

· 短篇 ·

以肝功能损害为主要表现的干燥综合征合并自身免疫性甲状腺疾病、地中海贫血一例*

胡浩 李立 何玲 李红平*

遵义医科大学附属医院消化内科(贵州 遵义 563000)

【摘要】干燥综合征合并自身免疫性甲状腺疾病及地中海贫血实属罕见。我院于2018年诊治了一例以肝功能损害为主要表现的干燥综合征合并自身免疫性甲状腺疾病及地中海贫血患者，其发病机制仍不十分明确，故本文简要探讨其发病机制并加以报道，以期同道重视对该类疾病的诊疗。

【关键词】干燥综合征；自身免疫性甲状腺疾病；地中海贫血；肝功能损害

【中图分类号】R575.3

【文献标识码】D

【基金项目】贵州省科学技术厅资助项目(黔科合LH字[2017]7102号)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.02.004

A Case of Sjogren's Syndrome with Autoimmune Thyroid Disease and Thalassemia: Liver Damages as the Main Manifestation*

HU Hao, LI Li, HE Ling, LI Hong-ping*

Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract: It is rare that a patient has sjogren's syndrome, autoimmune thyroid disease and thalassemia. In 2018, we diagnosed and treated such one with liver damage; The pathogenesis is still not very clear. Therefore, this article briefly discusses its pathogenesis and reports it. Attention should be paid to the diagnosis and treatment of such diseases.

Keywords: Sjogren's Syndrome; Autoimmune Thyroid Disease; Thalassemia; Liver Damage

1 病例资料

患者，女，66岁，因“乏力、纳差1月，皮肤、巩膜黄染10d”于2018年8月11日入院。查肝功：丙氨酸氨基转氨酶(ALT)377U/L，天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)395U/L， γ -谷氨酰转氨酶(GGT)464U/L，总胆红素(TBIL)109.6 μ mol/L，直接胆红素(DBIL)61.4 μ mol/L，以“肝功能异常”于2018年8月11日收入消化内科病房。家族史：其弟弟、长子均患有“地中海贫血”。既往史：30年前于我院疑诊“甲亢”；近1年来出现反复的口干、眼部不适等症状；否认用四环素、氨基糖甙类及雷尼替丁等药物；否认接触汞、铬、镉等重金属。查体：T 36.6 $^{\circ}$ C，R 20次/分，P 75次/分，Bp 120/80mmHg；发育正常，营养中等，贫血貌；全身皮肤粘膜黄染，浅表淋巴结未触及肿大。甲状腺未触及肿大，巩膜黄染，睑结膜苍白；心肺查体阴性。实验室检查：血常规：血红蛋白80.0g/L，红细胞平均体积67.9fL，红细胞平均血红蛋白浓度305g/L，白细胞、血小板均未见明显异常；尿常规：尿胆红素+1，尿胆原+3；贫血三项：铁蛋白502.8 μ g/L，叶酸11.74ng/mL，维生素B12 379.00ng/mL；凝血功能：活化部分凝血活酶时间42.00s，纤维蛋白原1.77g/L；甲状腺功能：游离T3：2.7pmol/L，甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)274.4IU/mL，甲状腺球蛋白抗体(TGAb)：398.0IU/mL；自身免疫性肝炎

抗体：ANA(1:40)强阳性，ANA(1: 80)强阳性，ANA(1:100)阳性，ANA(1:160)阳性；抗线粒体抗体M2，抗肝肾微粒体抗体，抗细胞浆肝抗原1抗体，抗可溶性肝抗原/胰抗原抗体均阴性。免疫球蛋白定量：IgG 54.3g/L，IgA 3.99g/L，IgM 2.91g/L，IgE 476IU/mL，补体C3：0.64g/L；抗核抗体及抗核抗体谱：抗SSA抗体：+++，抗RO-52抗体：+++，抗SSB抗体：++，抗核抗体(ANA)(1:100)：强阳性(核颗粒型)，抗核抗体(ANA)(1:320)：强阳性(核颗粒型)，抗核抗体(ANA)(1:1000)：强阳性(核颗粒型)；乙肝五项：乙型肝炎e抗体(+)，乙型肝炎核心抗体(+)；乙型肝炎病毒DNA：<30.00IU/mL；病毒四项、丙肝抗体、甲戊肝抗体、HIV+TPPA：未见明显异常；女性肿瘤相关抗原：均未见明显异常；血清蛋白电泳：白蛋白：33.5%， α 1：2.9%， α 2：4.8%， β 1：3.7%， β 2：4.2%， γ ：50.9%；血红蛋白电泳：HbA：93.5%，HbF：0.5%，HbA2：6%。地中海贫血基因检测：CD17突变的 β 地中海贫血杂合子；唇腺活检病理诊断：送检(唇腺)组织呈炎症改变(Chisholm分级4级：1个灶以上淋巴细胞浸润，涎腺小叶结构部分破坏，部分腺泡破坏、萎缩，图1)；上腹部CT平扫+增强：疑肝硬化，肝门静脉周水肿，脾大，胆囊壁水肿，左肾囊肿。

综合患者临床症状、体征及上述实验室检查结果，该患者被诊断为原发性干燥综合征(合并肝损害)、自身免疫性甲状

【第一作者】胡浩，男，住院医师，主要研究方向：食管癌的基础及临床研究。E-mail: 1615283985@qq.com

【通讯作者】李红平，男，主任医师，主要研究方向：胃肠道早癌的基础及临床研究。E-mail: lihongping0852@126.com

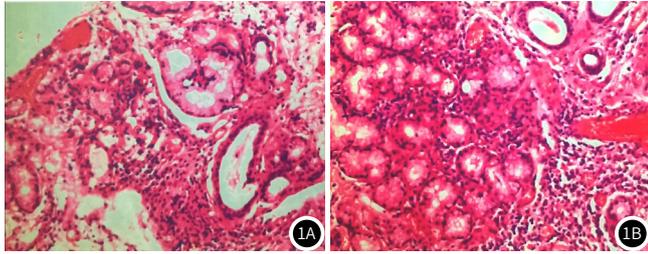


图1 唇腺活检病理

腺病合并 β -地中海贫血(轻型);明确诊断后遵家属意愿院外继续予以甲泼尼龙片24mg,口服,每天1次;羟氯喹200mg,口服,每天2次;水飞蓟宾70mg,口服,每天3次治疗;连续服用6月后患者院外复查肝功,肝功基本正常,口干、眼干等症明显改善,目前患者仍在随访当中,见表1。

表1 患者入院后肝功主要指标变化

日期	ALT/AST(U/L)	碱性磷酸酶(U/L)	γ -谷氨酰转氨酶(U/L)	总胆红素(μ mol/L)
2018.08.11	297/352	357	421	121.4
2018.08.13	292/345	368	457	84.4
2018.08.18	348/487	367	425	85.8
2019.02.19	27/11	64	34	20.1

2 讨论

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种主要累及外分泌腺体,具有淋巴细胞浸润和特异性自身抗体为特征的慢性自身免疫性疾病;可累及全身各个器官,国内外对于SS合并肺、肾损伤研究较多,对合并肝脏损伤的研究较少;肝脏是人体最大的淋巴器官,参与对病原体免疫反应及维持对自身抗原免疫耐受,在风湿免疫病中常受累及,表现为肝酶升高,严重肝功能损害时可致患者死亡^[1]。许多研究表明SS和原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)共存时,也可导致肝功能发生损害^[2];其机制为免疫介导的组织损伤,尤其是在胆道和外分泌腺上皮的损伤,是导致肝功能变化的主要原因。

研究表明,肝损害与自身免疫相关性甲状腺疾病密切相关;在一例亚甲炎的患者中,就以肝功能损害为主要表现,其机制可能与血浆甲状腺激素升高有关^[3]。该患者长期甲状腺功能破坏,进一步导致甲状腺功能减退;患者甲减的同时出现肝损害,其机制可能为^[4]:(1)甲减时谷胱甘肽合成减少;(2)脂蛋白酶活性减低致肝细胞内脂滴增多;(3)激活T淋巴细胞致肝细胞凋亡坏死。

有报道认为, β 地中海贫血会产生自身免疫性疾病的趋势, β 地中海贫血的患病率在类风湿性关节炎中明显增加^[5],系统性红斑狼疮在 β 地中海贫血受试者中其临床表现更加严

重。 β 地中海贫血的风湿病并发症也有报道^[6]。

地中海贫血合并自身免疫性甲状腺疾病、干燥综合征尤为罕见,因此,应充分考虑该患者的肝功能异常是由于自身免疫反应所引起的;已经提出了两种机制来解释自身免疫和 β 地中海贫血之间的关系。一种机制是 β 珠蛋白基因位于11号染色体的p15.5基因,而某些其他已被证明发挥免疫调节作用的基因则位于非常靠近该基因的位置。 β 珠蛋白基因与这些免疫调节基因之间的这种密切基因联系可能会使 β 地中海贫血受试者易患自身免疫病。另一种建议的机制是,hemorphin是一种抑制炎症和中性粒细胞迁移的蛋白质,主要通过体内蛋白水解裂解从血红蛋白的 β 珠蛋白链中释放出来。由于 β 地中海贫血中 β 珠蛋白的合成减少,有人认为血吗啡素合成或表达减少可能导致自身免疫^[7]。

本研究患者虽然以肝功能损害为主要临床表现,同时也存在贫血,因患者及家属要求出院,Coombs等相关自身免疫性溶血相关检查未能进行,故自身免疫性溶血性贫血不能除外。因此,针对该类患者贫血,应积极行自身免疫性溶血相关实验明确诊断。但是,针对该患者,总的来说,患者免疫球蛋白定量检查结果明显增高,甲状腺功能明显异常,唇腺活检明确提示腺泡萎缩、破坏,结合患者血常规及血红蛋白电泳及地中海基因检测结果,干燥综合征及自身免疫性甲状腺疾病合并地中海贫血的诊断是明确的。

目前,尚没有干燥综合征合并自身免疫性甲状腺疾病及地中海贫血的报道,但不可否认的是,自身免疫反应确实导致了该患者的发病,并且其以肝功能损害为主要表现,因此治疗该类患者时选用糖皮质激素及免疫抑制剂联合保肝药物治疗,其疗效显著。

参考文献

- [1]Chentoufi A A, Serov Y A, Alazmi M, et al. Immune components of liver damage associated with connective tissue diseases[J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(1): 37-44.
- [2]Hatzis G S, Fragoulis G E, Karatzaferis A, et al. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome[J]. J Rheumatol, 2008, 35(10): 2012-2016.
- [3]陈慧,熊燕,蔡霞,等.亚急性甲状腺炎合并肝功能损害2例[J].南昌大学学报(医学版),2015,55(3):101-102.
- [4]赵家军.甲状腺疾病与肝脏[J].中华肝脏病杂志,2014,22(3):165-167.
- [5]Altinoz M A, Gedikoglu G, Deniz G. β -Thalassemia trait association with autoimmune diseases: β -globin locus proximity to the immunity genes or role of hemorphins?[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(2): 181-190.
- [6]Castellino G, Govoni M, Padovan M, et al. β -Thalassaemic trait and systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(4): 653-654.
- [7]Benli A R, Yildiz S S, Cikrikcioglu M A. An evaluation of thyroid autoimmunity in patients with beta thalassemia minor: A case-control study[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(5): 1106-1111.

(收稿日期:2021-09-08)