

· 病例报告 ·

自身免疫性多腺体病综合征ⅢD型1例

陈婷婷¹ 陶于洪²

(四川大学华西附二院1. 急诊科; 2. 儿科, 四川 成都 610041)

[中图分类号] R725.8 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)12-0997-02

患儿,女,15.5岁,因视物模糊3月余,脱发、左膝关节疼痛1月余,面色苍白1d入院。患儿同时伴口腔黏膜疼痛、头晕、乏力、口干、眼干、皮肤干燥,无发热、头痛、腹痛、呕吐、胸闷、气促、皮疹、血尿及黑便。体查:T 36.5℃,P 98次/min,R 20次/min,BP 98/55 mm Hg,身高147 cm,体重44 kg,慢性病容,面色、口唇及甲床苍白,背部皮肤干燥可见少量脱屑,全身未见皮疹和水肿,浅表淋巴结和甲状腺未扪及,右侧颊黏膜可见一白色浅溃疡,双膝关节疼痛,无红肿、活动障碍及畸形,余无异常。血常规:白细胞 $3.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.48,红细胞 $2.29 \times 10^{12}/L$,血红蛋白73 g/L,网织红细胞0.85%,血小板 159×10^9 ,C反应蛋白 <1.0 mg/L。尿蛋白(3+),24 h尿蛋白定量2.42 g。直接抗人球蛋白试验阳性。抗nRNP/Sm抗体、抗SS-A抗体、重组Ro-52及线粒体M2亚型阳性,抗核抗体ANA阳性。体液免疫检查示:IgG 29.5 g/L,IgA 1.6 g/L,IgM 1.69 g/L,补体C3 0.62 g/L,C4 0.11 g/L。甲状腺功能全套检查示:T3 0.28 nmol/L,T4 14.4 nmol/L,TSH >150 mIU/L,FT3 0 pmol/L,FT4 <1.3 pmol/L,抗甲状腺球蛋白 <500 IU/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体 >1300 IU/mL。抗胰岛素自身抗体阳性,抗胰岛细胞抗体阴性,抗谷氨酰胺转氨酶抗体1.64 U/mL。电解质、碱性磷酸酶、甲状旁腺素、肝肾功能、血糖、糖化血红蛋白、性激素、皮质醇、血清维生素B12浓度、凝血功能均无异常。心脏彩超示心包积液。胃镜检查示:慢性非萎缩性胃炎,十二指肠黏膜结节样改变;病理检查显示胃体黏膜中度慢性炎症,活动(+),胃窦黏膜轻-中度慢性炎症,十二指肠球部黏膜轻-中度慢性炎症,灶性腺上皮呈息肉样增生。因多次骨髓“干抽”,行骨髓活检,活检结果(图1)显示骨皮质下骨髓造血细胞增生极低下、三系均低。眼科检查未见葡萄膜炎,双眼屈光不正。尚未行AIRE基因筛查。诊断:自身免疫性多腺体病综合征ⅢD型。给予血浆置换3次,口服强的松(20 mg tid)、左甲状腺素钠片(50 μg qd)及多种维生

素等治疗19 d后,患儿面色红润,口腔黏膜溃疡痊愈,皮肤干燥及脱发好转,关节疼痛消失。复查血常规示白细胞 $12.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.84,红细胞 $3.1 \times 10^{12}/L$,血红蛋白102 g/L,网织红细胞1.36%,血小板 206×10^9 。尿常规示蛋白阴性。复查甲状腺功能全套示:T3 1.15 nmol/L,T4 133 nmol/L,TSH 7.66 mIU/L,FT3 4.08 pmol/L,FT4 17.28 pmol/L,抗甲状腺球蛋白215 IU/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体 >1300 IU/mL。复查体液免疫示:IgG 14.41 g/L,IgA 1.78 g/L,IgM 1.09 g/L,补体C3 0.8 g/L,补体C4 0.17 g/L。门诊治疗4个月,患儿口服强的松减量至5 mg tid,左甲状腺素钠片50 μg qd。患儿面色红润,未诉皮肤干燥及脱发,关节疼痛无反复,口腔黏膜溃疡反复2次。反复复查血常规,白细胞波动于 $10.7 \sim 21.5 \times 10^9/L$,血红蛋白波动于100~123 g/L,血小板正常,尿蛋白持续阴性,复查甲状腺功能全套:T3 1.15 nmol/L,T4 127 nmol/L,TSH 8.71 mIU/L,FT3 5.10 pmol/L,FT4 15.92 pmol/L,抗甲状腺球蛋白254 IU/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体 >1300 IU/mL。尚未再次行骨髓检查,继续随访中。

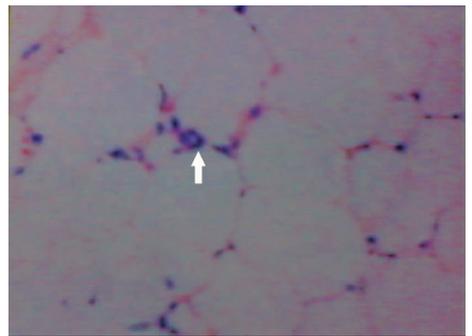


图1 骨髓活检结果 在脂肪组织背景上见少许粒细胞(箭头所示),红细胞散在分布,巨核细胞未见,网状纤维不增加。

讨论:自身免疫性多腺体病综合征(autoimmune polyglandular syndrome, APS)是一种由自身免疫引起的儿童罕见内分泌疾病,该病可出现多个内分泌腺体

[收稿日期]2012-05-27;[修回日期]2012-07-14
[作者简介]陈婷婷,女,硕士,主治医师。

功能异常,如 Addison 病、1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺病、甲状旁腺功能减退、垂体功能减退等;亦可累及非内分泌系统,如恶性贫血、白癜风、重症肌无力等^[1]。目前国际上大多将 APS 分为 4 个类型。APS I 型属于常染色体隐性遗传,好发于幼儿;患者在慢性皮肤念珠菌感染、甲状旁腺功能减退和 Addison's 病中至少存在 2 个;还可能有垂体炎、多囊卵巢、脱发、白癜风、自身免疫性肝炎,罕见有类风湿性关节炎、干燥综合征^[2]。APS II 型是肾上腺皮质功能减退并自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)和/或 1 型糖尿病;APS II 属多基因病,与 HLADR3 和 DR4 密切相关,也受非 HLA 基因和环境因素的影响^[3]。APS III 型是指 AITD 伴有一个或多个自身免疫性疾病,但是不伴有和/或甲状旁腺功能减低^[4],可分为 A、B、C、D 4 个亚型:(1) APS III A 型, AITD 合并其他内分泌腺自身免疫性疾病,以 1 型糖尿病多见,也可合并性腺功能减退、淋巴细胞性垂体炎和胰岛素自身免疫综合征(Hirata 病);(2) APS III B 型, AITD 合并自身免疫和免疫介导的消化系统疾病如慢性萎缩性胃炎、原发性胆汁淤积性肝硬化、炎症性肠病、恶性贫血、乳糜泻和自身免疫性肝炎。(3) APS III C 型, AITD 合并自身免疫性皮肤、神经肌肉疾病如多发性硬化、重症肌无力、秃头症、白癜风;(4) APS III D 型, AITD 合并系统性自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮、全身性硬皮病、血管炎干燥综合征和特发性血小板减少性紫癜^[5-6]。APS IV 型是两种或以上内分泌腺发生自身免疫性疾病,但不属于 I、II、III 型。

本例患者为 15 岁青春期女孩,不仅存在自身免疫性甲状腺炎,而且出现干燥综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,但无性腺、肾上腺、甲状旁腺、垂体受累,也无萎缩性胃炎、自身免疫性肝炎和神经肌肉疾病,尚不能诊断 1 型糖尿病,符合 APS III D 型的诊断。本例患者另一突出特点是骨髓三系增生低下,血清维生素 B12 浓度正常,无萎缩性胃炎,经激素和血浆置换后,贫血很快纠正,故其贫血与自身免疫抑制骨髓造血功能有关。由于 APS 发病率低,腺体受损的时间、顺序、种类有很大不同,临床表现差异也很大,抗体检测手段不完全,造成对该病的诊断及分型困难。但当患者出现 2 个腺体受损或 1 个腺体受损及有腺体外器官自身免疫疾病,要提高警惕本

病;同时要关注是否还有其他腺体出现功能异常,如本例患者实验室检查显示明显甲状腺功能低下,而尚无甲状腺功能低下的临床症状,以便及早发现问题。

目前仍以维持正常的腺体功能为目的的激素替代治疗,缺乏新的治疗手段。从 APS 发病机制以及本例患者检查结果可见,APS 本质是由多种自身抗体产生的多器官和系统的损害;而血浆置换能清除自身免疫性疾病血浆中的异常成分(如免疫复合物、自身抗体、淋巴细胞释放的炎症因子和其他有害因子)。本例患者在口服强的松基础上,联合血浆置换,每次置换 40 mL/kg 血浆,隔天 1 次,共 3 次,患者贫血纠正,甲状腺功能恢复正常,尿蛋白转阴,口腔溃疡痊愈,皮肤干燥及脱发好转,关节疼痛消失,具有很好的近期效果。联合血浆置换能够帮助患儿度过危险期或用于治疗难治性 APS,目前尚无类似报道。值得注意的是,血浆置换并不是代替糖皮质激素的治疗地位,应与其联合使用,以防止抗体反馈性合成增加和病情反复,并且其远期治疗效果需进一步研究。本例患者随访 4 个月,持续口服强的松、左甲状腺素钠片,病情持续缓解,尚未复发,提示使用血浆置换大量清除患者体内异常成分后,继续使用激素替代治疗,可能会取得较满意的近期和远期的临床疗效。但血浆置换治疗 APS 患者的疗效尚需扩大样本量进行研究。

[参 考 文 献]

- [1] 王玉,林汉华.自身免疫性多腺体综合征的诊断和治疗[J].实用儿科临床杂志,2006,21(8):457-459.
- [2] 颜纯,王慕逖.小儿内分泌学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2006:626.
- [3] Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002, 31(2): 353-368.
- [4] Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) [J]. *Acta Biomed*, 2003, 74(1): 9-33.
- [5] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23: 327-364.
- [6] Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME, et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B + C and 4 [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2006, 31(5): 746-749.

(本文编辑:邓芳明)