查
治疗方案	醋酸可的松 25 mg bid, 优甲乐 75 μg qd, 自行停用熊去氧胆酸	醋酸可的松 25 mg bid, 优甲乐 75 μg qd	醋酸可的松 25 mg bid, 优甲乐 75 μg qd

注:ACTH:促肾上腺皮质激素;F:皮质醇



图 4 肾上腺 CT 图像

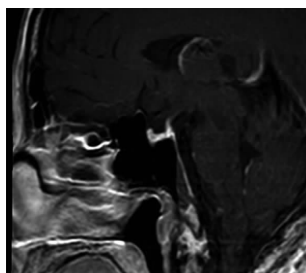


图 5 垂体 MRI



图 6 治疗 1 个月后面容改变

而发展起来的,其特征是存在Addison病(AD)、皮肤黏膜念珠菌病和甲状旁腺功能减退;APS-II是存在AD和自身免疫性甲状腺疾病(AITD)和(或)1型糖尿病(T1DM);而在APS-III,AITD可与任何自身免疫性疾病同时发生,但与AD无关;不能被纳入前3个亚组的患者被归类为APS-IV^[2]。亦有一部分文献把II~IV统称为II型^[3]。

本文患者入院后检查的促肾上腺皮质激素、皮质醇节律提示存在AD,同时存在桥本病、AIH,且患者皮肤、黏膜无反复真菌感染病史,生育、哺乳正常,无卵巢功能早衰病史,甲状旁腺激素及血钙水平正常,暂除外合并其他自身免疫性疾病的情况,因此,考虑诊断为APS-II型。目前APS-II型的发病率为1:20 000^[4],平均发病年龄为34.7岁,女性多见^[5]。在APS-II所有患者均存在AD,合并AITD为69%~82%、T1DM为30%~52%^[6],其中最常见的组合是AD合并桥本病,其次是AD和Graves病,相对少的是AD与T1DM^[7],亦可合并有非内分泌腺体自身免疫疾病。在APS-II中,各个疾病组分的发病之间往往有数年甚至数十年的间隔,其对应自身抗体的出现可能早于疾病本身数月甚至数年发生^[7],因此,自身抗体阳性可能预测以后疾病的发展。有报道在APS-II患者中,GAD-Ab阳性的比例要高于正常人群,沉默的GAD-Ab在APS-II家族中比较常见^[4]。本文患者除了患有APS-II型中最常见的AD、桥本病,并且糖尿病相关抗体GAD-Ab、ICA-Ab强阳性,虽目前口服葡萄糖耐量试验提示不存在糖耐量异常,但仍需定期随诊血糖及胰岛功能情况,避免出现糖尿病急性并发症。另外,本文患者多个AIH抗体均阳性,考虑可能合并存在AIH,在APS-II中,AIH的发病率较低,仅为4%^[8],而在APS-I中发病率更高在5%~20%^[9],国内暂未见APS-II合并AIH的报道,国外有较少病例报道^[8,10]。根据目前的检查结果,无法得知患者1年前的急性重度肝损害是因AIH引起或是因口服六味地黄丸引起的药物性肝损害,因为患者在停用护肝药物及熊去氧胆酸后半年未再次发生肝损害,且查阅目前国内文献亦未见因服用六味地黄丸引起肝损害的病例。由于患者拒绝进一步行肝脏穿刺检查,故无法明确其AIH分型及明确肝损害原因。

APS-II的发病可能与多种因素相关,包括遗传倾向和环境因素,其遗传背景也很复杂,与HLA DR3/DQ2、DR4/DQ8、DRB1*0404单倍型密切相关^[11]。如本文患者进一步检查肾上腺相关的21-羟

化酶抗体、肝脏穿刺病理以及HLA基因型检测,对于其明确AIH分型、判断其遗传因素更有帮助。

在临床上,APS-II因为不同自身免疫性疾病的组成及发病顺序并不相同,因此,不易被诊断,疾病出现顺序因人而异,最常见的是T1DM先于AD,而AITD可能在AD之前、同时或之后发生^[12]。在人群中如何筛查,才能避免漏诊误诊,这是临床医生需要重视的问题。首先,对于自身免疫性AD的患者,因其本身发病人数较少,且常与其他免疫介导的疾病相关,故应进行抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、GAD-Ab等胰岛抗体筛查,如阴性,应每隔几年重复筛查,如抗体为阳性,则应定期行相对应的功能检查。其次,因21-羟化酶抗体与AD的发病风险存在相关性^[13],故对于同时存在T1DM和AITD的患者,应进行21-羟化酶抗体的测定,进而判断肾上腺功能的预后。另外,单独存在AITD或T1DM的患者群体相当庞大,全部筛查其他少见自身免疫疾病的成本将大大增加,获益有限,因此建议定期随诊其临床表现。由于自身免疫性疾病常有家族聚集性,且存在共同的病理机制,因此,应筛选其一级亲属和存在相似的自身免疫性疾病的自身抗体以及功能检查^[9]。对于该患者,其妹妹有甲状腺功能减退病史,如对其一级亲属行HLA基因型检测、肾上腺抗体及甲状腺相关抗体、糖尿病相关检测,有助于判断其直系亲属可能的发病情况。

2.2 APS-II的治疗及相互影响 对于APS-II治疗,目前仍是针对各功能异常的腺体给予替代或对症治疗,如存在AD需口服糖皮质激素替代,Graves病可选用药物或放射性¹³¹I治疗,T1DM应使用胰岛素降糖治疗^[14]。各种治疗可能相互影响,如本文患者AD的皮肤色素沉着出现更早,但并未及时诊断,甲状腺功能减退诊断早于AD,在单使用甲状腺激素替代治疗1年中,皮肤色素沉着较前明显加重,因此,甲状腺激素的过早替代会加重AD的临床表现甚至诱发肾上腺危象^[15];如同时存在AD和T1DM,使用糖皮质激素可导致血糖升高不易控制;本文患者口服葡萄糖耐量试验提示目前不存在糖尿病或糖耐量异常,但查糖尿病抗体阳性,在口服醋酸可的松后复查空腹血糖有升高趋势,故在糖皮质激素替代治疗过程中可能发生T1DM,甚至酮症酸中毒,需严格定期检测血糖,并及时处理;然而糖皮质激素的使用亦可能调节患者已存在的免疫紊乱,是否会使其糖尿病抗体滴度减低,进而导致糖尿病终生不发病,后面笔者会带着问题进行长期定期随诊。

总之,APS 发病隐匿,各系统疾病发病时间不一致,易导致漏诊,治疗互相影响,及时准确地诊断 APS 对于治疗具有指导意义,对于远期疾病发展能早期判断、及时干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes; immunogenetics and long-term follow-up [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 2983-2992. DOI: 10.1210/jc.2002-021845.
- [2] Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(10): 4769-4782. DOI: 10.1210/jc.2019-00602.
- [3] Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes [J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1132-1141. DOI: 10.1056/NEJMr1713301.
- [4] Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6): 1016-1016/j.beem.2019.101344.
- [5] Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(9): 1-9. DOI: 10.1007/s40618-020-01229-1.
- [6] Schneller C, Finkel L, Wise M, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome; a case-based review [J]. Pediatr Ann, 2013, 42(5): 203-208. DOI: 10.3928/00904481-20130426-12.
- [7] Hoener K, Sharma T. Type II polyglandular autoimmune syndrome; a case of Addison's disease precipitated by use of levothyroxine [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(8): e230760. DOI: 10.1136/bcr-2019-230760.
- [8] Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 and autoimmune hepatitis with thymoma-associated myasthenia gravis: case report [J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 47. DOI: 10.1186/s12902-020-0498-5.
- [9] Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1): 91-98. DOI: 10.1007/s40618-017-0740-9.
- [10] Patel T, Nystrom J, Pyrsopoulos N. Autoimmune hepatitis as a part of polyglandular autoimmune syndrome type II; case report and literature review [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(3): 861-864. DOI: 10.1007/s10620-009-0796-2.
- [11] Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome; a review [J]. World J Diabetes, 2015, 6(1): 67-79. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
- [12] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes; autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction [J]. Endocr Rev, 2002, 23(3): 327-364. DOI: 10.1210/edrv.23.3.0466.
- [13] Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB1*04 and DQ alleles; expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(1): 328-335. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5414.
- [14] 廖二元, 袁凌青. 内分泌代谢病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1080-1083.
- [15] Shaikh MG, Lewis P, Kirk JM. Thyroxine unmasks Addison's disease [J]. Acta Paediatr, 2004, 93(12): 1663-1665. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00860.x.

(收稿日期: 2020-12-15)

(上接第 153 页)

- [11] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. Nat Immunol, 2010, 11(2): 136-140. DOI: 10.1038/ni.1831.
- [12] Feng H, Gu J, Gou F, et al. High glucose and lipopolysaccharide prime NLRP3 inflammasome via ROS/TXNIP pathway in mesangial cells [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6973175. DOI: 10.1155/2016/6973175.
- [13] He Y, Hara H, Nú ez G. Mechanism and regulation of NLRP3 in inflammasome activation [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(12): 1012-1021. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.
- [14] Yi H, Peng R, Zhang LY, et al. LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF-κB/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2): e2583. DOI: 10.1038/cddis.2016.451.
- [15] Samra YA, Said HS, Elsherbiny NM, et al. Cepharanthine and piperine ameliorate diabetic nephropathy in rats; role of NF-κB and NLRP3 inflammasome [J]. Life Sci, 2016, 157: 187-199. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.06.002.
- [16] Du L, Wang J, Chen Y, et al. Novel biphenyl diester derivative AB-38b inhibits NLRP3 inflammasome through Nrf2 activation in diabetic nephropathy [J]. Cell Biol Toxicol, 2020, 36(3): 243-260. DOI: 10.1007/s10565-019-09501-8.
- [17] Zhou X, Liu Z, Ying K, et al. WJ-39, an aldose reductase inhibitor, ameliorates renal lesions in diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7950457. DOI: 10.1155/2020/7950457.
- [18] Song S, Qiu D, Luo F, et al. Knockdown of NLRP3 alleviates high glucose or TGFβ1-induced EMT in human renal tubular cells [J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(3): 101-113. DOI: 10.1530/JME-18-0069.
- [19] Wang S, Zhao X, Yang S, et al. Salidroside alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. Chem Biol Interact, 2017, 278: 48-53. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.012.
- [20] Lu M, Yin N, Liu W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1516985. DOI: 10.1155/2017/1516985.
- [21] Dai Y, Dai D, Wang X, et al. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1β via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2014, 28(5): 425-432. DOI: 10.1007/s10557-014-6539-4.
- [22] 蒲丽阁, 刘萍, 徐勇, 等. 恩格列净通过抑制细胞焦亡改善糖尿病小鼠肾脏损伤 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(02): 149-155. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200528-00392.

(收稿日期: 2020-11-23)