

Systemic Lupus Erythematosus of Children with Dysthyreosis (A Case Report)

Chao Zhang^{1,2}, Ping Wang¹, Wei Zhang¹, Guanghua Zhu¹, Wenyan Huang^{1*}

¹Department of Nephrology and Rheumatology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai

²Department of Pediatrics, Jinxiang People's Hospital, Jinxiang

Email: ^{*}hwyt65@hotmail.com

Received: Aug. 17th, 2013; revised: Aug. 21st, 2013; accepted: Aug. 25th, 2013

Copyright © 2013 Chao Zhang et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Object: To investigate the association of systemic lupus erythematosus (SLE) and dysthyreosis. **Methods:** In the present report, we described a SLE child who primary performed hyperthyroidism, and retrospectively analyzed the relevant literature. **Results:** A 9-year-old boy with a history of hyperthyroidism over a period of one year, currently appeared to have rash, hematuria and proteinuria, and was diagnosed as SLE due to the results of antibody, complements, renal biopsy and other tests. **Conclusion:** Our experience suggests that dysthyreosis children should be early examined for symptoms and serology of SLE; and thyroid function tests should be regularly performed in SLE children for timely diagnosis and active treatment.

Keywords: Children; Systemic Lupus Erythematosus; Dysthyreosis; Antithyroid Antibodies; Low T3 Syndrome

儿童系统性红斑狼疮合并甲状腺功能异常(附一例报道)

张超^{1,2}, 王平¹, 张薇¹, 朱光华¹, 黄文彦^{1*}

¹上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院, 肾脏风湿科, 上海

²山东省金乡县人民医院, 儿内科, 金乡

Email: ^{*}hwyt65@hotmail.com

收稿日期: 2013年8月17日; 修回日期: 2013年8月21日; 录用日期: 2013年8月25日

摘要: 目的: 探讨儿童系统性红斑狼疮(SLE)与甲状腺功能异常的关系。**方法:** 总结1例以甲状腺亢进为首发表现的系统性红斑狼疮患儿的临床资料, 并复习相关文献。**结果:** 9岁男孩, 在诊断“甲状腺功能亢进”1年后因出现皮疹伴血尿蛋白尿在我科经自身抗体、补体及肾活检病理学等检查明确诊断为SLE。**结论:** 自身免疫性甲状腺疾病的患儿应早期进行SLE相关检查; 已确诊SLE的患儿也需常规检测甲状腺功能, 及时诊断并积极治疗。

关键词: 儿童; 系统性红斑狼疮; 甲状腺功能异常; 抗甲状腺抗体; 低T3综合征

1. 引言

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种以多系统损害为临床表现的自身免疫性疾病, 其血清学具有以抗核抗体为主的大量不

同的自身免疫性抗体。小儿SLE临床表现复杂且多不典型, 临床除表现发热、皮疹外, 常先后或同时累及肾脏、神经、血液、心血管等多个系统。近年来有关儿童SLE合并甲状腺功能损害的病例报道也逐渐增加。为了提高临床医生对本病的认识, 现将我院收治的1例SLE合并甲状腺功能异常报告如下。

*通讯作者。

2. 病例报道

病史：患儿，男性，9岁，因“肉眼血尿1月余”入院。患儿入院前1年无明显诱因出现突眼、多汗伴乏力，外院某三甲专科医院确诊为“甲状腺功能亢进(甲亢)”，口服甲巯咪唑，左旋甲状腺片，定期查甲状腺功能并一直门诊随访治疗中。期间不间断查尿常规正常，未行自身抗体、补体等检查。入本院前1月，患儿无明显诱因出现尿色加深并进行性加重，入院前3天尿色呈洗肉水样伴尿量减少，转我院进一步诊治。门诊查尿常规蛋白++++，红细胞满视野/HP，遂入院治疗。患儿系第二胎第一产，足月臀位剖宫产，身高正常，智力正常。父母体健，否认近亲结婚，否认家族中有类似疾病患者。

入院后查体：T36.8℃，P88次/分，R20次/分，BP110/80 mmHg，生长发育良好，智力正常。神志清楚，呼吸平稳，反应可，眼睑及下肢无明显浮肿，全身未见皮疹及出血点，双颌下可及黄豆大小肿大淋巴结各一枚，质软，无触痛。眼球轻度突出，双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏。颈软无抵抗，咽充血，双扁桃体I度肿大，无渗出。双肺呼吸音清，未及啰音，心音有力，律齐，各瓣膜听诊区未及杂音，腹软，无压痛，肝脾肋下未触及，肾区无叩痛。四肢关节无畸形，活动自如。CNS(-)。

辅助检查：血常规示患儿轻度贫血(99 g/L)；尿常规示患儿血尿蛋白尿；24小时尿蛋白定量3.96 g(患儿体重20 Kg，大于50 mg/kg)，示大量蛋白尿；血生化检查肝功能正常，明显高胆固醇血症(TC 7.21 mmol/L)，高脂血症(TG 2.69 mmol/L)，明显低蛋白血症(TP 55 g/L，ALB 32 g/L)；乙丙肝，HIV，梅毒，结核抗体均阴性；凝血指标D-D二聚体3.45 mg/L，提示患儿高凝状态；细胞免疫功能大致正常；免疫球蛋白IgA增高(2.46 g/L)，而IgG、IgM、IgE正常；明显低补体血症(总补体11.76 u/L，C3 0.41 g/L，C4 0.11 g/L)；自身抗体检查示ANA1:1000阳性，核糖体P蛋白阳性，余均阴性；p-ANCA，c-ANCA均阴性；甲状腺功能检查FT3，FT4降低，TSH升高(FT3 1.18 pmol/L，FT4 12.6 pmol/L，TSH5.50 mIU/ml)，甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)阳性，甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)阳性。胸部正位片：两肺纹理增多，心影饱满；心超：二尖瓣轻度反流，左室舒张末期径增大，左

心室收缩功能正常；甲状腺超声：甲状腺弥漫性病变；心电图：正常；头颅MRI：脑沟增宽。肾活检病理学报告：光镜示：1条皮髓质，18个肾小球，1个球性硬化，1个节段硬化，1个细胞性新月体，余正切肾小球体积增大，系膜区中一重度增宽，系膜细胞增生，基质增多，毛细血管袢开放欠佳；内皮细胞明显增殖，堵塞袢腔，数处外周袢与囊壁粘连，7个小球囊壁上皮增生，个别球囊纤维化；PASM-Masson染色：节段外袢分层，内皮下节段嗜复红物沉积；小灶性小管上皮细胞刷状缘脱落，部分小管空泡样变性，管腔内少量蛋白管型及红细胞管型，小灶性小管萎缩，基膜增厚，周围间质小灶性纤维化；炎细胞呈灶性浸润伴少量中性粒细胞浸润，小动脉可见慢性炎细胞；免疫荧光检查：共见7个肾小球IgA+++、IgG+++、IgM+++、C1q+++、C3+++、C4+++、Fn++，均分布于血管袢及少量系膜区，WT1+、CollagenIV α 1、 α 3、 α 5在小球基底膜均连续阳性；结合病理及免疫荧光所见，病变符合弥漫增殖性肾小球肾炎，提示狼疮性肾炎早期。

患儿入院后1周面部出现红色皮疹，同时出现发热，呕吐及腹泻。给予头孢尼西抗感染及补液支持治疗。患儿入院后1周复查补体进行性下降：总补体降至5.18 U/L，C3 0.18 g/L，C4 0.08 g/L，同时血清肌酐水平逐步上升：52 μ mol/L~73 μ mol/L(入院第5天)上升至92 μ mol/L(入院第10天)。入院第10天行肾穿刺活检检查，结果提示病变符合弥漫增殖性肾小球肾炎，狼疮性肾炎。结合患儿有发热，面部皮疹表现，肾损害(肾病综合征伴急性肾损伤)，血液系统累及(血WBC，Hb下降)，补体进行性下降，自身抗体阳性和肾穿刺结果。故明确诊断为：系统性红斑狼疮，狼疮性肾炎(弥漫增殖性肾小球肾炎-IV型)。因患儿1年前外院诊断甲状腺功能亢进，结合目前病史，故考虑狼疮合并自身免疫性甲状腺炎。入院第2周停甲巯咪唑及优甲乐，同时给予甲基强的松龙800 mg/d \times 3天(30 mg/kg·d)和环磷酰胺(600 mg，600 mg/m²)冲击治疗，并给予白蛋白等支持治疗3天。患儿肾功能渐好转，入院第20天复查血清肌酐水平降至52 μ mol/L。但患儿出现明显浮肿，精神较差，纳差。查甲状腺功能示TSH升高，T3降低，考虑患儿出现甲状腺功能减退(甲减)症状，给予甲状腺素片提高甲状腺功能治疗。服用后第3天患儿精神及食欲好转。入院第四周再次给予甲

强龙及环磷酰胺冲击治疗,并予以丙种球蛋白及白蛋白支持治疗,期间根据患儿甲状腺功能调整甲状腺素片剂量。入院第5周,患儿尿量增加,肉眼血尿消失,浮肿减退。复查尿常规示蛋白3+,红细胞45~55个/HP,病情好转予以出院门诊随访。

3. 讨论

文献报道成人 SLE 合并甲状腺功能异常并不少见,其中甲亢和甲减的发生率分别为 7.5%和 6.6%~24%^[1-5],而两者在自然人群的发病率仅为 1.0%和 0.8%~1.0%。近来儿童 SLE 合并甲状腺功能异常的病例报道也逐渐增加。迄今国内报道儿童 SLE 合并甲状腺功能异常相关病例共 28 例,其中男 4 例,女 24 例,男女比例 1:6,年龄 6~15 岁,平均年龄 10 岁。28 例 SLE 合并甲状腺功能异常患儿中,合并甲减 26 例,而合并甲亢仅 2 例。前者均在 SLE 后发生甲减,其中出现明显临床症状的 10 例,其余 16 例无明显临床症状,仅表现为低 T3 综合征;而后者 2 例 SLE 合并甲亢患儿,1 例在 SLE 诊断后 1.5 年发病,1 例先出现甲亢症状 1 年后诊断 SLE,而且此 2 例甲亢病人 1 例最终表现为甲减,另一例后续随访资料不详。28 例儿童 SLE 合并甲状腺功能异常实验室检查主要特点: Tg-Ab 阳性者 12 例,12 例 TM-Ab 均为阳性;其中有 2 例行 TPO-Ab 检查,为阳性。

本文报道的该例患儿以甲亢为首发临床表现的 SLE,临床少见。需要临床医生引起重视, SLE 与甲状腺功能的关系作简要讨论如下。

3.1. SLE 与自身免疫性甲状腺疾病的机制

资料表明 SLE 与甲状腺疾病存在相同的免疫遗传学基础,均含有组织相容性抗原 HLA-B8 和 HLA-DRW3,可促进自身抗体的合成。另外, SLE 与自身免疫性甲状腺疾病有着共同的免疫学基础:两者均存在明显 Th1/Th2 失衡,尤其由于 Th2 细胞优势群体存在并分泌大量的细胞因子。SLE 时,由于体内免疫平衡失调,使辅助性 T 细胞及 B 细胞功能亢进, T 抑制细胞功能低下,致使产生大量自身抗体,导致 SLE 患者血清中 Tg-Ab、TPO-Ab 含量增加^[6]。血清中的抗体通过抑制 TSH 产生,活化腺苷环化酶,加强甲状腺功能,导致甲亢或损伤甲状腺滤泡细胞,使甲状腺激素

合成减少,引起甲减^[7]。而甲状腺功能异常又加重了炎症因子对全身各个组织器官的损伤,因此, SLE 是甲状腺功能异常的高危人群,而后者又是 SLE 死亡的高危因素。SLE 合并自身免疫性甲状腺疾病主要临床特点为: 1) SLE 伴发的甲状腺疾病开始多表现为甲亢, 2~3 年后逐渐演变为甲减; 2) 绝大多数病例甲状腺功能异常出现在 SLE 后,少数两者同时发病或先表现为甲状腺功能异常后出现典型 SLE 表现。本例患儿即为以甲亢为首发表现的 SLE,并在出现 SLE 后很快发生甲减; 3) SLE 伴发的甲状腺功能异常可发生动态变化。治疗 SLE 时需随时观察甲状腺功能变化并积极治疗甲状腺功能异常^[8]。本例患儿即在甲强龙冲击治疗后出现精神差,纳差等甲减症状,而口服甲状腺素片后症状很快得到缓解。

3.2. SLE 与低 T3 综合征

低 T3 综合征是指由非甲状腺疾病原因引起的,伴有低三碘甲腺原氨酸(T3),而无甲状腺功能低下的临床表现的综合征。严重的创伤、全身性和心理疾病等都可医导致甲状腺激素水平的改变。其中血清总三碘甲腺原氨酸(TT3)、血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)水平降低,血清反 T3(rT3)水平增高,血清甲状腺素(T4)和促甲状腺激素(TSH)水平正常。SLE 活动期患者血清 FT3、FT4 水平显著低于健康者及 SLE 稳定期患者,而 SLE 稳定期患者的 FT3、FT4 水平与健康者比较无显著差异。研究证实,低 T3 和(或)低 T3 综合征患者血清甲状腺激素水平降低并非甲状腺疾病本身所致,而是对危重疾病的一种适应性改变,故活动期患者甲状腺激素水平下降可能为其他脏器损害的标志之一^[9]。故 SLE 患者合并低 T3 综合征往往提示疾病活动及其他脏器的损害, SLE 患儿可以把甲状腺功能作为常规检查项目,对疾病的活动性、治疗及预后均具有一定的指导意义。

3.3. 甲亢与药物性狼疮及 ANCA 相关性小血管炎

对正在使用抗甲状腺药物的甲亢患儿诊断 SLE 时,需与抗甲亢药物所致的药物性狼疮及 ANCA 相关性小血管炎相鉴别^[10]。本例患儿肾脏受累较重,且停用抗甲状腺药物后病情无明显改善,因此不考虑药物性

狼疮。

综上所述,甲状腺功能异常在 SLE 患儿中并不少见,在临床工作中,对于自身免疫性甲状腺疾病患儿,尤其 Tg-Ab、TPO-Ab 阳性者,应注意排除 SLE 可能。而对于 SLE 患儿,当出现食欲不振、局部水肿、多汗、心率改变、贫血、疲劳等一些非特异性临床症状时,也需考虑 SLE 伴发自身免疫性甲状腺疾病的可能,并对 SLE 患儿随访过程中定期进行甲状腺功能及甲状腺自身抗体检查以及早发现甲状腺病变,从而及时治疗。由于相关的病例报道尚少,研究不充分,有必要进一步开展此类疾病相关性的研究,以寻找更确凿的循证医学证据。

参考文献 (References)

- [1] K. Kumar, A. K. Kole, P. S. Karmakar, et al. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 2012, 32(1): 73-78.
- [2] R. Mader, S. Mishail, M. Adawi, et al. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Relation to disease activity. *Clinical Rheumatology*, 2007, 26(11): 1891-1894.
- [3] C. K. Kramer, T. F. Tourinho, W. P. de Castro, et al. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Archives of Medical Research*, 2005, 36(1): 54-58.
- [4] E. Biro, Z. Szekanecz, L. Czirjak, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clinical Rheumatology*, 2006, 25(2): 240-245.
- [5] A. Antonelli, P. Fallahi, M. Mosca, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism*, 2010, 59(6): 896-900.
- [6] M. G. Tektonidou, M. Anapliotou, P. Vlachoyiannopoulos, et al. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004, 63(9): 1159-1161.
- [7] M. Magaro, A. Zoli, L. Altomonte, et al. The association of silent thyroiditis with active systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 1992, 10(1): 67-70.
- [8] M. Mutairy, A. N. Malaviya. Systemic lupus erythematosus with polyglandular autoimmune syndrome type II: Report of an unusual case. *Lupus*, 2001, 10(6): 445-447.
- [9] R. Mader, S. Mishail, M. Adawi, et al. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Relation to disease activity. *Clinical Rheumatology*, 2007, 26(11): 1891-1894.
- [10] P. Merkel. Drug-induced vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2001, 27(4): 849-862.