



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.015

· 论著 ·

我国自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型患者临床表现及 *AIRE* 基因突变特点分析

赵雅 朱武飞 廖翔宇 肖逸 刘莹 童明旭

[摘要] **目的** 分析目前已报道的我国自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型 (APS-I) 患者临床表现及基因突变类型。**方法** 使用关键词在数据库中进行检索,筛选出我国 APS-I 病例报道中诊断 APS-I 患者共 22 例,对其临床表现及 *AIRE* 基因突变特点进行分析,并与国外 APS-I 患者的临床表现进行比较。**结果** 纳入的 22 例 APS-I 患者中,除慢性皮肤黏膜念珠菌病 (CMC)、原发性甲状旁腺功能减退症 (HP) 和原发性肾上腺皮质功能减退症 (AI) 3 种典型表现外,我国患者自身免疫性甲状腺炎 (AI)、指甲营养不良 (DN)、龋齿 (DC)、吸收不良 (MA) 及脱发 (AL) 较多见,中枢性尿崩症 (CDI) 为罕见表现;其中在 14 例患者中共发现 15 种不同的 *AIRE* 基因突变。**结论** *AIRE* 基因突变、地域差异等因素可能共同影响患者的临床表现;AT、外胚层发育不良、MA 可能为我国人群 APS-I 的预警信号,对具有典型表现或上述临床表现的疑似患者积极进行基因检测将有助于 APS-I 早期诊断。

[关键词] 自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型; 自身免疫调节因子

[中图分类号] R593.2 **[文献标识码]** A

自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型 (APS-I), 又称作自身免疫性多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层营养不良症 (APECED), 是由自身免疫调节因子 (*AIRE*) 基因突变引起的一种罕见遗传性疾病, 主要临床表现为慢性皮肤黏膜念珠菌病 (CMC)、原发性甲状旁腺功能减退症 (HP) 和原发性肾上腺皮质功能减退症 (AI), 如具备上述三种典型表现中的两种可临床诊断为 APS-I^[1]。APS-I 在芬兰人 (1:25 000)、意大利撒丁岛人 (1:14 000) 以及伊朗 (犹太人) (1:9 000) 中的患病率相对较高, 但大多数国家的患病率仅约为 1:80 000^[2]。Yan 等^[3] 对东亚地区 29 例患者进行了综述, Wang 等^[4] 对 1984 年~2018 年在北京协和医院就诊的 13 例患者进行了回顾性研究, 但由于上述两篇文章均为单一地区或单中心研究, 难以充分阐明我国人群 APS-I 的特征。为进一步了解我国 APS-I 的特点, 本文通过统计目前已发表的 20 篇我国 APS-I 病例报道, 对 22 例 APS-I 患者临床表现及 *AIRE* 基因突变进行分析, 旨在对 APS-I 诊断提供参考。

对象与方法

1. 对象: 以“自身免疫性多内分泌腺体综合征 I 型”或“自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网, 以“autoimmune polyglandular syndrome type I”或“autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy”为英文关键词检索 Pubmed、Web of Science, 检索时间为建库至 2022 年 4 月 30 日。纳入标准: 有关“自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型”我国患者个案报道。排除标准: 重复发表、病史记录不详细。共筛选出 20 篇病例报道中诊断 APS-I 的患者 22 例, 其中男 9 例、女 12 例, 1 例不详; 诊断时中位年龄 15 (6, 61) 岁, 发病中位年龄 7 (0, 61) 岁; 4 例患者 (其中 2 例为亲兄妹) 父母为近亲结婚, 余 18 例无类似家族史。
2. 方法: 提取所有患者的性别、来源分布、家族史、临床表现及 *AIRE* 基因突变类型。
3. 统计学方法: 计数资料以例和百分比表示。

结 果

1. 患者来源分布情况: 22 例患者分别来自 13 个不同省份, 其中北京与上海各 4 例 (18%), 湖北、湖南、河南各 2 例 (9%), 江苏、江西、云南、河北、山西、

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202303)

作者单位: 443002 湖北宜昌, 三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院内分泌科

通讯作者: 朱武飞, E-mail: 64223872@qq.com

吉林、天津、山东均为 1 例(5%)。

2. 我国与国外地区患者临床表现外显率比较: 22 例患者的全部病程中共存在 15 种表现, 每例患者有 2~7 种不同的临床表现, 出现 HP、AI、CMC 患者分别为 91%、77% 和 68%, 其中 9 例(41%) 患者同时具备三种典型表现, 同时具备两种表现者有 12 例(55%), 而 1 例患者表现为孤立性 HP。与国外地区相比, HP 在伊朗(犹太人) 患者中最多见, AI 与 CMC 均在芬兰地区患者中最多见。我国患者自身免疫性甲状腺炎(AT) 外显率最高, 显著高于伊朗(犹太人)、俄罗斯及东亚地区。外胚层发育不良包括脱发(AL)、指甲营养不良(ND)、龋齿(DC), 在我国患者中外显率均高于伊朗(犹太人) 及东亚地区人群, 而 1 型糖尿病(T1DM)、中枢性尿崩症(CDI)、白内障(CAT)、再生障碍性贫血(AA) 及白癜风(VIT) 罕见, 均仅有 1 例(5%) 患者出现。不同地区患者的临床表现外显率见表 1。

3. 我国 APS-I 患者不同临床表现的发病年龄比较: 对于三大典型表现, CMC 最早发生, 多在 10 岁前即有表现; 而 HP 的发病年龄分布较广, 中位发病年龄处于 14.5 岁; AI 发病年龄多集中在 15 岁前。见表 2。少见表现 T1DM、CDI、CAT、AA 及 VIT 发病年龄分别在 24 岁、20 岁、14 岁、31 岁及 42 岁。

表 2 我国 APS-I 患者不同临床表现发病年龄

临床表现	例数		中位数 (岁)	最小值 (岁)	最大值 (岁)	差龄 (岁)
	有效	缺失				
HP	20	0	14.5	2.0	61.0	59.0
AI	17	0	12.0	6.0	61.0	55.0
CMC	14	1	3.5	0	27.0	27.0
AT	7	0	15.0	7.0	27.0	20.0
HG	5	0	18.0	14.0	42.0	28.0
MA	4	0	15.0	14.0	31.0	17.0
AL	4	0	22.5	2.0	42.0	40.0
ND	4	0	18.5	12.0	42.0	30.0
DC	3	0	14.0	9.0	15.0	6.0
Kera	3	0	19.0	9.0	37.0	28.0

4. AIRE 基因突变类型: 22 例患者中 8 例根据典型表现临床诊断为 APS-I, 14 例通过进一步基因检测确

表 3 我国 14 例 APS-I 患者 AIRE 基因突变情况

结构域	突变位点	AIRE 基因突变位点	参考文献
CARD/HSR	1 号外显子	c. 47C > G	[3,9]
CARD/HSR	1 号外显子	A19T	[10]
CARD/HSR	2 号外显子	c. 179A > G	[11]
CARD/HSR	2 号外显子	c. 206A > C	[12]
CARD/HSR	2 号外显子	c. 239T > G	[13]
-	3 号外显子	c. 371C > T	[14]
-	3 号外显子	c. 415C > T	[15-16]
NLS	3 号外显子	c. 463G > A	[17]
NLS	3 号内含子	c. 463 + 2T > C	[11]
-	4 号外显子	c. 483_484insC	[11]
SAND	5 号外显子	c. 622G > T	[18]
SAND	5 号外显子	c. 623G > T	[14]
SAND	6 号外显子	R257X	[10]
PHD2	11 号内含子	IVS11 + 1G > A	[19]
PHD2	12 号外显子	c. 1447G > A	[20]

诊, 共检测出 15 种不同位点的 AIRE 基因突变。在 AIRE 蛋白结构中, 突变处于半胱天冬酶激活和募集区/同源染色体区(CARD/HSR) 的最多见(5 种), 其次分别位于 DNA 结合功能区(SAND, 3 种)、核定位信号区(NLS, 2 种)、锌指结构域 2(PHD2, 2 种), 锌指结构域 1(PHD1) 未见基因突变报道。见表 3。

讨 论

本研究系统回顾了我国 APS-I 患者的临床表现及 AIRE 基因突变类型, 与北京协和医院的单中心研究相比, 患者临床表现组成相似, 但患者来源更为广泛, AIRE 基因突变型更多。APS-I 常始发于儿童或青少年, 但多在青少年或成年后才确诊, 国内目前仅有 20 余例报道。在上述 22 例 APS-I 患者中, 每位患者有 2~7 种不同的临床表现, 与意大利^[8]、俄罗斯^[7] 患者 CMC 组成相似。CMC 多出现最早, 婴幼儿期亦可见, 但在三大典型表现中外显率最低, 芬兰人群 CMC 更普遍(100%), 而伊朗(犹太人) APS-I 患者 CMC 的外显率仅为 17%, 可能与研究者未对患者亚临床念珠菌病进行评估有关^[5]。对我国和意大利人群而言, HP 是 APS-I 患者发病时次常见、随访过程中最常见的临床表现, 但其发病年龄异质性较大, 上述 22 例患者中

表 1 不同地区 APS-I 患者临床表现的外显率[例, (%)]

地区	例数	HP	AI	CMC	AT	HG	MA	AL	ND	DC	Kera	T1DM	CDI	CAT	AA	VIT
中国	22	20(91)	17(77)	15(68)	7(32)	5(23)	4(18)	4(18)	4(18)	3(14)	3(14)	1(5)	1(5)	1(5)	1(5)	1(5)
伊朗 ^[5] (犹太人)	23	22(96)	5(22)	4(17)	1(4)	6(26)	-	3(13)	1(4)	1(4)	-	1(4)	-	-	-	-
芬兰 ^[6]	91	80(88)	76(84)	91(100)	28(31)	29(32)	28(31)	36(40)	-	-	20(22)	30(33)	-	-	-	28(31)
俄罗斯 ^[7]	112	87(78)	84(75)	75(67)	14(13)	16(14)	28(25)	38(34)	-	36(32)	-	13(12)	-	-	1(1)	10(9)
东亚地区 ^[3]	29	24(83)	20(69)	22(76)	5(17)	2(7)	2(7)	2(7)	1(3)	2(7)	3(10)	5(17)	-	-	-	-
意大利 ^[8]	158	136(86)	122(77)	119(75)	44(28)	51(32)	47(30)	38(24)	40(25)	28(18)	40(25)	13(8)	-	-	-	27(17)

注: HG: 腺功能减退; MA: 肠道吸收不良; Kera: 角膜炎

HP 发病年龄可相差 59 岁。此外,有患者表现为孤立性 HP(我国 1 例、意大利 34 例),这是一种非经典型 APS-I,此类患者多于晚期出现自身免疫表现^[21],可能导致 APS-I 的诊断延误甚至危及生命。AI 可发生在 CMC 和 HP 之后或之间,因此对不伴有 AI 表现的 APS-I 患者亦应评估其肾上腺皮质功能,避免病情进展为肾上腺危象。在其他内分泌表现中,1 例男性患者确诊 APS-I 后出现 CDI,这一表现在国内外均属罕见,研究者猜测可能与抗血管加压素(AVP)分泌细胞抗体的存在有关^[13]。此外,我国患者外胚层发育不良是除三种典型特征外常见的表现,其显著高于伊朗(犹太人)和东亚地区人群。外胚层发育不良的相关表现可出现在 CMC、HP、AI 这三种典型表现的任意两种表现之间,美国患者多以皮疹、牙釉质发育不全、MA 出现在典型表现之间,因此为了早期识别 APS-I,美国专家建议将皮疹、牙釉质发育不全和 MA 作为辅助三联征,与 CMC、HP、AI 经典三联征表现相结合来扩展临床诊断标准^[22]。

APS-I 诊断需结合患者临床表现,但需 *AIRE* 基因检测才可确诊,APS-I 是由 *AIRE* 基因突变导致的一种常染色体隐性遗传性疾病,其编码的 *AIRE* 蛋白结构域包括 1 个 CARD/HSR、1 个 NLS、1 个 SAND、1 个富含脯氨酸的序列(PRR)、2 个 PHD 结构域(PHD1、PHD2),及 4 个 LXXLL 基序,这些结构域共同调节基因的转录和表达^[23]。*AIRE* 基因突变通过促进组织特异性蛋白的转录、诱导调节性 T 细胞的产生,影响中枢免疫耐受及外周调节性 T 细胞的免疫抑制作用,从而导致 APS-I 发生^[24]。

目前 HGMD 已收录了 140 多个位点的 *AIRE* 基因突变,其中最常见的是位于 SAND 结构域的“芬兰突变”——*R257X*。刘彩虹等^[10]亦我国在 1 例 APS-I 患者中发现了这种突变类型,这一发现扩大了该突变类型的种族性。在国内报道的 15 种 *AIRE* 基因突变中,1/3 突变位于 CARD/HSR 结构域,在全球约有 31% 的基因突变位于该结构域,虽然这些突变的结构域相同,但大多数研究报道 APS-I 没有基因型-表型相关性^[3],即使 *AIRE* 基因突变类型相同(我国有 2 例患者为基因型相同的亲兄妹),其临床表现及病情程度大不相同,可能除了 *AIRE* 基因突变类型外还有其他因素影响患者的临床表现,但其具体机制尚未明确。

本研究总结了 22 例我国 APS-I 患者的临床表现特点及其中 14 例患者的基因突变情况,APS-I 为罕见疾病且表现多样,临床上易漏诊或误诊。对有三大典型表现之一的患者,注意筛查有无其他两种表现存在;有典型临床表现或其他常见的非典型表现的疑似患

者,进一步进行基因筛查将有助于本病的早期诊断。但由于该疾病罕见,患者数量有限,并未发现基因类型与临床表现之间的相关性,除基因突变外,地域差异、种族文化等其他因素可能相互作用影响该疾病的发生与临床表现,尚需更大样本量的研究进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1132-1141.
- [2] Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1[J]. J Intern Med, 2009, 265(5): 514-529.
- [3] Yan Z, Gang X, Xie X, et al. A case report and literature review: Identification of a novel *AIRE* gene mutation associated with Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 in East Asians[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(18): e20000.
- [4] Wang YB, Wang O, Nie M, et al. Characterization of the clinical and genetic spectrum of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Chinese case series[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 296.
- [5] Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type 1 among Iranian Jews[J]. J Med Genet, 1992, 29(11): 824-826.
- [6] Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 2843-2850.
- [7] 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.
- [8] Garelli S, Dalla CM, Sabbadin C, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(11): 2493-2510.
- [9] 李杨, 黄兆亮, 万菁菁, 等. 自身免疫性多发内分泌腺病综合征 I 型 1 例报道[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(1): 63-65.
- [10] 刘彩虹, 石岩, 阴怀清, 等. 中国人自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型 *AIRE* 基因突变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(1): 18-22.
- [11] 龙沁, 张勤, 杨幼波, 等. *AIRE* 基因突变致自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型两例分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019(12): 1019-1020.
- [12] 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.
- [13] Chen J, Lu T, Liu C, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 with diabetes insipidus: a case report[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 154.
- [14] Zheng WB, Li LJ, Zhao DC, et al. A novel variant in *AIRE* causing a rare, non-classical autoimmune polyendocrine syndrome type 1[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 1285-1294.
- [15] 廖益, 刘晓英, 詹飞霞, 等. 自身免疫性多内分泌腺病综合征 I 型一例报道[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(5): 428-430.
- [16] 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.
- [17] Zhang J, Liu H, Liu Z, et al. A functional alternative splicing mutation in *AIRE* gene causes autoimmune polyendocrine syndrome type 1[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53981.
- [18] 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.
- [19] 皮亚雷, 张亚男, 韩笑, 等. 罕见基因突变致 I 型自身免疫性多内分泌腺病综合征 1 例临床及家系分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(12): 1318-1320.
- [20] 杨俊朋, 郑瑞芝, 刘宏霞, 等. *AIRE* 基因突变导致自身免疫性多发内分泌腺病综合征 I 型一例[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(6): 474-475.
- [21] Oftedal BE, Hellesten A, Erichsen MM, et al. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator *AIRE* Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases[J]. Immunity, 2015, 42(6): 1185-1196.
- [22] Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. JCI Insight, 2016, 1(13): e88782.
- [23] 胡珍, 朱武飞, 陈兴, 等. 自身免疫性多内分泌腺体综合征 I 型与自身免疫调节因子基因关系研究[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(6): 548-552.
- [24] 谢琪璇, 叶绍恩, 蒋启荣, 等. 中枢免疫耐受缺陷模型的构建[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(2): 152-156.

(收稿日期: 2022-12-18)

(本文编辑: 李丹青)