

论著·临床研究

伴多种并发症的Ⅰ型自身免疫性多内分泌腺病综合征 1 例及文献复习^{*}和彩玲,赵 蓉,尹 虹[△],王百灵

(甘肃省兰州市第一人民医院内分泌科,甘肃 兰州 730050)

[摘要] 该文报道了 1 例 53 岁中年女性患者的临床资料。患者因头晕、乏力、恶心、呕吐 3 d 及腹泻入院。临床检查显示该患者有多种自身免疫性及非免疫性疾病,并伴多种并发症。主要疾病包括口腔念珠菌感染、1 型糖尿病、桥本甲状腺炎甲状腺功能减退、中重度非节段型白癜风。同时发现患者患代谢综合征,包括高密度脂蛋白缺乏、高血压病 1 级(极高危组)及糖尿病性酮症酸中毒、糖尿病性周围神经病变、糖尿病性肾病(G2A1 期)、糖尿病性周围血管病变。此外,该患者还患有低蛋白血症、锁骨下动脉斑块、颈总动脉斑块、抑郁状态和骨质疏松等多种并发症,患者被临床诊断为Ⅰ型自身免疫性多内分泌综合征。患者经住院期间综合治疗恢复良好,出院后继续服药。

[关键词] 自身免疫性多内分泌综合征Ⅰ型; 口腔念珠菌感染; 甲状腺功能减退; Ⅰ型糖尿病; 白癜风; 病例报告; 文献复习

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.005

中图法分类号:R58

文章编号:1009-5519(2024)16-2723-04

文献标识码:A

A case of type I autoimmune polyendocrinopathy syndrome with multiple complications and review of the literature^{*}

HE Cailing, ZHAO Rong, YIN Hong[△], WANG Bailing

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] This paper reports the clinical data of a 53-year-old middle-aged female patient who was admitted to the hospital with dizziness, fatigue, nausea, vomiting for 3 days and diarrhea. The Clinical examination showed that the patient had a variety of autoimmune and non-immune manifestations, accompanied by a variety of complications. The main disease are oral candida infection, type I diabetes, Hashimoto thyroiditis hypothyroidism, and moderate to severe non-segmental vitiligo. At the same time, it was found that the patient had metabolic syndrome, including high-density lipoprotein deficiency, hypertension grade 1 (very high risk group) and diabetic ketoacidosis, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy (stage G2A1), and diabetic peripheral vasculopathy. In addition, the patient had multiple complications such as hypoproteinemia, subclavian artery plaque, common carotid artery plaque, depressive status, and osteoporosis, and was clinically diagnosed as type I autoimmune polyendocrine syndrome. The patient recovered well after comprehensive treatment during hospitalization and continued to take medication after discharge.

[Key words] Type I autoimmune polyendocrinopathy syndrome; Oral candida infection; Hypothyroidism; Type I diabetes; Vitiligo; Case report; Literature review

自身免疫性多内分泌腺病综合征(APS)的特点是影响内分泌和非内分泌系统的一系列表现,其患者有误导性和非特异性顺序出现的病症,症状复杂,常常导致漏诊和晚期诊断。因此,早期发现和适当的治疗可显著降低 APS 患者的发病率和死亡率^[1]。APS 包括多种临床症状,可分为 APS-I 单基因型及 APS-II 多基因型。APS-I 是一种罕见的疾病,平均患病率

为 10/100 万居民^[1],主要累及女性,其特点是自身免疫调节 AIRE 基因突变及其引起的 T 淋巴细胞耐受缺损,又称自身免疫性念珠菌感染-多内分泌腺病-外胚层营养不良症(APECED)^[2]自身免疫性甲状旁腺功能减退、原发性肾上腺皮质功能减退、慢性皮肤黏膜念珠菌病称为 APS-I 三联征^[3-5],临床上,如果患者有以上 3 种主要表现中的 2 种,即可确诊。本文报

* 基金项目:2021 年兰州市卫生健康科技发展项目(2021014);2020 年兰州市科技发展指导性计划项目(2020-zd-115)。

作者简介:和彩玲(1980—),硕士研究生,主治医师,主要从事内分泌科疾病的研究。△ 通信作者,E-mail:yinhong65@126.com。

告 1 例患有内分泌和非内分泌表现的 APS 中年女性,有多种自身免疫性表现,临床诊断为 APS-I,并伴多种并发症。

1 临床资料

1.1 病例资料

1.1.1 主诉 患者,女,58 岁,主诉血糖增高 13 年,恶心、呕吐 3 d。

1.1.2 既往史 患者于 13 年前无明显诱因出现口干、多饮、多尿等症状,每天饮水量达 2 500 mL,每天小便 10 余次,色正常、无泡沫,总量约 2 500 mL。无明显情绪易激、精神性烦渴及尿急、尿痛等。曾就诊于兰州大学第一医院,测血糖升高(具体数值不详),诊断为“2 型糖尿病”,给予二甲双胍缓释片、格列喆酮等降糖药物治疗后血糖控制不佳,调整为:优泌乐 25R 早 16 U、晚 14 U 早晚餐前皮下注射,血糖控制差。平素身体健康一般,长期失眠、脱发、情绪低落。口腔溃疡病史 50 年,白癜风 40 余年。否认高血压、冠心病。否认肝炎、结核、菌痢及伤寒等传染病史。否认手术史。无药物过敏史,预防接种史不详。

1.1.3 现病史 患者于 2023 年 4 月 31 日因旅游未注射胰岛素,出现头晕、乏力,随后逐渐出现恶心、呕吐及腹泻,就诊于定西市岷县中医院,查静脉空腹血糖 41.07 mmol/L,降钙素原 0.51 ng/mL,尿酮体 4+,诊断为“糖尿病性酮症酸中毒”,给予补液、降糖治疗 2 d 后症状好转,遂转入本院就诊。入院时患者再次出现头晕、乏力、呼之有苹果味,急查指尖血糖测不出,收住本科。病程中患者出现头痛、头晕、走路不稳、恶心、呕吐、四肢麻木及疼痛感、视物模糊、咳嗽、咳痰(少许白色黏液痰)、劳累或情绪波动后心悸、胸闷、气短及呼吸困难,小便近日增多,大便如常,无多汗、怕热、手抖、昏迷、耳鸣及晕厥现象。自发病以来,体重下降约 2 kg。

1.1.4 个人及家族史 患者生于原籍,否认长期外地居住史,否认疫区居留史,否认特殊化学品及放射性接触史。否认吸烟、饮酒。月经婚育史:13 岁月经初潮,月经周期 28~30 d,经期 3~7 d,49 岁绝经,经量适中,无痛经,无异常阴道流血史,白带正常匀质,已婚,25 岁结婚,孕 1 产 1,现有 1 女,配偶体健。家族中否认糖尿病及类似病史,否认传染性疾病、代谢性疾病、冠心病、高血压、血友病、遗传性疾病、肿瘤及类似病史。

1.1.5 体格检查 患者体温 36.5 °C,脉搏 103 次/分,呼吸 20 次/分,血压 127/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),身体质量指数 17.58 kg/m²。发育正常,营养良好,神志清楚,自主体位,慢性病容,表情自如,步入病室时步态正常,查体合作,问答合理。口唇皮肤干裂,口腔内上腭、舌面、舌根部黏膜可见多个白色斑点,部分连接成片,棉签擦拭后可见糜烂皮肤黏膜,检查有口腔念珠菌感染,扁桃体无肿大,口周、左前

胸、双手、双下肢胫前可见多处片状皮肤白斑,中重度非节段型白癜风 30 余年,毛发分布正常。其他全身检查无明显异常。

1.1.6 实验室检查 患者入院时血液指标结果示:总蛋白(TP)63.1 g/L,白蛋白 34.2 g/L,清蛋白 34.2 g/L,直接胆红素(DBIL)7.6 μmol/L,肝胆酸 3.20 mg/L,血糖 27.80 mmol/L,促卵泡刺激素 61.3 mIU/mL,雌二醇 9.4 pg/mL,孕酮 0.27 ng/mL,睾酮 0.55 nmol/L,泌乳素 30.0 ng/mL;血气分析示:pH 值 7.26,二氧化碳结合力 17 mm Hg;实际碳酸氢根-7.6 mmol/L,剩余碱-17 mmol/L。血酮体阳性。尿液分析示:白细胞酯酶 100(2+),酮体 1.5(1+),尿糖 6(2+),白细胞每微升 63 个,尿素 2.1 mmol/L,尿肌酐 2 437 μmol/L;钠 126.0 mmol/L,氯 97.1 mmol/L,钙 0.91 mmol/L,不饱和铁结合力 13.2 μmol/L,N 中段骨钙素(N-MID OC)7.3 ng/mL,纤维蛋白原 1.41 g/L,D-二聚体 2.02 μg/mL,纤维蛋白原降解产物 6.7 μg/mL;胰岛素、C 肽释放试验结果呈低水平曲线(图 1),与自身免疫性 I 型糖尿病(T1DM)一致。糖尿病自身抗体:胰岛素抗体阴性、胰岛素细胞抗体阴性,谷氨酸脱羧酶抗体>250 U/mL;糖化血红蛋白>15%;甲状腺功能:游离 T₃ 4.66 pmol/L,游离 T₄ 14.27 pmol/L,促甲状腺激素 17.64 mIU/L,甲状旁腺激素 20.8,过氧化物酶抗体>600 IU/L;甲状腺球蛋白抗体 102 KIU/L;促甲状腺激素受体抗体 1.29 IU/L;甲状腺彩色多普勒超声检查提示弥漫性病变。提示:桥本甲状腺炎,亚临床甲状腺功能减退。经综合治疗,患者血液生化指标恢复正常。患者每天多次注射胰岛素,血糖处于理想范围。

此外,发现该例患者并发糖尿病相关并发症:糖尿病性周围神经病变(肢端麻木、VPT>15V<25V,提示存在轻中度深感觉障碍);糖尿病性肾病(G2A1 期),肾小球滤过率 71 mL/min,24 h 尿蛋白定量 228 mg/24 h;糖尿病性周围血管病变的迹象[颈总动脉、锁骨下动脉多发均质强回声斑块、踝肱指数(ABI 指数)左侧 1.42,右侧 1.46]。结合以上进一步排查其他内分泌腺、肾上腺功能、皮质醇:08:00 为 20.51 Ug/dL,16:00 为 6.36 Ug/dL,00:00 为 2.56 Ug/dL;24 h 尿 17-羟皮质类固醇 1.4 mg/h;24 h 尿 17-酮皮质类固醇<2 mg/h;肾素 0.41 pg/mL;醛固酮 137.13 pg/mL;促肾上腺皮质激素:08:00 为 34.6 pg/mL,16:00 为 5.2 pg/mL,00:00 为 1.6 pg/mL;钙 2.07 mmol/L,磷 0.64 mmol/L;25 羟维生素 D 0.53 ng/mL;降钙素 0;碱性磷酸酶 64 U/L。类风湿因子 117 IU/mL;抗“O”21 IU/mL;抗环瓜氨酸肽抗体阴性,患者无典型临床表现,无关节受累、血清学自身抗体阴性,不考虑类风湿关节炎。进一步检查发现,口腔黏膜真菌涂片检出真菌孢子。同时,检查显示患者血管炎自身抗体、抗核抗体谱 IgG、传染病 9 项、自身免

疫性及自身免疫性肝病抗体 6 项均呈阴性。

1.1.7 影像检查 甲状腺超声显示:甲状腺弥漫性病变及甲状腺右侧叶实性结节(图 2A、B);甲状旁腺彩色多普勒超声检查未见明显异常;胸部影像 CT 平

扫显示:主动脉壁钙化,双侧胸腔积液(图 3C、D);头颅影像 CT 平扫无明显异常,但头颈部超声显示:左侧颈总动脉粥样硬化斑及右侧锁骨下动脉粥样硬化斑块(图 2E);肝、胆、胰、脾及双肾无明显异常。

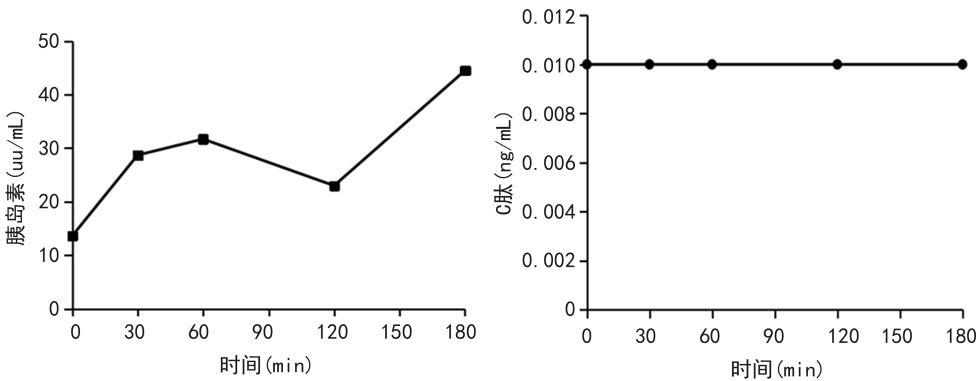
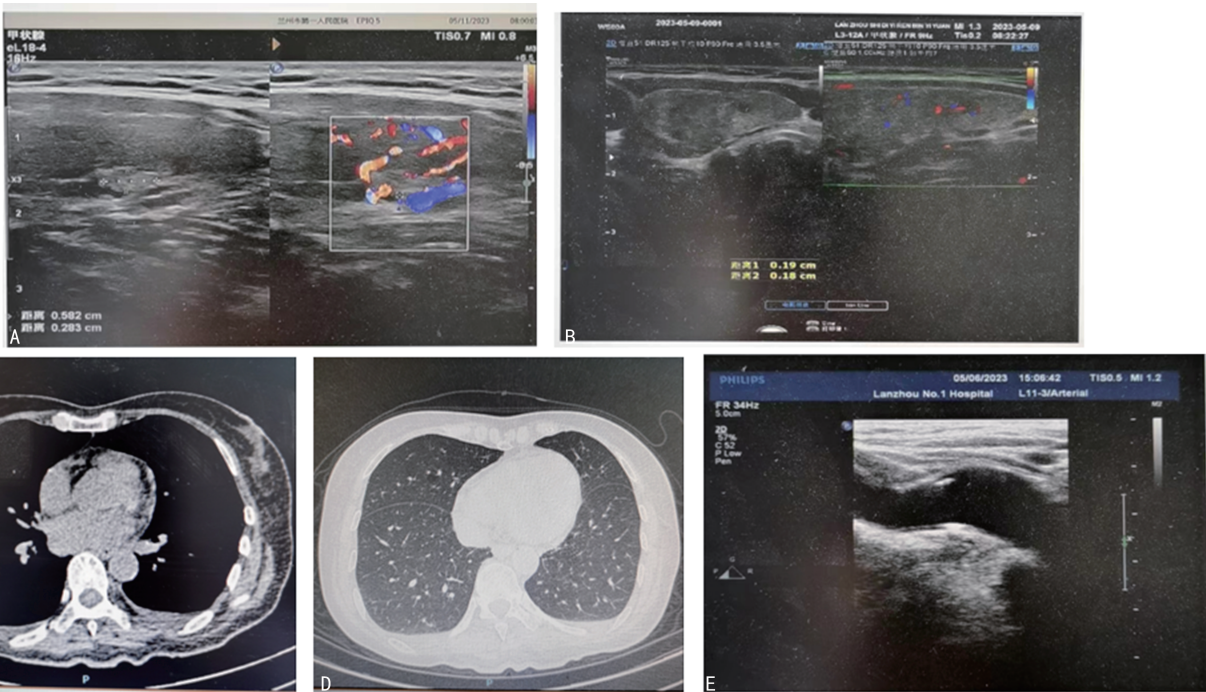


图 1 患者胰岛素和 C 肽水平



注:A 为甲状旁腺;B 为甲状腺;C~D 为胸部 CT;E 为颈部血管超声。

图 2 患者影像超声检查结果图

1.2 结果

1.2.1 出院诊断 患者被诊断为 APS-I,主要疾病包括口腔念珠菌感染、T1DM、桥本甲状腺炎甲状腺功能减退、(中重度非节段型)白癜风。同时发现患者患代谢综合征,包括高密度脂蛋白缺乏、高血压病 I 级(极高危组)及糖尿病酮症酸中毒、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病(G2A1 期)、糖尿病周围血管病变。此外,该患者还患有低蛋白血症、锁骨下动脉斑块、颈总动脉斑块、抑郁状态和骨质疏松等多种并发症。

1.2.2 治疗与随访 患者经住院期间综合治疗恢复良好,出院后继续服药,降糖:甘精胰岛素 8U 睡前皮下注射,赖脯胰岛素注射液早上 8 U,中午 6 U,晚上 6 U 餐前皮下注射;降压:替米沙坦片 40 mg,每天 1

次;甲状腺功能减退:左甲状腺素钠片 12.5 μ g,每天 1 次;抗焦虑:氟哌噻吨美利曲辛片 1 片(每片含氟哌噻吨 0.5 mg 与美利曲辛 10 mg),每天 1 次;抗骨质疏松:钙尔奇 D 600 mg,每天 1 次;阿法骨化醇 0.5 μ g,每天 1 次;口腔念珠菌感染:制霉菌素凝胶涂抹口腔,症状明显时加服制霉菌素片 50 万单位,每天 3 次。患者出院 3 个月电话随访,无不适,血糖良好。无实验室指标复查,甲状腺功能不详。

2 讨论

内分泌疾病包括原发性肾上腺功能不全、自身免疫性甲状腺炎、T1DM 和甲状旁腺功能减退[6]。自身免疫性疾病包括恶性贫血、乳糜泻、性腺功能减退、白癜风、免疫性胃炎、甲状旁腺疾病、重症肌无力、干燥

综合征、类风湿性关节炎、斑秃和肾炎等^[7-10]。APS 具有多种内分泌和自身免疫性疾病的综合表现^[11]。有研究表明,APS 的标志特征是逐渐发病,循环自身抗体,淋巴细胞浸润组织或器官^[11]。APS- I 三联征包含自身免疫性甲状旁腺、原发性肾上腺皮质功能减退和慢性皮肤黏膜念珠菌病^[5]。本例患者有幼年时期发作的慢性皮肤黏膜念珠菌病,青少年时期出现的自身免疫性皮肤病,中年发病的自身免疫型 T1DM 及自身免疫性甲状腺炎;筛查糖尿病自身抗体谷氨酸脱羧酶抗体 >250 U/mL;甲状腺抗体过氧化物酶抗体 >600 IU/L;甲状腺球蛋白抗体 102 KIU/L;促甲状腺激素受体抗体 1.29 IU/L;同时排查了血管炎自身抗体、抗核抗体谱 IgG、自身免疫性及自身免疫性肝病抗体 6 项均呈阴性状态。本例患者(念珠菌病合并甲状腺功能减退、1 型糖尿病)及 1 项非内分泌腺疾病(白癫风);当临床中反复发作的念珠菌感染加上 1 个以上非内分泌腺自身免疫疾病者考虑 APS- I 的可能^[12-13],因此诊断为 APS- I 型。

有研究表明,APS 临床表现为非内分泌自身免疫性疾病的特征和后来的内分泌特征,最终取决于遗传和环境因素的相互作用。因此,不同类型的 APS 之间存在重叠特征^[11]。此外,研究表明 APS- I 患者可能出现多种其他自身免疫表现及有多器官功能不全的多形态临床表现^[2,14-16]。如本例患者还伴有代谢综合征包括高密度脂蛋白缺乏、高血压病 1 级(极高危组)及低蛋白血症、锁骨下动脉斑块、颈总动脉斑块、骨质疏松和抑郁状态等多种并发症。而多种内分泌疾病的并发也可能是由于遗传易感性导致对多种组织的耐受性丧失^[12,17-18]。

近年来,APS 的各种症状一直困扰着医生,这导致漏诊、晚期诊断及低估其对患者造成严重破坏的真正潜力。因此,本文报道此病例以引起临床医生对该疾病的认识及重视。此外,提醒医生定期随访甲状腺功能减退症和糖尿病的筛查也是非常重要的,多项研究均强调了糖尿病和甲状腺功能减退筛检必须每 5 年做 1 次^[17,19-20]。本例患者 8 岁起间断出现口腔念珠菌感染,12 岁起出现皮肤白癫风,45 岁发现糖尿病、长期失眠、脱发、情绪低落;发病时间跨度达 50 年,后期也需特别警惕肾上腺功能不全的发病,提示早期发现和适当的治疗可显著降低 APS 患者的发病率和死亡率。

参考文献

[1] BENSING S, BRANDT L, TABAROJ F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency[J]. Clin Endocrinol, 2008, 69 (5): 697-704.

[2] BJORKLUND G, PIVIN M, HTON Y, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(8): 103135.

[3] STOLARSKI B, PRONICKA E, KORNISZEWSKI L, et al. Molecular background of polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome in a polish population: novel AIRE mutations and an estimate of disease prevalence [J]. Clin Genet, 2006, 70 (4): 348-354.

[4] SELMI C. The X in sex: how autoimmune diseases revolve around sex chromosomes [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, 22 (5): 913-922.

[5] SHIKAMA N, NUSSPAUMER G, HOLLANDER G A. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1 [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009, 38(2): 273-288.

[6] VALENZISE M, AVERSA T, SACCOMANNO A, et al. Epidemiological and clinical peculiarities of polyglandular syndrome type 3 in pediatric age [J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1): 69-72.

[7] VALENZISE M, AVERSA T, SALZANO G, et al. Novel insight into chronic inflammatory demyelinating polineuropathy in APECED syndrome: molecular mechanisms and clinical implications in children [J]. Ital J Pediatr, 2017, 43 (1): 11-15.

[8] MICHELS A, GOTTLIEB P. Autoimmune polyglandular syndromes [J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(5): 270-277.

[9] DITTMAR M, KAHALY G J. Polyglandular autoimmune syndromes, immunogenetics and long term follow up [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 2983-2992.

[10] KUMAR S, RAO S K, KHANNA P. Mixed phenotypic presentation of autoimmune polyendocrine syndrome type II in adolescent female [J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(5): 2496-2499.

[11] KAKLEAS K, SOLDATOU A, KARACHALIOU F, et al. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) [J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(9): 781-787. (下转第 2731 页)