

## 自身免疫性多内分泌腺病综合征 II 型 1 例报道

沈娟<sup>1</sup> 刘芳<sup>1△</sup> 宋红伟<sup>2</sup> 吴松华<sup>1</sup> 包玉倩<sup>1</sup> 贾伟平<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科-上海市糖尿病临床医学中心-上海市糖尿病研究所-上海市糖尿病重点实验室 上海 200233; <sup>2</sup>闸北区临汾医院内科 上海 200435)

自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyendocrinopathy syndrome, APS)是由于自身免疫疾病而引起的 2 个或 2 个以上的内分泌腺或与其有关联的自身免疫性疾病。APS 临床较少见,现将我院收治的 1 例以甲状旁腺机能减退和桥本氏甲状腺炎为主要表现的 APS-II 型报道如下。

### 资料 and 结果

患者,女,44 岁。因“反复发作四肢抽搐伴脱发、视力下降 7 年”收入我院。7 年前患者无诱因下开始出现四肢抽搐,以双上肢明显,发作时双手呈“助产士手”样,每月发作 1 次。在外院就诊检查甲状旁腺素(PTH)为 2.8 pg/L,并行甲状旁腺 CT 检查诊断为“甲状旁腺功能减退”,给予钙尔奇-D 片口服,症状无好转。5 年前开始发作,较前频繁,平均 3 天发作 1 次,需要静滴葡萄糖酸钙后肢体末端搐搦症状才能缓解。3 年前出现视物模糊、畏光、流泪、乏力、记忆力减退,伴反复脚癣。2 年前闭经。患者在 30 岁左右开始出现脱发,后出现左侧头顶斑秃。父亲及弟弟皆有早期脱发史。

体检 体温 37℃,脉搏 80 次/分,呼吸 18 次/分,血压 120/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清楚,呼吸平稳,对答切题,言语流利,头发稀疏干枯,局部呈斑秃样改变,全身皮肤干燥苍黄,体毛稀疏。黏膜无黄染,无瘀点瘀斑,无贫血貌。右侧眼外眦下方肌肉不自主阵发抽动,导致眨眼动作。全身浅表淋巴结未及肿大。颈软,气管居中,甲状腺 II 度肿大,质软,两侧可触及 1 cm<sup>2</sup>左右大小结节,质软无压痛,表面光滑,可随吞咽活动。胸廓无畸形,双乳发育正常,双肺呼吸音清,未及干湿性罗音。心率 80 次/分,心律齐,各瓣膜区未及病理性杂音。腹平软,无压痛、反跳痛。肝脾肋下未触及,无肾区叩击痛,无移动性浊音,肠鸣音正常。脊柱无畸形,双下肢无浮肿。四肢肌力、肌张力正常。第二性征发育正常。Chvostek 征(+),Trousseau 征(+)

辅助检查 血尿粪常规、肝功能、肾功能、血脂、血糖、心肌酶、胰岛功能及肿瘤标记物均正常。血电解质显示低钙、高磷血症和血钾偏低(表 1)。

表 1 血电解质结果

Tab 1 Electrolyte changes in the blood plasma

(mmol/L)

Time	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl	Ca <sup>2+</sup>	P <sup>3</sup>	Mg <sup>2+</sup>
(Normal range)	135 - 145	3.5 - 5.5	95 - 105	2.08 - 2.60	0.80 - 1.60	0.65 - 1.05
2009.9.16	145	3.4	103	1.11	2.25	0.62
2009.9.18	141	3.5	100	1.15	1.88	0.77
2009.9.19	143	3.3	101	1.16	1.77	0.77
2009.9.24	141	3.9	99	1.4	1.70	0.73
2009.10.9	141	4.1	100	2.1	1.7	0.81

24 h 尿电解质:尿氯 101 mmol/24 h(正常 170~250 mmol/24 h),尿钠 134 mmol/24 h(正常 130~260 mmol/24 h),尿钾 23 mmol/24 h(正常 25~100 mmol/24 h),尿磷 8.16 mmol/24 h(正常 16.15~41.98 mmol/24 h),尿钙 1.65 mmol/24 h(正常 1.3~6.3 mmol/24 h);甲状腺功能:FT3 4.57 pmol/L(正常 3.5~6.5 pmol/L),FT4 14.31 pmol/L(正常 11.5~22.7 pmol/L),促甲状腺素(TSH)2.44 mIU/L(正常 0.35~5.5 mIU/L)。甲状腺球蛋白 282.9 μg/L(正常值 1.74~1.85 μg/L),甲状腺球蛋白抗体(TGA)231.3 KIU/L(正常 0~115 KIU/L)。甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)418.3 KIU/L(正常 0~35 KIU/L)。血 PTH 4.01 ng/L(正常 15~65 ng/L)。25 羟维生素 D 22.27 ng/mL(正常 11.1~42.9 ng/mL);降钙素 2.5 ng/L(正常 0.0~5.5 ng/L);脱氢表雄酮 162.20 μg/dL(正常 61.2~511.7 μg/dl),雌二醇 40 ng/L(正常 21~312 ng/L),卵泡刺激素 43.01 IU/L(正常 2.6~150.5 IU/L),黄体生成素

29.94 IU/L(正常 1.1~92.5 IU/L),孕酮 0.2 μg/L(正常 < 0.2 μg/L),泌乳素 33.45 μg/L(正常 1.2~29.9 μg/L)。促肾上腺皮质激素(ACTH)、血皮质醇(F)及小剂量地塞米松抑制试验见图 1。免疫全套:IgG 12.2 g/L(正常 7.0~16 g/L),IgA 2.71 g/L(正常 0.7~4 g/L),IgM 3.02 g/L(正常 0.4~2.3 g/L),C3 0.91 g/L(正常 0.9~1.8 g/L),C4 0.21 g/L(正常 0.1~0.4 g/L),IgE 94 IU/mL(正常 0~100 IU/mL)。抗双链 DNA 抗体、抗核抗体、抗 U1-RNP/Sm、抗 U1-RNP、抗 Sm、抗 SS-A、抗 SS-B、抗 Scl-70、抗 Jo-1 抗体均阴性。胰岛细胞谷氨酸脱羧酶抗体及蛋白酪氨酸抗体均阴性。甲状腺 B 超:双侧甲状腺结节。头颅核磁共振:左侧基底节腔隙灶,左额部局部皮下软组织变薄。骨密度:L<sub>1-4</sub> T 值为 0.5,股骨全部 T 值为 0.8 骨量正常。骨盆 X 线未见明显异常。眼科检查白内障,眼球 B 超:双眼玻璃体混浊;双眼未见视网膜脱离的声像图表现。甲状旁腺核素扫描:左甲状腺瘤可能;心电图、胸片

△Corresponding author E-mail:liufangstar@163.com

正常。消化系统、子宫附件超声正常。

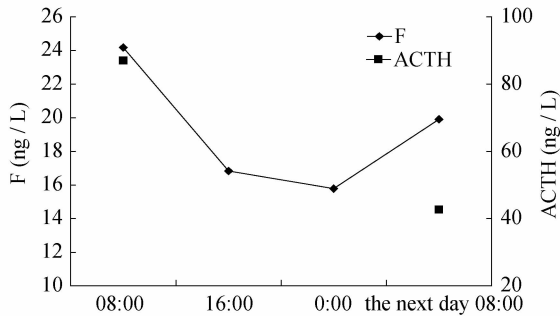


图1 血皮质醇及 ACTH 昼夜节律

Fig 1 Circadian rhythm of serum cortisol and adren corticotrophic hormone

入院予补钾、补钙(钙尔奇 D 600 mg tid)及维生素 D(罗盖全 0.25  $\mu$ g bid)治疗后,期间四肢抽搐发作减少。出院后未再发作手足抽搐,1 个月后随访电解质。

#### 讨论

APS 分为 I 型和 II 型<sup>[1]</sup>。APS-I 型好发于幼童,患者有慢性皮肤念珠菌感染、甲状旁腺功能减退和 Addison 病,至少存在其中 2 个病症。可有性腺功能衰竭、自身免疫性甲状腺炎、I 型糖尿病,也可与非内分泌系统疾病如吸收不良综合征、秃头症、恶性贫血、慢性活动性肝炎、白癜风、干燥综合征等有关系。II 型多于成人发病,出现自身免疫性甲状腺疾病(如 Graves 病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等)、I 型糖尿病、Addison 病,可伴有甲状旁腺功能低下、原发性性腺功能低下、垂体炎及秃发、疱疹性皮炎、特发性血小板减少性紫癜、重症肌无力、僵人综合征、Parkinson 病等非内分泌腺体自身免疫疾病。

APS-II 型在内分泌疾病中发病率为 1%<sup>[2]</sup>。APS-II 型较 APS-I 型为常见,任何年龄均可发病,但在 20~30 岁女性多见,女性发病率是男性的 3 倍<sup>[3]</sup>,由于受累腺体先后发病,多在成人期确诊。也部分反映 APS-II 型所包含疾病的女性倾向。APS-I 型属多基因病,与 HLADR3(DQB1 \* 0201)和 DR4(DQB1 \* 0302)密切相关,也受非 HLA 基因和环境因素的影响<sup>[4]</sup>。APS-II 可发生于家族中的多代个体,各种内分泌疾病发生时间可相隔 20 年,在患者的 1 级亲属中 APS 的发病率亦有 31%,故患者及亲属应每隔 3~5 年检测血糖、促甲状腺激素(TSH)和维生素 B12 水平<sup>[5]</sup>。

APS-II 中约 70% 出现自身免疫性甲状腺疾病,约 50% 合并 I 型糖尿病。自身免疫性甲状腺疾病中以桥本氏甲状腺炎最为常见,其次是 Graves 病。临床见到的 II 型以 I 型糖尿病合并自身免疫性甲状腺疾病或 Addison 病最多见,而合并甲状旁腺机能减退者非常少见。结合此患者的临床特点:女性,39 岁发病,四肢抽搐症状和体征表现典型,化验示低钙高磷血症,尿排钙增多而磷减少,血 PTH 水平显著降低,B 超及同位素扫描未见到甲状旁腺,诊断原发性甲状旁腺功能减退明确。其次,患者的血甲状腺激素及 TSH 水平

虽正常,但血甲状腺自身抗体(TGA、TPOAb)强阳性,B 超显示甲状腺多发结节,提示存在慢性淋巴细胞性甲状腺炎,虽由于患者拒绝而未行甲状腺细针穿刺细胞学检查证实,但其临床甲状腺肿及特异性较高的 TPO-Ab 强阳性,基本可以诊断桥本氏甲状腺炎。再则,患者 42 岁闭经,B 超虽未见到卵巢有形态异常,但血性激素检查提示血 E2、P 降低,而 FSH、LH 升高,呈绝经后表现,提示可能存在卵巢早衰,有性腺功能减退的依据。结合患者存在上述甲状旁腺、甲状腺和性腺等多个内分泌腺体的自身免疫病,故考虑符合 APS-II 型的诊断。由于条件限制,未能进行突变基因测定。

APS-II 还可有性腺功能减退,但较 APS-I 中少见。临床工作中值得注意的是,APS-II 也可伴发非内分泌系统自身免疫性疾病,如恶性贫血、乳糜泻和秃头症等。该患者 30 岁左右起出现脱发,平时有畏光、流泪,目前头发局部呈斑秃样改变,双眼白内障,提示可能有外胚层营养不良。但患者发病年龄大,幼时是否存在皮肤念珠菌感染病史目前患者不能准确提供,虽有足癣等真菌感染病史,但目前无此临床证据,故考虑其诊断更符合 II 型,而自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型证据不足。

目前对 APS-II 型无特殊治疗,主要对降低的腺体功能采取相应激素替代治疗,但治疗中亦应注意它们之间的相互关系和影响。本患者以甲状旁腺机能减退为主,甲状腺功能尚在正常范围,年龄 44 岁,基本已过育龄期,故主要予补钙及罗盖全治疗。但需随访甲状腺、肾上腺功能,必要时给予补充甲状腺素和糖皮质激素。

**【关键词】** 自身免疫性多内分泌腺病; 甲状腺机能减退; 桥本氏甲状腺炎

**【中图分类号】** R 581.2 **【文献标志码】** B

#### 参考文献

- [1] Eisenbarth GS, Verge CF. Immunoendocrinopathy Syndrome [M]//Wilson JD. William's Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co,1998:1 651-1 661.
- [2] Forster, Krummenauer F, Kuhn I, et al. Polyglandular autoimmune syndrome type 2: epidemiology and forms of manifestation [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1999, 124: 1 476-1 481.
- [3] Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 2 983-2 992.
- [4] Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002, 31(2): 353-368.
- [5] 周咏明, 余美霞, 曲伸. 自身免疫性多腺体综合征的研究进展 [J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2001, 11(6): 325-327.

(收稿日期: 2009-10-22; 编辑: 沈玲)