

APS 合并 Felty 综合征病例 1 例

杨柳

南部战区总医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i3.7496

[摘要] 目的：探讨1例自身免疫多内分泌腺病(autoimmune polyglandular syndrome, APS)合并Felty综合征(Felty's syndrome, FS)的临床特点。明确诊断及预防的重要性,探讨可能的致病基因。方法：回顾性分析1例APS合并FS的临床资料,结合文献复习。结果：APS合并FS在临床中较为罕见,国内外首次报道。患者存在1型糖尿病和自身免疫型甲状腺炎,既往病史存在FS,目前予以胰岛素,甲状腺素替代治疗,补充造血原料。结论：APS2合并FS临床上十分罕见,HLA-DRB1*04等位基因可能是致病基因,治疗上主要以激素替代治疗为主,临床上应及时结合关节表现早期诊断,改善患者预后。

[关键词] 自身免疫性多内分泌腺病综合征

中图分类号：R318.15 文献标识码：A

One case of APS with Felty syndrome

Liu Yang

The Southern Theater Command General Hospital

[Abstract] Objective: To investigate the clinical characteristics of a case of autoimmune polyendocrine adenopathy (autoimmune polyglandular syndrome, APS) associated with Felty syndrome (Felty's syndrome, FS). To clarify the importance of diagnosis and prevention, and to explore the possible pathogenic genes. Methods: Clinical data of a case of APS combined with FS were retrospectively analyzed and combined with literature review. Results: APS with FS was rare in clinic and reported for the first time at home and abroad. The patient had type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis, and had a previous medical history of FS. Currently, he received insulin, thyroxine replacement therapy, and hematopoietic supplement. Conclusion: APS 2 combined with FS is very rare clinically, the HLA-DRB 1 * 04 allele may be the pathogenic gene, and the therapy is mainly hormone replacement therapy. Clinically, the early diagnosis of joint manifestations should be made in time to improve the prognosis of patients.

[Key words] Autoimmune polyendocrine adenopathy syndrome

引言

自身免疫性多内分泌腺病^[1]是一种罕见疾病,由免疫耐受破坏导致多内分泌腺功能受损的临床疾病。APS2型的患病率约十万分之一,一般中年起病,女性发病率约为男性的3倍,必须包括三种自身免疫性内分泌疾病的两种: Addison病、1型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病。Felty综合征^[2]是一种较为罕见的类风湿关节炎,1924年由Augustus Roy Felty^[3]首次报道,其主要表现为: 类风湿关节炎、粒细胞减少和脾大三联征。目前尚无针对性治疗的方案。该病预后往往除关节肿痛外,可合并肝功能减退、贫血等症状。2023年南部战区总医院内分泌科收治了APS2型合并FS1例,旨在记录该病潜在的治疗和预后。

1 病历摘要

患者女性,53岁,因“发现血糖升高半年,控制不佳1月”入

院。患者于半年前出现易饥多食,多尿等症状,于江西省当地医院就诊,诊断为糖尿病,测空腹血糖10mmol/L,予以基础餐时胰岛素治疗,具体剂量不详,1月前患者因关节红肿热痛与中医科就诊,加用甲泼尼龙8mg,后出现餐后血糖不佳,遂于我科门诊就诊,门诊拟“糖尿病”收治入科,目前无泡沫尿,四肢麻视物模糊,自发病以来,睡眠胃纳一般,睡眠较差,大小便可,体重无明显下降。

入院查体: 体温36.5℃,呼吸19次/分,脉搏102次/分,血压133/76mmHg,身高157cm,体重41.3kg,体重指16.63kg/m²; 颜面部及四肢可见瘀痕及色素沉着,双眼对光反射灵敏,咽稍充血,双侧甲状腺II度肿大,可闻及血管杂音; 双手掌指关节,肘关节均可见皮下痛性结节,触之明显压痛。

既往史: 患者曾因反复双拇指关节红肿热痛,功能障碍15

年于我院诊断为“类风湿性关节炎”，予以甲泼尼龙联合甲氨蝶呤治疗；2023年5月11于广州市第一人民医院因下消化道出血行腹腔镜检查+小肠部分切除术，2023年5月9日输注2U同型红细胞悬液、5月10日输注6U同型红细胞悬液、5月11日术中输注4U同型红细胞悬液。预防接种不详。51岁绝经，育有3女1子，长女有类风湿关节炎史。

辅助检查：促卵泡激素51.97IU/L、孕酮1.03nmol/L、促黄体激素31.10IU/L、雌二醇69.8pmol/L、垂体泌乳素20.18ug/L、睾酮0.83nmol/L、甲状腺球蛋白抗体4000.00IU/ml、促甲状腺素0.005mIU/L、游离甲状腺素12.96pmol/L、促甲状腺素受体抗体 (TRAb-2) 8.030IU/L、游离三碘甲状腺原氨酸9.48pmol/L、甲状腺过氧化物酶抗体600.00IU/ml、氯107mmol/L、钾3.2mmol/L、钠144mmol/L、谷氨酸脱羧酶抗体 >2000IU/ml、空腹C肽0.123nmol/L、餐后2小时C肽0.376nmol/L、血常规：血小板计数89 109/L、血红蛋白106g/L、红细胞4.23 10¹²/L、中性粒细胞#1.72 10⁹/L、白细胞3.42 10⁹/L、

骨密度：该患者L1-4及左股骨上端BMD测量值符合WHO骨量减少范围。

腹超声检查提示：慢性胆囊炎，脾大，肝、胰、双肾、子宫未见明显异常。

心电图、颈部血管超声及凝血功能，肝肾功能及血脂，尿常规，尿微量白蛋白均无明显异常。

患者近年来血常规结果(表1)和骨穿病理图片如下(图1)。

病理结果：镜下见骨小梁及骨髓组织。骨髓增生活跃，造血组织比例大致正常。造血组织中，粒系相对增多，红系减少，巨核细胞可见。网状纤维染色未见网状纤维增生(MF-0级)。

表 1

患者血常规结果						
血常规/时间	2013.9	2017.3	2018.4	2019.5	2020.7	2023.6
红细胞计数(*10 ¹²)	4.38	4.25	3.78	4.55	4.56	2.94
白细胞计数(*10 ⁹)	3.18	3.27	3.60	2.65	2.89	2.24
血红蛋白(g/L)	125	125	117	115	102	73
血小板(*10 ⁹)	199	52	126	79	68	47
中性粒细胞(*10 ⁹)	1.32	1.58	2.34	1.78	2.04	1.27

患者因谷氨酸脱羧酶抗体强阳性，1型糖尿病诊断明确。考虑符合APS2型的诊断标准，即符合包括三种自身免疫性内分泌疾病的两种：Addison病、1型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病，患者存在未来可能发生的肾上腺皮质功能减退。结合患者既往病史，因患者同时存在脾大、类风关和粒缺病史，Felty综合征相对明确。

入院后予以胰岛素降糖，甲巯咪唑治疗桥本甲状腺炎引起的甲亢，院外予以消炎止痛、调节免疫、护胃、降血糖、升白细胞、纠正贫血、补钙、补充甲状腺素等药物治疗，定期复查糖尿病，甲亢，粒缺，贫血等相关指标。

2 讨论

APS2型是一种罕见疾病，患病率约1.4-2每十万人^[1]，女性

发病率为男性的三倍，诊断必须涵盖以上自身免疫性内分泌疾病的两种：1型糖尿病、Addison病和自身免疫性甲状腺疾病^[4]。其中，自身免疫性甲状腺炎合并1型糖尿病这类型的最常见，本例患者就是这类型。APS2呈现家族聚集性，属于多基因遗传病的范畴。致病基因位于6号染色体上^[5]，与HLA单倍体DR3/DQ2, DR4/DQ8等相关。对98名德国患者进行了一项大型研究，自发性T1DM患者的HLA-DR3的比例显著提高(28.6%)和HLA-DR4(35.2%)血清型高于匹配健康对照组(分别为10.6%及12.6%)^[6]。Bratland^[7]的一项研究提示：APS2型中存在1型糖尿病而无Addison病的类型通常显示HLA-DRB1*0401，而非常见的HLA-DRB1*0404。

其他非HLA基因，包括细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和蛋白酪氨酸非受体22型(protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22, PTPN22)相关。CTLA4 3非编码区的单基因突变与自身免疫性甲状腺炎中度相关(比值比：1:5)，患T1D的风险较低(比值比1:15)。为进一步探究该基因对APS的影响，Howson的一项对罹患1型糖尿病患者(>4000)的队列研究提示同时罹患自身免疫甲状腺炎的CTLA-4的风险多态性高于未罹患的患者。其中CTLA-4^[8]和PTPN22均为T细胞信号通路与多种自身免疫疾病相关的因子、通过上述两类因子导致对T细胞和B细胞受体下调信号通路强度。外周炎症环境中白介素2也可诱发免疫耐受，从而增加APS2型的罹患风险。

FS是一种罕见类风湿关节炎，发病率约占RA的1%^[9]，主要以关节外表现及免疫系统异常为主要特点。其诊断标准为：(1)符合RA诊断标准；(2)在罹患RA后出现持续性的白细胞减少，血小板正常或低于 100×10^9 ，伴有不同程度的贫血。(3)脾大，且不能用其他原因解释的白细胞减少及脾大。该病发病机制尚未明确，可能与自身抗体、遗传、免疫复合物沉积相关。FS中HLA-DR4的阳性率超过95%，RA患者关节外表现增多可能与HLA-DRB1*04^[10,11]等位基因相关，FS同时与HLA-DRB1*0401的等位基因相关。据报道，约25%~40%的RA患者可出现类风湿结节(classic rheumatoid nodules, RN)，而在FS中发病率更高(75%)，本例患者就存在明显的RN^[11]。RN通常出现在RA疾病活动晚期，典型临床表现为易受摩擦部位的皮下结节，病理表现为栅栏状肉芽肿，即经典类风湿结节。其中：杂合性HLA-DRB1*0401的患者RN的风险增高，甚至预后不良；纯合性HLA-DRB1*0401更容易发生重要脏器受累。

FS诱导粒细胞减少可能与中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs)相关^[13]。其中NETs最丰富的蛋白为组蛋白。Dwivedi等报道FS产生的自身抗体更容易结合到由蛋白质精氨酸脱亚氨酶4催化产生的组蛋白H3上，导致产生更强的免疫趋化和炎症反应。目前近几年认为，无法有效清除NETs的患者，血清中会持续存在NETs相关蛋白，诱发宿主生成持续的自身免疫反应^[14]。

患者可能为APS2型合并FS中的特殊类型，可能为HLA-DRB1*0401等位基因发生点突变后产生的不同阶段表现。国内外尚无

对FS合并APS2型病例的相关报道。在此考虑,患者可能因HLA-DRB1*0401等位基因的原因产生长期外周自身免疫炎症,导致局部外周免疫耐受环境改变。

内分泌科及风湿免疫科医生应该提高对此类患者及疾病的认识,尽快诊治患者。此类患者有需注意的点:因RF需长期使用甲泼尼龙激素冲击治疗,APS2型患者同时可罹患Addison病,易产生皮质功能减退,需结合患者24小时尿游离皮质醇结果和临床症状,决定是否需要肾上腺危象时的紧急治疗和平时的激素替代治疗;同时RF需使用生物制剂和免疫抑制剂,如环孢素及激素使用,均可对患者血糖产生一定程度的影响,临床上需鉴别类固醇性糖尿病、药源性糖尿病和1型糖尿病;FS可存在一定程度的贫血及粒缺,患者易同时罹患感染,如患者血糖明显升高,需考虑到感染的可能性;对患者需要长期随访,如患者本身存在APS2型,要考虑可能存在FS的可能性,必要时可完善全外显的基因筛查,增加对该类疾病的相关认知,避免漏诊误诊。

[参考文献]

- [1] Husebye E S, Anderson M S. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis[J]. *Immunity*, 2010,32(4):479-487.
- [2] Dwivedi N, Upadhyay J, Neehi I, et al. Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps[J]. *Arthritis Rheum*, 2012,64(4):982-992.
- [3] Freeman N S P R. Felty's syndrome[J]. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1975:409-413.
- [4] Wemeau J L, Proust-Lemoine E, Ryndak A, et al. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes[J]. *Hormones (Athens)*, 2013,12(1):39-45.
- [5] Cheng M H, Anderson M S. Insights into type 1 diabetes from the autoimmune polyendocrine syndromes[J]. *Curr Opin*

Endocrinol Diabetes Obes, 2013,20(4):271-278.

[6] Liu Y F, Powrie J, Arif S, et al. Immune and Metabolic Effects of Antigen-Specific Immunotherapy Using Multiple beta-Cell Peptides in Type 1 Diabetes[J]. *Diabetes*, 2022,71(4):722-732.

[7] Bratland E, Skinningsrud B, Undlien D E, et al. T cell responses to steroid cytochrome P450 21-hydroxylase in patients with autoimmune primary adrenal insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009,94(12):5117-5124.

[8] Ueda H, Howson J M, Esposito L, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease[J]. *Nature*, 2003,423(6939):506-511.

[9] 吕丽娜,陶丽菊,王小超,等. Felty综合征1例并文献复习[J]. *右江民族医学院学报*, 2019,41(03):332-333.

[10] Turesson C, Schaid D J, Weyand C M, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005,7(6):R1386-R1393.

[11] 邓丽,陈娟,张佩莲. Felty综合征两例并文献复习[J]. *皮肤病与性病*, 2019,41(04):471-474.

[12] Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018,153(2):243-255.

[13] Liu J H, Wei S, Lamy T, et al. Chronic neutropenia mediated by fas ligand[J]. *Blood*, 2000,95(10):3219-3222.

[14] Scherer H U, Haupt T, Burmester G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020,110:102400.

作者简介:

杨柳(1996—),男,汉族,江苏高邮人,本科,医师,研究方向:肥胖垂体。