

自身免疫性多发内分泌腺病综合征 1 型 1 例

迪拉热依·达吾列提汉,罗燕飞,玛依拉·阿不都热依木,米热古丽·买买提

新疆医科大学第一附属医院儿内四科,新疆 乌鲁木齐 830054

关键词: AIRE 基因;自身免疫性多发内分泌腺病综合征 1 型;自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层营养不良

中图分类号: R179 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2025)12-1397-04 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-1394

自身免疫性多发内分泌腺病综合征 1 型(autoimmune polyendocrine syndrome type 1, APS1),也被称为自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层营养不良(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED, OMIM 240300),被定义为存在慢性皮肤粘膜念珠菌病(chronic mucocutaneous candidiasis, CMC)、甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism, HP)和肾上腺皮质功能减退症(adrenocortical insufficiency, AI) 3 种疾病中的两种^[1],是由 21 号染色体上的自身免疫调节(autoimmune regulator, AIRE)基因突变引起,除以上 3 种特定疾病为特征外,其他内分泌和非内分泌自身免疫性疾病可能存在或将在其成长过程中逐渐发病^[2]。本病由 Leonard 于 1929 年首次报道^[3],在芬兰患病率很高,但在亚洲,特别是中国报道的病例很少^[4]。现通过报道 1 例 APS1 患儿的临床、生化、影像以及基因检测结果,分析 APS1 的分型、发病机制、病程进展、诊断和治疗特点。

1 临床资料

1.1 病史 先证者,女性,7 岁 7 月,因“间断腹痛伴腹胀 3 年,加重 1 周”来院就诊,既往因经济原因均于当地县医院就诊,具体诊断不详,均给予口服护肝药物保守治疗,近 1 周再次无明显诱因出现腹痛伴腹胀,疼痛部位为脐周,无法自行缓解,伴有全身皮肤及巩膜黄染,有发热,体温最高达 40℃,为弛张热,伴有恶心、呕吐,为胃内容物。患儿 G3P1(前两胎均因早产而死亡,具体原因不详),足月顺产,出生无窒息史。父母非近亲结婚,兄弟姐妹 2 人,排行第一,家族成员无类似疾病史。伦理审批号: K202311-23。

1.2 体格检查 身高:125cm($P_{25} \sim P_{50}$; $-0.21SD$),体重 27kg(P_{75}),全身皮肤及巩膜黄染,特殊面容:耳位低、塌鼻梁、小下颌、后发际线低。乳位低,乳距

宽,腹部膨隆,有腹肌紧张,脐周有压痛,无反跳痛,肝脏触及不满意,肝肾区无叩击痛,未闻及血管杂音。肘外翻,膝外翻。见图 1。陶氏征阴性,面部叩击征阴性,余神经系统未见明显异常。

1.3 辅助检查

1.3.1 实验室检查 电解质:钙 1.23mmol/L;肝功:血清天门冬氨酸氨基转移酶 145.67U/L,血清丙氨酸氨基转移酶 143.00U/L;肝脏纤维化四项:血清透明质酸酶 121.81ng/mL,血清层粘连蛋白 220.07ng/mL,血清Ⅲ型胶原 27.22ng/mL,血清Ⅳ型胶原 102.67ng/mL;骨代谢指标:25 羟维生素 D 测定 44.96nmol/L,血清骨钙素测定 12.73nmol/L,甲状旁腺激素 0.13pmol/L;血浆皮质醇 10AM 36.83nmol/L;促肾上腺皮质激素(0min):9.4pg/mL。

1.3.2 影像学检查 腹部超声提示:肝脏弥漫性病变(符合肝硬化声像图表现),肝硬度值是 13.1Kpa。STE-成像肝纤维化分期:F4 期,界定肝硬化。脾大。双侧肾脏皮质回声增高。胆道系统及胰腺未见明显异常。头颅+胸部 CT 平扫:1)双侧额顶叶皮层下区、双侧基底节区多发高密度,考虑代谢性疾病可能性大,建议结合头颅核磁检查;2)双肺透亮度欠均匀,考虑呼吸伪影所致可能;3)右肺中叶、左肺上叶舌段、左肺下叶后基底段索条;4)心影饱满;5)纵膈、双侧颈根部、双侧锁骨下窝多发淋巴结;6)扫及肝脏体积增大,肝缘欠光整,脾脏体积增大,请结合专科检查。

1.3.3 病理检查 肝活检术:(肝活检)条索状物 2 条,长 0.6~1.2cm,直径 0.1cm。镜检:结节性肝硬化伴肝小叶大片坏死,结节间淋巴、浆细胞浸润,局部中度界面性炎症形成,见少量不典型玫瑰花结样结构,鉴于 IgG 略升高,自身抗体均阴性,可考虑自身免疫性肝炎。

1.3.4 基因检测 采集患儿及父母的外周血各 2mL,由诺禾医学检验实验室进行全外显子组测序

基金项目:卫生健康发展促进项目-生长激素生物活性检测支持科研项目(KM-SZJS-01)

作者简介:迪拉热依·达吾列提汉(1999—),女,硕士学位,主要研究方向为儿童内分泌、遗传代谢病。

通信作者:米热古丽·买买提, E-mail: milikita17@aliyun.com

CNV 检测 (WES-CNV), 受检者检出 *AIRE* 基因 (chr21:45705721-45718102) 上 2-4 号外显子的疑似杂合缺失, 预测导致阅读框改变而影响蛋白功能, 该区域对应疾病为自身免疫性多发内分泌腺病综合征 1 型 (OMIM: 240300), 依据美国 ACMG 编译分类指南 (PMID: 25741868, 31690835), 判定该染色体区间变异为致病变异且患儿整体临床症状符合。见图 2。

1.4 治疗及随访 结合本病例患儿病史, 临床表现及血化验结果, 可诊断为 HP, 其母亲否认出现 HP 相关临床症状, 故给予患儿静点“葡萄糖酸钙注射液 20mL/次, 4 次/d”, 同时口服“骨化三醇软胶囊 0.25 μ g/次, 2 次/d”后, 患儿电解质水平较前明显改善 (2024-01-03 钙 1.95mmol/L; 无机磷 2.46mmol/L)。因患儿入院时无 AI 相关临床表现, 辅助检查提示促肾上腺皮质激素在正常范围内, 血浆皮质醇偏低, 给予患儿口服“醋酸氢化可的松片 早 5mg、中 2.5mg、晚 2.5mg”对症后患儿血浆皮质醇恢复至正常范围内 (2024-01-03 血浆皮质醇 10AM: 411.70nmol/L; 促肾上腺皮质激素 (0min): 24.7 pg/mL; 24h 尿游离皮质醇: 47.00nmol/24h)。针对“自身免疫性肝炎”, 治疗上给予患儿口服保肝药物 (“肌苷片 0.2g/次, 3 次/d”、“熊去氧胆酸胶囊 250mg/次, 每日睡前

口服 1 次”、“丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片 0.5g/次, 1 次/d”) 对症。针对 APS1, 已向患儿家属交待需密切关注儿童的心理健康, 且定期进行健康检查, 以便及时发现任何可能随着年龄的增长出现的各种并发症。

患儿出院后遵上述医嘱用药, 期间未诉特殊不适。治疗 2 月后复查提示: 甲状腺激素 1.26 μ g/L; 血钙 1.77mmol/L; 血清天门冬氨酸氨基转移酶 48U/L, 血清丙氨酸氨基转移酶 117U/L; 促肾上腺皮质激素: 5.17pg/mL; 给予调整药量为: “醋酸氢化可的松片 15mg/d, 1 次/d”, 同时加用 “硫嘌呤 25mg/次, 1 次/d” “维生素 D 滴剂 800U/次, 1 次/d” 对症。治疗 4 月后复查提示血清天门冬氨酸氨基转移酶 45U/L, 血清丙氨酸氨基转移酶 79U/L, 药量未给予特殊调整。治疗 6 月后复查上述指标均恢复正常, 目前未诉特殊不适。

2 讨论

2.1 发病机制及诊断 APS1 是由 *AIRE* 基因突变引起的常染色体单基因遗传病, 该基因由 14 个外显子组成, 编码 545 个氨基酸的 *AIRE* 蛋白^[5], 该蛋白包括 3 个结构域: N 端的核定位信号结构域、中间负责 DNA 结合的 SAND 结构域, 以及 C 端的两个



图 1 患儿外貌表现

Fig. 1 Appearance of child

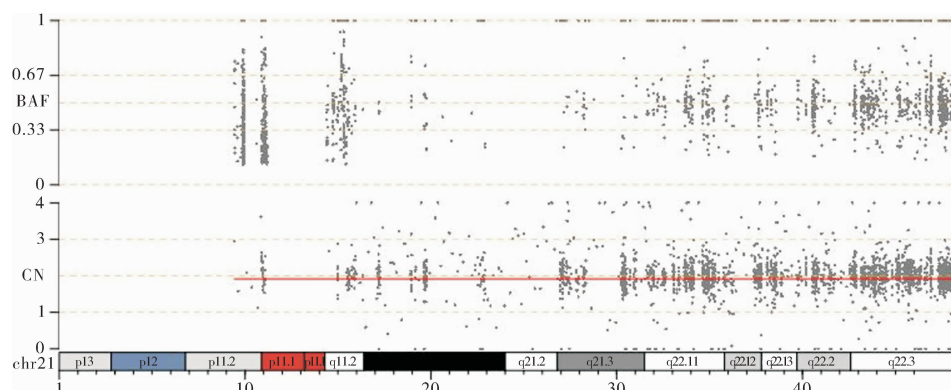


图 2 患儿基因检测结果

Fig. 2 Genetic test results of the child

锌指 PHD1 和 PHD2^[6]。AIRE 基因突变导致胸腺外周抗原表达缺失,减少自身反应性 T 淋巴细胞的清除^[7],导致 APS1 患儿在儿童早期产生针对多种自身抗原的广泛自身抗体^[8]。

截至目前,人类基因突变数据库中已记录超过 126 种 AIRE 基因突变^[9]。本病例患儿基因检测显示在 2-4 号外显子区域有杂合缺失 c. 769C>T(胞嘧啶>胸腺嘧啶),导致无义变异(p. Arg257 *),即在基因序列中第 769 位的胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)取代,导致编码的氨基酸精氨酸(Arg)在第 257 位被终止密码子(Ter)取代。这种变异称为“stop gained”,意味着形成了一个过早的终止密码子,导致 AIRE 蛋白截短,失去正常功能,引发自身免疫反应^[10]。该变异最常见,多发于芬兰人、挪威人等,第二常见的突变是 c. 967_979del13 (p. C322del13),常见于挪威、英国等地患者,而 c. 415C>T(p. 139X)则在撒丁岛患者中较为普遍,其他突变报道一般为孤立病例^[11]。为了寻找基因型-表型相关性,有研究比较了(p. Arg257 *)突变患者与其他基因型患者的性别、诊断年龄、是否患有 AI、HP、真菌感染等,未发现统计学上的显著差异^[12]。一般来说,基因型-表型相关性仅在少数种群中可观察到,例如本例患儿的突变 p. Arg257 * 在芬兰患者群体中通常会有 CMC 相关表现,而 p. Tyr85Cys 无义突变在伊朗犹太人群体中表现为 CMC 发生率极低且无角膜病变^[13]。由于遗传因素会与环境相互作用,导致自身耐受的破坏和自身免疫,可能使具有同一基因突变的 APS1 患者具有不同的表型^[14]。因此,目前尚未建立明确的基因型-表型相关性。

AIRE 基因检测是早期发现该病并确定治疗策略的主要诊断方法^[15]。也有新的诊断标准提出,缺乏 IFN-Abs 且有以下临床表现之一的:CMC、AI(年龄<20 岁)、HP、卵巢早衰(年龄<30 岁)、牙釉质发育不全、周期性发热伴皮疹、非感染性角膜炎或自身免疫性肝炎,即可诊断为 APS1,若未检测出 IFN-Abs 则建议直接进行 AIRE 基因检测^[16]。

2.2 临床特征及治疗 CMC 在 75%~93% 的病例中是 APS1 的首个征象,通常在婴儿期^[17]。CMC 可引起口腔溃疡、红斑、结节,若食道感染可出现胸骨下疼痛、食道狭窄及吞咽困难,还可引发腹痛、腹胀、腹泻等^[18]。目前尚无临床试验证据可以提供 APS1 患者 CMC 治疗的标准方案,根据经验用药,建议联合使用局部抗真菌药物(“制霉菌素片”漱口)及全身抗真菌药物(口服“氟康唑片”)抗感染对症^[19]。第二常见的临床特征是 HP,出现于 5~15 岁,临床症状无特异性,如头发干燥、皮肤粗糙、肌肉痉挛、手足搐搦等,严重者可癫痫发作^[20]。治疗上,

急性低血钙症需静脉补充葡萄糖酸钙或氯化钙,在非急性情况下,可口服钙和维生素 D 补充剂,该疾病 HP 的治疗目标是将血钙维持在正常的低范围内即可,若传统治疗方法不能使血钙水平正常,可给予重组甲状旁腺激素对症^[21]。AI 最常出现在 CMC 和 HP 之后,10 岁时出现的患者占 40%,30 岁时出现的患者占 78%^[22],主要表现为乏力、食欲减退、皮肤色素沉着(以皮肤暴露部位及易摩擦部位显著),治疗以皮质激素替代治疗为主,包括补充糖皮质激素、盐皮质激素或性激素,一旦确诊,应长期坚持激素治疗^[23]。

APS1 相关性自身免疫性肝炎(APS1-associated autoimmune hepatitis, APAH)在不到 2% 的 APS1 患者中是第一表现^[24]。发病年龄从 1.5 岁到 13.5 岁不等(平均 4.5 岁),临床表现各不相同,从严重的(黄疸、肝肿大、脾肿大、关节痛等)到轻度的(疲劳、轻度肝肿大等)或无症状的(转氨酶慢性升高)不等^[25]。APAH 的治疗通常包括免疫调节治疗以控制疾病进展,其中硫唑嘌呤或 6 巯基甲嘌呤(可加或不加皮质类固醇)是主要治疗方法^[26]。此外,还可采用护肝和降酶等对症治疗。

JAK 抑制剂(如芦可替尼和巴瑞替尼)在自身免疫性疾病管理中开始应用,一项研究显示芦可替尼对 3 名 APS1 患者耐受性极好,显著改善了脱发、指甲营养不良、角膜炎、CMC、APAH、外分泌腺功能不全、HP 和尿囊症等相关症状^[27]。然而关于免疫抑制疗法对早发和严重 APS1 患者的疗效数据仍不足,且对于选择何种免疫抑制剂尚无共识,因此未来需进行大样本量、长随访期的研究。同时,对于 APS1 患者 AIRE 基因的治疗在未来也可能会有新的突破^[28]。

2.3 预后及随访 APS1 患者应由儿科或成人内分泌专家领导的多学科团队进行随访,因疾病的复杂性,患者每年需随访至少两次,无症状突变携带者至少每年一次,其中筛查 21-羟化酶和 NALP5 抗体分别有助于评估发展为 AI 和 HP 的风险^[29]。

综上所述,由于 APS1 预后不佳,死亡原因包括内分泌疾病、恶性肿瘤、急性肝炎和感染等^[30],许多 APS1 患者在抑郁和绝望中挣扎^[31]。因此,临床医生需仔细评估早期真菌感染或腺体病变的患儿,积极行免疫学、生化和基因检测以早期发现、治疗及预防严重并发症,密切关注患儿的心理健康,并长期随访。

参考文献

- [1] Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, et al. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8):2975-2983.

- [2] Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6):101344.
- [3] Fierabracci A. Type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome (APECED): A "rare" manifestation in a "rare" disease[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7):1106.
- [4] Wu H, Mo Y, Yu S, et al. Novel homozygous mutations in AIRE leading to APS-1 and potential mechanisms based on bioinformatics analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(6):e28037.
- [5] 金雨, 杨涛. 自身免疫性多发性内分泌腺病综合征[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(4):259-262.
Jin Y, Yang T. Autoimmune multiple endocrinopathies syndrome[J]. Journal of Acute and Critical Medicine, 2015, 21(4):259-262. (in Chinese)
- [6] Brad GF, Nicoară DM, Scutca AC, et al. Exploring chronic hypocalcemia: Insights into autoimmune polyglandular syndrome type 1—a case study and literature review[J]. J Clin Med, 2024, 13(8):2368.
- [7] Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(2):85-89.
- [8] Philippot Q, Casanova J-L, Puel A. Candidiasis in patients with APS-1: Low IL-17, high IFN- γ , or both? [J]. Curr Opin Immunol, 2021, 72:318-323.
- [9] Guo C-J, Leung PSC, 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.
- [10] Yukina M, Erofeeva T, Nurana N, et al. Novel gene mutations regulating immune responses in autoimmune polyglandular syndrome with an atypical course[J]. J Endocr Soc, 2021, 5(8):bvab077.
- [11] Şimşek E, Simsek T, Cilingir O. Early-onset chronic keratitis as the first presenting component of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS-1): A case report and review of the literature[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2023, 17(3):359-364.
- [12] 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.
- [13] Fierabracci A, Lanzillotta M, Vorgučin I, et al. Report of two siblings with APECED in Serbia: Is there a founder effect of c. 769C>T AIRE genotype? [J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1):126.
- [14] 孙永香, 何亚非, 栗夏连. 1 例自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型患者的临床及家系 AIRE 基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(2):147-151.
Sun YX, He YF, Li XL. Clinical and familial analysis of AIRE gene mutation in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(2):147-151. (in Chinese)
- [15] Björklund G, Pivin M, Hangan T, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(8):103135.
- [16] Radetti G, Puel A, Franceschi R, et al. A non-classical presentation of APECED in a family with heterozygous R203X AIRE gene mutation [J]. J Endocrinol Invest, 2022, 46(3):629-632.
- [17] Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy [J]. J Clin Immunol, 2015, 35(5):463-478.
- [18] 郑琳琳, 刘毅. 自身免疫多内分泌腺病综合征研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(12):103-108.
Zheng LL, Liu YL. Research progress of autoimmune polyendocrine syndrome[J]. Clinical misdiagnosis and mistreatment, 2019, 32(12):103-108. (in Chinese)
- [19] Tenório JR, Tuma MM, Andrade NS, et al. Oral manifestations of autoimmune polyglandular syndrome type 1[J]. Spec Care Dentist, 2022, 42(5):531-535.
- [20] Zhan F, Cao L. Late-onset autoimmune polyendocrine syndrome type 1: A case report and literature review[J]. Immunol Res, 2021, 69(2):139-144.
- [21] Bello MO, Garla VV. Polyglandular autoimmune syndrome type I[M]. Treasure Island(FL):StatPearls Publishing, 2019.
- [22] Mezgueldi E, Bertholet-Thomas A, Milazzo S, et al. Early-onset hypoparathyroidism and chronic keratitis revealing APECED[J]. Clin Case Rep, 2015, 3(10):809-813.
- [23] 熊燕. 自身免疫性多内分泌腺病综合征一例[J]. 新医学, 2015, 46(4):268-272.
Xiong Y. A case of autoimmune polyendocrine syndrome [J]. New Medicine, 2015, 46(4):268-272. (in Chinese)
- [24] Paldino G, Faienza MF, Cappa M, et al. Analysis of a series of Italian APECED patients with autoimmune hepatitis and gastro-enteropathies [J]. Front Immunol, 2023, 14:1172369.
- [25] Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9):3546-3556.
- [26] Mesbah Z, Tiwari N, Sacco K. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy-associated hepatitis[J]. ACG Case Rep J, 2023, 10(12):e01235.
- [27] Lévy R, Escudier A, Bastard P, et al. Ruxolitinib rescues multiorgan clinical autoimmunity in patients with APS-1 [J]. J Clin Immunol 2023, 44(1):5.
- [28] Aytekin ES, Cagdas D. APECED and the place of AIRE in the puzzle of the immune network associated with autoimmunity[J]. Scand J Immunol, 2023, 98(2):e13299.
- [29] Husebye ES, Ingelfinger JR, Anderson MS, et al. Autoimmune polyendocrine syndromes [J]. N Engl J Med, 2018, 378(12):1132-1141.
- [30] Jacobson JD, Broussard JR, Marsh C, et al. Attenuation of autoimmune phenomena in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1[J]. Case Rep Endocrinol, 2021, 2021:1-5.
- [31] Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, et al. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(6):e2207-e2213.