

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.012

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210305.1625.004.html>(2021-03-05)

自身免疫性多内分泌腺病综合征Ⅰ型 1 例及相关文献复习\*

江妍霞<sup>1</sup>,何立<sup>2#</sup>,刘建英<sup>1</sup>,甘华侠<sup>1△</sup>

(1. 南昌大学第一附属医院内分泌科,南昌 330006;2. 江西省景德镇市第一人民医院病理科 333000)

[摘要] 目的 分析自身免疫性多内分泌腺病综合征 (APS)Ⅰ型的临床特点 and 治疗方法。方法 报道 1 例 APSⅠ型的临床资料并结合相关文献进行复习。结果 根据患者的临床特点和检查结果确诊为 APSⅠ型,针对所累及的内分泌腺体给予激素替代治疗及对症治疗。出院 1 个月后复查血清总钙 2.25 mmol/L,血磷 1.09 mmol/L,血钠 135.80 mmol/L,钾 3.65 mmol/L;血浆促肾上腺皮质激素 (ACTH)1 059.00 pg/mL,血浆皮质醇 301.00 ng/mL,血浆醛固酮 0.10 ng/mL;垂体 MR 较前无变化。结论 APSⅠ型是一种较为罕见的疾病,正确的诊断和规范的治疗可以获得良好的效果。

[关键词] 甲状旁腺功能减退症;高钾血症;多内分泌腺疾病,自身免疫性

[中图法分类号] R582 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2021)13-2218-04

Autoimmune polyendocrine syndrome type I in 1 case  
and related literature review\*

JIANG Yanxia<sup>1</sup>,HE LI<sup>2#</sup>,LIU Jianying<sup>1</sup>,GAN Huaxia<sup>1△</sup>

(1. Department of Endocrinology,First Affiliated Hospital of Nanchang University,  
Nanchang ,Jiangxi 330006,China ;2. Department of Pathology ,Jingdezhen Municipal  
First People's Hospital ,Jingdezhen ,Jiangxi 333000,China )

[Abstract] Objective To analyze the clinical characteristics and treatment method of autoimmune polyendocrine syndrome syndrome (APS) type I. Methods The clinical data in 1 case of APS was reported and the review was conducted by combining with the related literatures. Results The patient was diagnosed as APS type I according to the clinical characteristics and detection results. Then the hormone replacement treatment and symptomatic treatment were given by aiming at the involved endocrine gland. The serum total calcium redetected in 1 month after discharge was 2.25 mmol/L,serum phosphorus 1.09 mmol/L,serum sodium 135.80 mmol/L,serum potassium 3.65 mmol/L; plasma ACTH 1 059.00 pg/mL, plasma cortisol 301.00 ng/mL, plasma aldosterone 0.10 ng/mL;pituitary MR had no change compared with before. Conclusion APS type I is a rare disease. The correct diagnosis and standardized treatment can obtain good effect.

[Key words] hypoparathyroidism;hyperkalemia;polyendocrinopathies,autoimmune

自身免疫性多发性内分泌腺综合征表现为多个腺体功能失调症状,从出现一个腺体疾病发展到另一个腺体疾病的时间存在不确定性,容易出现漏诊而耽误患者治疗。本文通过报道南昌大学第一附属医院 2019 年 1 月收治的 1 例自身免疫性多内分泌腺病综合征 (APS)Ⅰ型患者,同时对相关的文献进行复习,提高临床医生对此类罕见疾病的认识,为今后的临床工作提供指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女性,23 岁,汉族,江西籍,因发作性抽搐 15 年,高钾血症 8 个月余,意识模糊 3 d。患者 8 岁时无明显诱因出现手足抽搐,持续半分钟缓解,无意识障碍。在居住地医院检查,血钙低,给予补钙治疗后,症状缓解,间断静脉注射葡萄糖酸钙治疗。仍反复抽搐,抽搐程度逐渐加重。8 个月前无明显诱因出现胸闷乏力,食欲减退。在深圳市人民医院就诊,辅助检查:血钾 6.8~7.0 mmol/L。数日前出现昏睡,叫之不答,为进一步治疗就诊于南昌大学第一附属医院。患者喜咸食,食欲差,睡眠尚可,大小便正常,无明显

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81260336);江西省自然科学基金项目(20192BAB215017)。 作者简介:江妍霞(1987—),主治医师,博士,主要从事临床内分泌科疾病研究。 # 共同第一作者:何立(1988—),主治医师,本科,主要从事临床病理研究。 △ 通信作者,E-mail:13870922888@126.com。

畏寒发热等症状。患者为第 2 胎,足月顺产,出生时无明显异常,母乳喂养,平时易感冒。10 岁后生长较同龄儿童慢。有一哥哥 25 岁,身体健康,无抽搐史。月经正常,平均月经周期 40 d,已婚 1 年,未孕。无手术史,无药物过敏史。

### 1.2 查体

体温 36℃,脉搏 89 次/分钟,呼吸 20 次/分钟,收缩压 77 mm Hg,舒张压 49 mm Hg,身高 156 cm,体重 41 kg,慢性病容,全身皮肤及黏膜偏黑,无破损,发育正常,营养不良。颈软,甲状腺未触及,束臂加压试验(+)面神经叩击征(+).体型明显消瘦,言语表达清晰,头发稀疏,听诊双肺,未闻及干、湿性啰音,呼吸音清,心率 89 次/分钟,心律齐,心音有力,心浊音界不大,腹平软,肝脾肋下未触及肿大,无压痛及反跳痛,触诊无包块,叩诊移动性浊音阴性,听诊肠鸣音 4 次/min,四肢肌力、肌张力均正常,双下肢无明显水肿,病理征阴性。

### 1.3 实验室检查

血常规示:血红蛋白 94 g/L,红细胞  $3.12 \times 10^{12}/L$ ,白细胞  $5.29 \times 10^9/L$ 。血生化:血钠 121.6 mmol/L,钾 7.13 mmol/L,钙 2.10 mmol/L,磷 2.75 mmol/L,碱性磷酸酶 62 U/L,血糖 4.31 mmol/L,肝肾功能正常;甲状旁腺素 8.83 pg/mL(正常值 14.90~56.90 pg/mL)。甲状腺功能:血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3) 3.13 pg/mL(正常值 2.00~4.40 pg/mL),血清游离甲状腺素(FT4) 10.68 pg/mL(正常值 0.93~1.70 pg/mL),促甲状腺激素 4.63  $\mu$ IU/mL(正常值 0.27~4.20  $\mu$ IU/mL),甲状腺过氧化物酶抗体 12.48 U/mL(正常值 0~34.00 U/mL),甲状腺球蛋白抗体 114.40 U/mL(正常值 0~115.00 U/mL);血清促肾上腺皮质激素(ACTH) 1 492.00 pg/mL(正常值 <63.60 pg/mL),24 h 尿游离皮质醇 6.20 ng(正常值 20.00~72.00 ng)。皮质醇昼夜节律:血浆皮质醇(8:00AM) 41.00 ng/mL(正常值 66.00~286.00 ng/mL),血浆皮质醇(4:00PM) 26.00 ng/mL(正常值 22.00~154.00 ng/mL),血浆皮质醇(12:00AM) 19.00 ng/mL(正常值 15.00~136.00 ng/mL)。血浆醛固酮(立位) 0.040 ng/mL(正常值 0.065~0.296 ng/mL),血浆醛固酮(卧位) 0.050 ng/mL(正常值 0.059~0.174 ng/mL)。血浆肾素活性(立位) 4.00 ng/mL(正常值 0.93~6.56 ng/mL),血浆肾素活性(卧位) 5.90 ng/mL(正常值 0.05~0.79 ng/mL)。血浆血管紧张素活性(立位) 361.00 ng/mL(正常值 55.30~115.30 ng/mL),血浆血管紧张素活性(卧位) 482.00 ng/mL(正常值 27.80~52.50 ng/mL)。性激素 6 项:黄体生成素 3.70 mIU/L[正常值  $(4.80 \pm 0.04)$  mIU/L],尿促卵泡素 2.67 mIU/L[正常值  $(6.80 \pm 0.20)$  mIU/L],雌二醇 61.39 pg/mL(正常值 12.40~233.00 pg/mL),孕酮 0.920 ng/mL

(正常值 0.121~12.000 ng/mL),睾酮小于 0.025 ng/mL(正常值 0.14~0.76 ng/mL)。自身抗体检查:乙酰胆碱受体抗体(-)、线粒体抗体(-)、平滑肌抗体(-)、壁细胞抗体(-)、核抗体(ANA)(-)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)(-)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)(-)、谷氨酸脱羧酶抗体(-)、胰岛细胞抗体(-)、肾上腺抗体(-),RNP、Sm、ssA、ssB 抗体均阴性、阴道分泌物未查见真菌。

### 1.4 影像学检查

心电图提示:部分 ST-T 改变,提示低钙高钾可能。胸片未见异常。腹部彩超检查正常,双肾未见结石。垂体 MR 平扫:垂体 MR 未见明确异常,双侧基底节 T1 高信号,拟为顺磁性矿物质沉积(图 1)。腹部 CT:左、右侧肾上腺 CT 平扫均未见明显异常;右侧附件囊肿。骨密度、心脏和甲状腺彩超均未见明显异常。

### 1.5 诊治经过

入院后 0.9% NaCl 溶液 100 mL+氢化可的松 100 mg,每日 2 次静脉滴注;0.9% NaCl 溶液 50 mL+葡萄糖酸钙 10 mL/支 $\times$ 2 支,每日 1 次静脉滴注。2 d 后复查血钾 4.79 mmol/L,血钙 2.33 mmol/L,未再抽搐,血钠 131 mmol/L。改为氢化可的松 10 mg,每日 2 次口服。自己感觉体力较之前有明显恢复,1 周后出院,碳酸钙 D3 0.60 g,每日 2 次口服;骨化三醇 0.25  $\mu$ g,每日 2 次口服;氢化可的松 10 mg,每日 2 次口服;门诊随诊。

## 2 结果

根据检查诊断为 APS I 型:自身免疫性肾上腺皮质功能减退症、甲状旁腺功能减退(简称甲旁减);亚临床甲状腺功能减退。2019 年 2 月(出院 1 个月后)复查血清总钙 2.25 mmol/L,血磷 1.09 mmol/L,血钠 135.80 mmol/L,钾 3.65 mmol/L;血浆 ACTH 1 059.00 pg/mL,血浆皮质醇 301.00 ng/mL,血浆醛固酮 0.10 ng/mL;垂体 MR 较前无变化。

## 3 讨论

APS 是由自身免疫功能缺陷而导致的,以 2 个及以下的内分泌腺体发生功能受损为主要表现的一系列综合征,亦可累及非内分泌腺器官<sup>[1]</sup>。根据 NEUFELD 和 BLIZZARD 提出 APS 临床分类<sup>[2]</sup>:(1)APS I 型,包括 Addison 病、慢性黏膜皮肤假丝酵母菌病和甲旁减,至少有 2 项,其他与之相关的自身免疫性疾病也可以伴有;(2)APS II 型,指 Addison 病伴有自身免疫性甲状腺病(AITD)和(或)1 型糖尿病,但是不伴另外两项疾病(慢性黏膜皮肤假丝酵母菌病和甲旁减);(3)APS III 型是不伴有 Addison 病的,它是有至少一个自身免疫性疾病;(4)APS IV 型,是一种少见的综合征,此型是除前面三型外的所有内分泌自身免疫性疾病和(或)其他自身免疫性疾病的综合征。但鉴于 APS II、III、IV 型有相似的遗传背景,可能都是

多基因、复杂遗传病,因此目前也将 APS 分为 APS I 型和 APS II 型的分类方案,即将四分类法中的 APS II、III、IV 型合并为 APS II 型<sup>[3]</sup>。

### 3.1 APS I 型的诊断

APS I 型亦称为 APECED 综合征,是一种常染色体的遗传病,为隐性遗传,发病罕见。APS I 型的发病机制较为明确,是由基因(AIRE)突变引起,该基因是位于 21q22.3 的自身免疫调节基因<sup>[4]</sup>,其他类型 APS 的发病机制尚未明晰。1943 年,SUTPHIN 报道了第 1 例 APS I 型患者,其同时患有多种自身免疫性疾病,包括自身免疫性的甲旁减和肾上腺皮质功能减退症,还有念珠菌病及小疱性角膜结膜炎。APS I 型发病罕见,每年患病率约为 1:100 000<sup>[5]</sup>。已有的病例报道多在国外,主要集中在芬兰和伊朗,到目前为止报道的病例也只有 200 例<sup>[6]</sup>。

临床上如果有下列情况其中之一者,可以考虑 APS I 型:(1)三联征(念珠菌病、甲旁减、肾上腺低功)出现两种以上;(2)三联征中有一种疾病,但同胞中有 APS I 型患者;(3)高度怀疑 APS I 型,AIRE 基因有突变者。未发现 AIRE 基因突变不能排除 APS I 型<sup>[7]</sup>。本病例中,根据患者 8 岁时偶尔出现抽搐,经检查提示血甲状激素(PTH)在明显低钙情况下仍处于正常低值,高血磷,垂体 MR 示矿物质沉积,可以明确诊断原发性甲旁减;鉴于患者既往无颈部手术等病史,甲旁减的原因为特发性(目前还不能检测导致自身免疫甲旁减的相关自身抗体)。另外患者存在乏力明显、食纳差以及恶心呕吐等症状,血电解质检查有血钠低,血激素水平检查有血尿皮质醇水平低,血醛固酮水平低,血清 ACTH 水平明显升高,Addison 病诊断明确;有原发性甲旁减和 Addison 病表现,符合 APS I 型的临床表现,诊断成立。尽管患者已婚未孕,但月经周期正常,同时促性腺激素 LH 和 FSH 水平也正常,这说明性腺功能基本正常,未到疾病影响;同样的,经过许多指标的检测提示甲状腺和胰腺内分泌功能均为受累;患者的父亲与母亲非近亲结婚,其父母与哥哥均表现正常,由此可知患者符合常染色体隐性遗传。患者无念珠菌感染,考虑可能与民族和地区之间的差异有关,所以并未出现典型的“三联征”。APS 的诊断往往是一个动态过程,因为它的组成比较多,可在几年甚至几十年间序贯发生,所以还要长期监测,观察有无 APS I 型的其他表现,如 1 型糖尿病、念珠菌病、原发性性腺功能减退等自身免疫性内分泌腺病及慢性萎缩性胃炎、慢性活动性肝炎、恶性贫血、自身免疫性肝炎、急慢性间质性肾炎、脂肪泻等自身免疫性非内分泌腺病及多种自身抗体,此外 APS 的诊断还应关注各内分泌腺体之间的相互影响,因为腺体之间是有相互作用的,一个腺体的功能减退可使其其他腺体的功能减退或者增加,其引起的症状可以加重或得到缓解。要诊断 APS 引起的多腺体功能障碍,

须先排除非自身免疫所引起的,例如各种创伤、出血以及肿瘤压迫等所引起的全垂体功能减退,综合判断、系统治疗<sup>[7]</sup>。

### 3.2 临床特征

在已有的报道中,男女发病概率相等,大部分为单发,或为同胞发病,其临床特征为“三联征”,一般出现两个的比较常见,还可伴有 1 型糖尿病、甲状腺和性腺功能减退和垂体功能减退等其他内分泌腺自身免疫性疾病,慢性萎缩性胃炎、恶性贫血和吸收障碍等自身免疫性或免疫介导的胃肠道疾病,慢性活动性肝炎,脱发和白癜风等自身免疫性皮肤病,指甲营养不良和牙轴质发育不全等外胚层发育不良,角膜病,肌病,纯红细胞再生障碍性贫血,胆石症,无脾,鼓膜和血管钙化等<sup>[8]</sup>。

国内有比较多的文献对 APS I 型和 II 型进行了报道,向茜等<sup>[9]</sup>曾报道 1 例 APS I 型,该病例是主要临床症状表现为精神神经异常、长期接受抗抑郁及抗癫痫药物治疗的特发性甲旁减患者,同时伴有桥本甲状腺炎和肌酶升高。本例患者伴有肾上腺皮质功能减退,该病较少见。国内宁志伟等<sup>[10]</sup>、闫洁等<sup>[11]</sup>曾先后报道 2 例 APS I 型以低血钙为主要表现的患者,因反复就诊发现血 PTH 低,合并慢性念珠菌感染等。

APS I 型中 1.2%~12.0% 的患者发生 1 型糖尿病,多数患者存在谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)和(或)胰岛细胞抗体(ICA),能推测患者体内存在的抗体针对不同于  $65 \times 10^3$  谷氨酸脱羧酶(GAD65)抗原决定簇,因为 GAD-Ab 和 ICA 阳性率很高,而糖尿病的发生率并不高,虽然这些抗体是胰腺自身免疫过程的标志,但并不一定会发展成为临床糖尿病<sup>[12]</sup>。2%~13% 患者存在甲状腺功能减退或桥本甲状腺炎等自身免疫性的甲状腺疾病,发病年龄一般在 5~20 岁,无性别差异<sup>[13]</sup>。

### 3.3 治疗

对症治疗,补钙、补镁、自身免疫性肝病者保肝降酶治疗,恶性贫血者给予维生素 B12 治疗等。相关报道提示,PTH 减少镁的吸收,使血镁降低,而低镁血症又进一步减少 PTH 的生物合成<sup>[14]</sup>,造成难以纠正的低钙血症,所以患者应监测血镁的水平,并及时纠正低镁血症。APS I 型者抗真菌治疗,单纯皮肤感染者抗真菌软膏外敷;深部或器官感染者口服活性抗真菌药物,如酮康唑和氟康唑,当停药或药物减量时感染可能会复发,患者必须严密监测。使用酮康唑可能导致肾上腺功能减退,因为它会抑制肾上腺和性腺激素的合成。其也会引起暂时的肝酶升高,偶尔发生肝炎。因此首选氟康唑,氟康唑发生肝炎的机会相对较小,而且不抑制激素合成。

APS I 型主要是采取激素替代疗法。肾上腺功能低下者,糖皮质激素替代治疗;甲状腺功能减退者,甲状腺激素替代治疗;性腺功能低下者,尤其是青春

期发病者,性激素替代治疗。尤其注意的是若同时存在甲状腺功能减退和肾上腺功能减退时,仅给予甲状腺激素替代治疗可能会导致肾上腺危象。当 APS I 型合并 Graves 时,因为 APS I 型患者免疫反应强,药物治疗易复发,需用同位素或甲巯咪唑治疗,其中碘<sup>131</sup>疗效较满意;合并 1 型糖尿病予胰岛素治疗<sup>[15]</sup>。对于尚无替代激素的 APS 组分,则给予对症处理,如甲旁减者,给予补充维生素 D 和钙剂治疗。

综上所述,APS I 型为临床少见病,患者内分泌系统及非内分泌系统的受累常常是非同时发生的,而是一个序贯的过程。这一疾病的诊断离不开仔细的病史采集和全局观,故需要早期认识、定期监测,以避免漏诊、误诊。本例患者由首发症状为低钙血症,经过了 15 年时间才到后面的高钾血症,所以临床上对只发生一种自身免疫性内分泌疾病的患者,也要检查并监测其他的相关抗体,能够避免遗漏诊断,可以提早发现,提早诊断。如果根据临床表现,对疑似有自身免疫性甲状腺病的时候,需要检测甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb),对疑似 1 型糖尿病时,需要检测 GAD-Ab、胰岛素自身抗体等。对于这种疾病,现阶段主要是替代治疗,但要注意激素与疾病之间的相互影响,补充一种激素可能会影响另一种疾病的治疗。临床医师应根据多个相关特征,早期识别出有无 APS 可能,并按临床表现、尽可能详细的询问患者病史,并完成相关的实验室检查、影像学检查及病理检查,根据结果综合作出诊断,以快速准确地确定治疗方法和方案,从而达到改善预后的目的。目前 APS 的治疗均非针对 APS 的免疫学异常本身,且存在某些弊端和争议,搞清 APS 的发病机制、精细化治疗 APS 患者、开发 APS 治疗的新靶点,都是本领域值得期待的研究方案。

## 参考文献

- [1] CUTOLO M. Autoimmune polyendocrine syndromes[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(2): 85-89.
- [2] ZHU W, HU Z, LIAO X, et al. A new mutation site in the AIRE gene causes autoimmune polyendocrine syndrome type 1[J]. *Immunogenetics*, 2017, 69(10): 643-651.
- [3] BORNSTEIN S R, ALLOLIO B, ARLT W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 364-389.
- [4] PROEKT I, MILLER C N, LIONAKIS M S, et al. Insights into immune tolerance from AIRE deficiency[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49: 71-78.
- [5] SMITH R K, GERRITS P M. A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 2 in a child with persistent fatigue[J]. *Glob Pediatr Health*, 2019, 6: 2333794X19845074.
- [6] LONG H, YIN H, WANG L, et al. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2016, 74(SI): 118-138.
- [7] GUO C J, LEUNG P, ZHANG W, et al. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1)[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(1): 78-85.
- [8] MELONI A, WILLCOX N, MEAGER A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1114-1124.
- [9] 向茜, 孙健玮, 马琼麟, 等. 自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型 1 例[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(3): 284-289.
- [10] 宁志伟, 王鸥, 潘慧, 等. 第 29 例毛发脱落-发作性抽搐-皮肤变黑-乏力纳差[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(3): 254-256.
- [11] 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, 1627.
- [12] CHINELLO M, MAURO M, CANTALUPO G, et al. Pure red cell aplasia (PRCA) and cerebellar hypoplasia as atypical features of polyglandular autoimmune syndrome type I (APS-1): two sisters with the same AIRE mutation but different phenotypes[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 51.
- [13] 全婷婷, 王鸥, 聂敏, 等. 甲状旁腺功能减退症发病机制的遗传学进展[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(2): 186-193.
- [14] GARRAHY A, MURPHY M S, SHEAHAN P. Impact of postoperative Magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy[J]. *Head Neck*, 2016, 38(4): 613-619.
- [15] GARRAHY A, MURPHY MS, SHEAHAN P. Impact of postoperative Magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy[J]. *Head Neck*, 2016, 38(4): 613-619.