

自身免疫性肠病

毛高平, 张亚飞, 李白容

■背景资料

在引起长期慢性顽固性腹泻和营养吸收不良的疾病中, 自身免疫性肠病(autoimmune enteropathy, AIE)是临床上认识较晚且被认为罕见的疾病。2007年, Akram等提出了成人AIE的诊断标准, 成人AIE逐渐受到临床的关注。但是, 迄今为止有关AIE的文献多为个案和少数病例的临床描述总结, 较为系统全面的临床和基础研究的相关文献综述少, 临床医师对本病的认识不足, 在处理慢性腹泻的临床实践中常常不能想到AIE的诊断鉴别。

■同行评议者

陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

毛高平, 张亚飞, 李白容, 中国人民解放军空军总医院消化内科 全军小肠疾病内镜诊疗中心 北京市 100142

毛高平, 教授, 主任医师, 主要从事小肠疾病的诊治和小肠镜的临床应用研究。

作者贡献分布: 毛高平立题构思、撰写; 张亚飞与李白容参与撰写、文献资料收集。

通讯作者: 毛高平, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心。maogaoping@medmail.com.cn
电话: 010-66928233

收稿日期: 2016-04-24

修回日期: 2016-05-20

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-10-18

Autoimmune enteropathy

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Bai-Rong Li

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Bai-Rong Li, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Endoscopic Diagnosis and Treatment Center for Small Intestinal Diseases, PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Gao-Ping Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Endoscopic Diagnosis and Treatment Center for Small Intestinal Diseases, PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. maogaoping@medmail.com.cn

Received: 2016-04-24

Revised: 2016-05-20

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-10-18

Abstract

Autoimmune enteropathy (AIE) is a very rare clinical entity primarily reported in infancy. In recent years, adult involvement has also been documented. Intractable diarrhea is the main

manifestation, which is associated with small bowel villous atrophy. Corticosteroids are considered the first-choice therapy for AIE. In some patients, immunosuppressive therapies are necessary.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune enteropathy; Intractable diarrhea; Diagnosis; Therapy

Mao GP, Zhang YF, Li BR. Autoimmune enteropathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4040-4047
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4040.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4040>

摘要

自身免疫性肠病(autoimmune enteropathy, AIE)是一种病因不明、临床罕见的疾病, 以往报道多见于婴幼儿, 近年来成人病例报道逐渐增多。AIE的临床表现为顽固性腹泻和营养吸收不良, 病理检查有小肠黏膜萎缩、黏膜固有层淋巴细胞和隐窝上皮内凋亡小体增多。AIE的治疗首选皮质类固醇激素, 部分患者可能需给予免疫抑制剂治疗。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肠病; 顽固性腹泻; 诊断; 治疗

核心提要: 自身免疫性肠病(Autoimmune Enteropathy, AIE)是一种病因不明、临床少见的疾病, 儿童和成人均可发病, 但儿童较为多见。临床上, 对于长期慢性顽固性腹泻伴有吸收不良的患者, 在无麸质饮食和抗感染等治疗无

效时应考虑本病。AIE的治疗以糖皮质激素为首选, 重者常需肠外营养支持治疗。部分患者可能需要给予免疫抑制剂。新的免疫调节药物的应用还在研究和临床评价中。

毛高平, 张亚飞, 李白容. 自身免疫性肠病. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4040-4047 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4040.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i29.4040>

0 引言

自身免疫性肠病(autoimmune enteropathy, AIE)是一种病因不明, 临床上较为罕见的以小肠黏膜上皮绒毛萎缩为主的自身免疫性疾病。临床特点为顽固性腹泻、重度营养吸收不良、低蛋白血症, 病理组织学改变主要是小肠绒毛萎缩、黏膜固有层淋巴细胞浸润、隐窝上皮内凋亡小体增多, 血清学可检出抗肠上皮细胞(anti-enterocyte, AE)抗体或抗杯状细胞(anti-goblet cell, AG)抗体。AIE主要发生于3岁以内的婴幼儿, 成人病例罕见。1978年McCarthy等^[1]在报道1例肠道黏膜严重萎缩患儿并在其血中检出肠上皮细胞抗体时最早提出了AIE的概念, 此后文献陆续有临床特征符合AIE特点的小儿病例报道。1982年Walker-Smith等^[2]在报道1例临床表现类似乳糜泻(celiac disease, CD), 小肠黏膜病理显示小肠绒毛萎缩, 无麸质饮食治疗无效的小儿病例中, 较为全面描述了AIE的临床特点和小肠黏膜的病理形态学改变特征。1985年, Unswarth等^[3]根据其所总结观察的AIE患者临床和病理学特点, 提出了小儿AIE的诊断标准: 要点是病理学检查有严重的小肠黏膜上皮萎缩, 膳食疗法(包括无麦胶饮食)无效, 血清学检测可见AE抗体和/或AG抗体阳性, 未见明确的全身性免疫缺陷。1997年, Corazza等^[4]首次报道了2例具有小儿AIE临床特征的成人患者, 并将之称为成人AIE, 同时提出小肠绒毛上皮萎缩与抗肠上皮抗体之间存在相关性。此后成人AIE病例也陆续见诸文献。2007年Akram等^[5]在总结报道15例成人AIE研究和治疗结果时, 提出了成人AIE的诊断标准。作为一种临床上尚属少见的疾病, 目前虽然已认识到本病在小儿和成人均可发病, 其病理学的特征是小肠绒毛萎缩伴内皮下淋巴细胞浸润, 临床表现以顽固性腹泻和营养不良为主, 但文献报告多为个案或少量病例的总结, 而对其病因、发病机

制、临床诊断与治疗、转归及其与其他全身性自身免疫性疾病的关系等均还缺乏深入系统的研究, 临床医师对本病的认识也还很不足。本文复习近年有关AIE的相关文献, 对AIE的流行病学、临床表现、发病机制以及诊断治疗作一初步介绍。

1 流行病学资料

1993-1996年, 意大利儿科胃肠病协会做了一个为期3年的流行病学调查, 共诊断难治性腹泻患儿26例, 发病率低于1/100000^[6]。在这26例患儿中, 8例最后诊断为AIE(30.8%, 8/26)。8例确诊的AIE患儿, 1例男性, 其余7例为女性。平均发病年龄为5.5 mo(范围: 1 mo-12岁), 均为足月产, 平均出生体质量为3.4 kg±0.5 kg(范围: 2.4-4.2 kg)。同期, 一项在欧洲范围内进行的流行病学调查也显示类似的结果, 约29%的难治性腹泻患儿符合AIE诊断标准^[7]。

成人AIE罕见, 迄今为止, 文献报道仅百余例。西方国家统计的患者年龄范围在30-60岁, 平均年龄54岁, 男女发病比例基本相同。2007年, 梅奥医学中心Akram等^[5]总结报道了15例成人AIE, 其中7例为女性, 8例为男性, 平均发病年龄为55岁(42-67岁), 从出现症状到确诊时间平均为1.5年(1-4.5年)。2014年麻省总医院的Masia等^[8]报道25例AIE患者(男性11例、女性14例), 其中成人患者8例(≥18岁, 32%)、婴幼儿患者14例(≤6岁, 56%)。国内于2009年上海仁济医院孙菡青等^[9]报道3例成人AIE, 1例为67岁男性患者, 1例为55岁女性患者, 另1例为28岁女性。2015年北医三院赖玉梅等^[10]报道了国内第4例成人AIE, 为41岁男性, 顽固性腹泻3 mo后被确诊为成人AIE。

2 临床表现

AIE的主要临床表现是顽固性腹泻和营养吸收不良。患儿往往因营养吸收障碍常导致发育不良, 体质量多低于同龄正常儿童, 部分患者甚至需要行全胃肠外营养^[11]。有报道^[12]显示在婴幼儿AIE中, 由于营养障碍或肠道黏膜屏障缺陷等原因, 患儿更易于并发局部或全身性的感染。在成人AIE中, 患者多表现为无明显诱因的间断反复腹泻, 腹泻次数平均每天可达10次以上, 多为水样便, 很少表现为黏液便、脓血便或脂肪泻。部分患者可伴有腹部不适、腹胀、腹鸣, 少数病例可有脐周、上腹或全腹部的间歇性

■ 研究前沿

本文通过较为系统的文献复习, 对AIE的概念和相关临床问题作了较为全面的介绍和评述。在重点介绍AIE的临床表现特点、病理形态学改变特征和临床诊断标准的同时, 讨论了慢性腹泻时需注意鉴别的疾病, 提示在临床实践中应注意避免AIE的漏诊或误诊。对目前有关AIE发病机制、治疗方法的认识也结合文献复习作了复习和评述。

■ 相关报道

查阅文献, 目前国内有关AIE的专题报道3篇, 国外文献较多, 约有百余篇。这些文献还是以病例报告或少量单中心的临床病例总结为多, 大宗病例或多中心的临床研究报告缺乏, 这可能与该病临床少见有关。而其他在系统性或全身性自身免疫性疾病中发生的或合并的腹泻症状, 可能在概念上不属于AIE的范畴, 故文献上并不将其作为独立的疾病报告。有关AIE免疫发病机制、免疫病理改变、治疗对照研究等研究报告也不多, 且较为分散。

隐痛, 也有个别病例因肠梗阻而表现为剧烈腹痛^[5,9,11-13]。非特异性临床表现有消瘦, 乏力, 贫血, 低蛋白血症等。

文献报道, 有的AIE患者也可伴有全消化系统受累的表现, 包括萎缩性胃炎、结肠炎、胰腺炎及肝脏炎性改变等。León等^[14]报道了1例成年女性患者, 临床表现有全消化系统炎性改变的症状(包括胃、小肠、大肠及肝脏), 血清学检测显示AE抗体阳性, 符合成人AIE的诊断标准, 但因其有全消化系统的表现, 因而又被诊断为全身性自身免疫性胃肠病(generalized autoimmune gut disorder, GAGD)。此外, 亦有胰腺受累的报道, 表现为胰腺内、外分泌功能障碍等慢性胰腺炎症状。近年来, 随着AIE病例报告的增多, 发现有的AIE患者还可伴发多种自身免疫性疾病, 文献^[4,11,15-19]报告的有类风湿性关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮, 甲状腺炎、肾炎及肾病综合征、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、门脉纤维化、特发性湿疹、重症肌无力、自身免疫性肌病及淋巴瘤等。但是, 合并有全身性自身免疫性疾病表现时, AIE是一种独立的疾病还是全身性自身免疫性疾病的小肠表现, 目前尚无明确定论。有文献把AIE、CD、嗜酸性粒细胞性胃肠炎和小肠淋巴管扩张症归纳为小肠自身免疫性疾病的疾病谱。也有学者根据是否合并存在其他自身免疫缺陷疾病分为以单纯小肠自身免疫损害为主的AIE、与IPEX综合征(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome, IPEXS)相关的AIE和与APECED(autoimmune phenomena, polyendocrinopathy, candidiasis, and ectodermal dystrophy)又称自身免疫性多腺体综合征(autoimmune polyglandular syndrome, APS)相关的AIE。由于这些疾病时的小肠上皮病变在免疫损伤机制上有某些相似之处, 而病理改变和临床表现又有各自特点, 因此就目前的认识, 对于AIE与全身自身免疫性疾病的相关性还难以明确, 有待进一步深入研究。

AIE的实验室检查缺乏特异性改变, 可有粒细胞减少, 血沉增快, C反应蛋白升高, 血清白蛋白和前白蛋白减低, 血脂紊乱, 免疫球蛋白升高等。粪便检查一般无异常发现, 有时大

便隐血试验可为阳性^[4]。外周血自身抗体检测大多数患者有AE抗体和AG抗体存在。但是, 如无临床症状, 单纯AE和AG阳性并不能诊断AIE^[20]。文献报道AIE患者中可以检出的外周血自身抗体还有抗核抗体、抗内因子抗体、抗壁细胞抗体、抗横纹肌抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗麦醇溶蛋白抗体、抗酿酒酵母抗体等, 但对其在AIE发病中的意义和诊断价值还不清楚^[21]。

3 发病机制

AIE的发病机制目前还不清楚。小肠作为机体黏膜免疫的重要器官, 小肠黏膜免疫系统在防御外源致病性病原体, 防止异源性抗原引起变态反应中有重要作用。小肠的黏膜免疫功能也参与全身的免疫调节。一旦小肠黏膜免疫功能失调或有缺陷, 就可能引起消化道甚或全身性的病理改变和疾病发生。文献报道AIE患者有异常人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-II类分子在肠上皮细胞隐窝和黏膜固有层的白细胞介素-2受体细胞表达, 导致肠上皮细胞自身抗体产生, 而这些自身抗体可损伤肠上皮细胞^[15]。有人推测FOXP3基因突变使FOXP3蛋白表达下调或缺失, 调节性T细胞功能失调, CD25⁺/CD4⁺/FOXP3⁺T细胞数量减少导致患者出现免疫耐受情况^[22,23]。也有文献报道认为患者体内存在小肠上皮细胞抗体, 但一般处于免疫耐受状态, 并不发病。如一旦发生某种感染(如李斯特杆菌感染等), 使免疫耐受状态被打破, 激活了肠上皮细胞表面抗原和CD4阳性T细胞, 导致肿瘤坏死因子 α 增多, 进而可损伤肠道黏膜上皮细胞^[24]。临床上观察到AIE患者存在肠道菌群的变化, 但肠道菌群与AIE的发病是否相关还不清楚, 值得进一步研究。

IPEXS是一种由人类FOXP3基因突变导致的罕见免疫系统遗传疾病, 仅发生在男性^[25-27]。对于男婴, 如果临床发现具有早发的顽固性腹泻、多发性内分泌病(特别是1型糖尿病)、自身免疫现象及生长落后等临床表型时, 应警惕存在AIE。IPEXS临床表现多种多样, 有部分主要表现为顽固性腹泻, 因此也有部分患儿被诊断为AIE。IPEXS患儿预后极差, 多数在婴儿期死亡^[28,29]。APECED(APS)为一种常染色体隐性遗传病, 由位于21q22.3的AIRE基因突变引

起,多发生于特定族群,如芬兰人、萨丁尼亚人及伊朗犹太人,目前全球报道200余例^[30,31].部分APECED患者早期也表现为顽固性腹泻,且同样可以检测出AE抗体,但其常伴发慢性黏膜-皮肤念珠菌病及甲状旁腺功能减退等^[31].IPEXS及APECED患者均存在明显的免疫缺陷,因而根据1985年Unswarth和Walker-Smith提出的诊断标准,应不属于AIE的范畴.随着研究的深入和观念的更新,目前多数学者认为免疫缺陷是导致AIE的重要因素,包括*FOXP3*基因突变等所致的免疫缺陷,因此,部分被诊断为IPEXS及APECED的患儿似乎也可纳入AIE范畴,并将其归为遗传性AIE^[5,11,29].

4 内镜下表现

随着消化内镜技术的发展,气囊辅助小肠镜可作为诊断AIE的重要手段.气囊辅助小肠镜不仅可直接观察小肠黏膜,还可活检小肠黏膜行病理组织学检查.AIE的内镜下表现为小肠环形皱襞减少、变平,黏膜表面出现裂隙、凹槽,镜下注水染色时可更清晰观察到黏膜绒毛改变包括绒毛短钝、增粗、倒伏及剥脱以至消失.大片黏膜受损时可见因水肿和萎缩相间形成的颗粒样隆起^[32].胶囊内镜因其应用简便,患者较易接受,可完成全部小肠的观察,因此也可用于AIE的诊断^[5,33].梅奥医学中心^[5]对7例诊断为AIE的成人患者胶囊内镜结果进行了分析,结果显示有5例患者近段小肠受累,1例中段小肠受累,1例远段小肠受累.此外,AIE患者在内镜检查时还可发现部分患者存在胃和结肠黏膜的炎症改变.据复旦大学孙菡青等^[9]的统计,21.7%(4/23)的AIE患者有慢性萎缩性胃炎,其中1例诊断为自身免疫性胃炎.Bishu等及其他学者^[10,34-36]亦报道了数例结肠及食管受累及的AIE.

5 病理组织学改变

AIE患者小肠黏膜活检组织病理学改变主要有绒毛萎缩、隐窝脓肿及增生、隐窝上皮内凋亡小体和黏膜固有层的淋巴细胞性弥漫浸润、数量增多,可有隐窝脓肿及增生,上皮内淋巴细胞(intestinal intraepithelial lymphocytes, iIEL)相对少等^[11,37].AIE的病理组织学特点与CD、淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤的鉴别要点主要是AIE上皮淋巴细胞隐窝内多,表面上皮内少,而CD、淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤则

淋巴细胞在上皮内多,隐窝内少.AIE患者黏膜隐窝内凋亡小体增多,而CD、淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤则凋亡小体稀少或无凋亡小体存在.不同于CD,AIE患者的小肠组织仅可见少量表达T细胞受体 $\alpha\beta$ (T cell receptor- $\alpha\beta$, TCR- $\alpha\beta$)的iIEL(<40个淋巴细胞/100上皮细胞),而CD患者小肠上皮组织中可见淋巴细胞的比例则远高于此^[11,36,38,39].另外,有研究认为谷氨酰胺转氨酶2(TG2)特异性细胞外抗体IgA可作为CD与AIE鉴别的标志物^[40].此外,CD4阳性T淋巴细胞及巨噬细胞在AIE患者小肠上皮组织中也较为多见,而杯状细胞及潘氏细胞则往往消失,HLA-II类分子在肠隐窝上皮中表达多上调^[5,41].亦有研究显示在AIE患者小肠黏膜固有层中IL-2受体表达上调^[42].

Patey-Mariaud de Serre等^[43]对12例诊断为IPEXS患儿小肠组织进行了检测,结果发现有9例表现为移植物抗宿主病模式(*graft versus host disease pattern*, GVHDP),2例为CD类似模式,1例表现为杯状细胞消失(AG阳性).在9例移植物抗宿主病模式患儿中,病理学检查可见小肠绒毛严重的萎缩、黏膜固有层中度的炎性改变、凋亡小体增多、隐窝脓肿、杯状细胞消失,与AIE的常见病理表现非常类似,不同之处在于隐窝脓肿仅见于重度的AIE患儿,而在这9例IPEXS患儿中均可以观察到隐窝脓肿.2例CD类似模式患儿病理表现为部分的绒毛萎缩、黏膜固有层炎性改变、iIEL数量增加、隐窝增生等,与AIE不同的是其iIEL数量较高.在1例表现为杯状细胞消失的患儿中,亦可观察到部分的黏膜萎缩、黏膜固有层中度的炎性改变以及iIEL数量增加,不同于AIE的是其iIEL数量增加与上述CD类似模式患儿病理表现相同.在Masia等^[8]的报道中,小肠外消化道黏膜异常在所有24例患者中均可发现,其中累及胃黏膜的最为常见(19/22, 86%),结肠次之(14/22, 64%),食管最少(5/18, 28%),多数表现为急慢性炎,iIEL数量增高及凋亡小体增多等.

6 诊断和鉴别诊断

1982年,Unswarth和Walker-Smith提出了小儿AIE的诊断标准,强调小肠黏膜萎缩,无麸质饮食无效,血清学检查可有抗肠上皮细胞抗体和/或抗杯状细胞抗体且无明确全身性免疫缺陷.对于成人AIE的诊断,目前主要依据Akram等^[5]于2007年根据对临床数据的研究分析所提

■创新盘点

本文较系统全面复习有关AIE的文献,对AIE的有关临床方面作了简要的介绍和评述,重点是成人AIE的临床表现,病理学改变特点,诊断和鉴别诊断,尤其是与以慢性腹泻为主要临床特征的疾病乳糜泻,小肠淋巴管扩张症等的鉴别.本文还对AIE患者在小肠镜和胶囊内镜检查时所见的镜下小肠黏膜改变特点作了较为全面的描述,通过小肠黏膜的直视检查,可有助于提高AIE的临床诊断水平,小肠镜和胶囊内镜检查也应该成为AIE的重要检查方法和诊断标准之一.

应用要点

通过对目前临床尚属少见、临床医师还不熟悉的疾病AIE的有关文献复习和评述, 有助于临床医师提高对AIE的认识以及对慢性顽固性腹泻和吸收不良相关疾病的临床诊治水平, 对促进胃肠自身免疫性疾病的临床与基础研究也有所裨益。

出诊断标准: (1)成年发病且慢性腹泻持续时间>6 wk; (2)有吸收不良综合征临床表现; (3)小肠黏膜特征性病理学改变: 即部分或完全的黏膜上皮绒毛粗大、深部淋巴隐窝增多、隐窝细胞凋亡增多和内皮下的淋巴细胞浸润增多; (4)排除其他可引起小肠上皮绒毛萎缩的疾病, 如CD、小肠淋巴瘤及难治性腹泻等; (5)AE和/或AG抗体阳性。上述前4项是成人AIE确诊的必要条件, 而AE和/或AG抗体阳性仅对诊断起支持作用, 即抗体阴性也不能排除成人AIE。

成人AIE临床少见, 临床表现以顽固性腹泻, 营养不良为主, 因此在诊断成人AIE时主要需与其他以慢性腹泻为临床特点的疾病鉴别, 主要有: (1)CD: CD在西方国家较为常见, 又称为麦胶性肠病, 非热带口炎性CD, 特发性脂肪泻等。临床典型表现为慢性腹泻、腹痛、腹胀, 大便性状多为油脂状。本病有明显遗传因素, 其发病与位于6号染色体的人类白细胞抗原II型D区的HLA-DQ₈密切相关。当患者进食含麸质饮食后引起小肠黏膜免疫应答, 小肠黏膜固有层CD₈淋巴细胞增多, 进而经干扰素等细胞因子途径损伤小肠黏膜上皮。小肠黏膜病理检查是诊断CD的金标准, 病理特征为小肠绒毛萎缩, iIEL浸润和隐窝增生, 但隐窝内凋亡小体少或无, 隐窝iIEL少而表面iIEL多, 此与AIE的病理改变明显不同^[13]。内镜下表现与AIE相似, 单纯内镜检查两者颇难鉴别。在临床上, 如予以无麸质饮食1-2 wk后腹泻症状可缓解, 吸收不良改善, 组织形态学好转则有利于CD的诊断, 而患者血清检出抗麸质蛋白抗体也进一步支持CD诊断。对于无麸质饮食及抗感染等治疗效果不佳的患者, 临床上要考虑AIE, 进一步的小肠黏膜病理检查是AIE诊断所必需; (2)小肠淋巴管扩张症: 小肠淋巴管扩张症的发病是由于小肠淋巴管回流受阻, 小肠淋巴管和乳糜管扩张、破裂, 导致富含蛋白、脂肪和淋巴细胞的淋巴液漏出, 因此临床上以慢性腹泻, 低蛋白血症, 低球蛋白血症, 低脂血症, 淋巴水肿, 浆膜腔积液和淋巴细胞减少等表现为特征。本病可分为继发性和原发性, 继发性者常继发于腹部肿瘤、腹腔结核、慢性胰腺炎、腹膜后淋巴瘤、腹膜后纤维化和克罗恩病等, 原发性小肠淋巴管扩张症的病因不明, 可能与淋巴管血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体的表达上调有关。临床诊断主要依靠内镜, 胶

囊内镜或气囊辅助小肠镜检查可见小肠黏膜水肿增厚, 大小不等增生性息肉样的黄白色结节, 重者可见小肠狭窄。黏膜病理检查见绒毛中央乳糜管明显扩张。根据临床表现特点以及小肠内镜检查, 小肠淋巴管扩张症与AIE不难鉴别。

其他临床上表现为反复迁延的腹泻, 并有营养不良、消瘦等表现的疾病如淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤、艾滋病等, 要注意与AIE鉴别。重点在于详细的病史询问和系统的体格检查, 选择相应的辅助检查方法如小肠镜、胶囊内镜以及有关实验室检查, 在排除其他引起慢性腹泻的疾病, 如小肠黏膜活检病理有AIE特征性改变时, 可作出AIE的诊断。

7 治疗

目前对于AIE的治疗尚无共识。无麸质饮食和完全禁食并不能改善患者症状。由于多数AIE患者均可出现严重的营养不良, 因此, 必要的营养支持治疗十分必要。对于重症AIE患者, 建议早期给予全肠外营养治疗; 对于轻症者, 可给予全要素肠内营养或低碳水化合物肠内营养, 以避免长期肠外营养治疗相关的并发症。AIE一经诊断, 即需要在营养支持治疗基础上予以皮质类固醇激素和/或免疫抑制剂治疗^[43]。

由于AIE临床上少见, 目前还没有多中心大样本的临床治疗数据。目前大多学者认为皮质类固醇激素仍是治疗的首选。从已有的文献报告中, 大多认为AIE患者在给予激素后症状获得迅速缓解。梅奥医学中心Akram等^[5]的报道, 15例成人AIE患者有14例首选激素治疗(仅1例因高龄拒绝行相关治疗): 12例首选强的松, 其中10例症状迅速缓解; 2例给予布地奈德治疗, 1例症状缓解, 1例症状部分缓解。在症状得到控制后, 激素剂量可逐渐减量。有部分患者对激素不敏感, 或者长时间应用激素治疗后出现激素抵抗, 则可考虑免疫抑制治疗, 应用硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、环孢霉素、他克莫司及雷帕霉素者等均有报道, 此外, 这些免疫抑制剂也被用于AIE的维持治疗^[5,11,32]。在Moes等^[44]2010年的报道中, 11例AIE患儿中有6例对激素联合免疫抑制治疗有效, 在无效的5例患儿中, 2例接受了骨髓移植, 其中1例因严重的移植物抗宿主反应死亡, 另1例则症状完全缓解。

■名词解释

自身免疫性肠病(AIE): 是一种病因不明, 临床少见的以顽固性腹泻、重度营养不良、小肠黏膜绒毛萎缩、血清中存在抗肠上皮抗体或抗杯状细胞抗体为特征的自身免疫性疾病。小儿和成人均可罹患, 以小儿多见。

近年来, 有报道应用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)单抗制剂英夫利昔治疗重症AIE获得一定效果, 可迅速缓解症状^[5,45-48]。英夫利昔单抗(Infliximab)是一种杂交嵌合IgG1单克隆抗体, 其分子系列中75%是人源性, 25%鼠源性, 其特异地结合可溶性及膜结合性TNF- α , 从而抑制TNF- α 引起的免疫及炎症反应。临床上主要用于治疗重症克罗恩病及类风湿关节炎。对重症AIE患者(包括婴幼儿AIE)的治疗, 目前还只见于个案报告, 疗效有待进一步观察。文献还有应用阿达木单抗(Adalimumab)成功治疗AIE的个案报道^[49,50]。Abatacept是2个CTLA-4分子的细胞外功能区与人IgG1的Fc段结合而成的可溶性融合蛋白, 属一种T细胞抑制剂, 目前临床上Abatacept主要用于常规药物治疗无效的类风湿关节炎^[51], Gupta等^[52]报道了1例经强的松、硫唑嘌呤及甲氨蝶呤治疗无效的患者在给予Abatacept后症状及组织学上得到完全缓解, 这一结果似乎提示AIE的发生发展可能与T细胞免疫直接相关。这些免疫调节剂在AIE中的治疗作用目前还只是少数病例报告或个案报告, 其疗效如何尚难评价, 其是否可作为AIE的推荐治疗药物有待进一步临床研究。

AIE治疗难点在于如何预防复发, 至少50%患者在用药后出现1次至数次反复。目前尚无内科之外的方法包括内镜、手术等治疗的报道。

8 结论

AIE在临床上尚属少见病, 对于出现顽固性腹泻且对膳食疗法(无麦胶饮食)无效的患者应考虑本病。目前对于AIE的发病病因、发病机制、诊断及治疗、转归等方面均还不清楚, 临床医师对该病的认识也多有不足。我们需要在临床上提高对本病的警惕, 注意病例的收集和积累, 加强对其临床和病理特征的总结分析, 在此基础上开展相关基础实验研究, 深化对AIE病因和发病机制的认识, 由此提出AIE相关诊疗共识或指南, 以更好的指导AIE的诊断和治疗。

9 参考文献

- McCarthy DM, Katz SI, Gazze L, Waldmann TA, Nelson DL, Strober W. Selective IgA deficiency associated with total villous atrophy of the small intestine and an organ-specific anti-epithelial cell antibody. *J Immunol* 1978; 120: 932-938 [PMID: 632592]
- Walker-Smith JA, Unsworth DJ, Hutchins P, Phillips AD, Holborow EJ. Autoantibodies against gut epithelium in child with small-intestinal enteropathy. *Lancet* 1982; 1: 566-567 [PMID: 6120421]
- Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 375-380 [PMID: 4020570 DOI: 10.1097/0005176-198506000-00009]
- Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997; 350: 106-109 [PMID: 9228963 DOI: 10.1016/S0140-6736(97)01042-8]
- Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1282-1290; quiz 1245 [PMID: 17683994 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.013]
- Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 63-68 [PMID: 10400106 DOI: 10.1097/00005176-199907000-00016]
- Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 151-161 [PMID: 9481629 DOI: 10.1097/0005176-199802000-00006]
- Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1319-1329 [PMID: 25188868 DOI: 10.1097/pas.0000000000000317]
- 孙茵青, 王震华, 吴叔明, 高琴琰, 熊光苏, 王勇峰, 徐晓晶. 成人自身免疫性肠病三例及文献复习. *临床内科杂志* 2009; 26: 194-197
- 赖玉梅, 叶菊香, 张燕, 常虹, 张贺军, 石雪迎. 广泛累及小肠和结肠的成人自身免疫性肠病一例并文献复习. *中华病理学杂志* 2015; 44: 32-36
- Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1029-1036 [PMID: 19255930 DOI: 10.1080/00365520902783691]
- Piñero Pérez C, Velasco Guardado A, Fernández Pordomingo A, Tejedor Cerdeña M, Prieto Vicente V, Alvarez Delgado A, Sánchez Garrido A, Prieto Bermejo B, Martínez Moreno J, Geijo Martínez F, Blanco Muñoz O, Rodríguez Pérez A. [Autoimmune enteropathy in an adult patient]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 704-708 [PMID: 21051110 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.09.002]
- Freeman HJ. Adult autoimmune enteropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1156-1158 [PMID: 18300339]
- León F, Olivencia P, Rodríguez-Pena R, Sánchez L, Redondo C, Alvarez I, Moreira V, Roy G. Clinical and immunological features of adult-onset generalized autoimmune gut disorder. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1563-1571 [PMID: 15307878]
- Russo PA, Brochu P, Seidman EG, Roy CC.

■同行评价

本文结构合理, 包含了国内外前沿研究进展, 能够为临床工作中对于AIE的认识和诊疗提供较大帮助。

- 16 Volta U, De Angelis GL, Granito A, Petrolini N, Fiorini E, Guidi M, Muratori P, Bianchi FB. Autoimmune enteropathy and rheumatoid arthritis: a new association in the field of autoimmunity. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 926-929 [PMID: 16920048]
- 17 Mais DD, Mulhall BP, Adolphson KR, Yamamoto K. Thymoma-associated autoimmune enteropathy. A report of two cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 810-815 [PMID: 10587704 DOI: 10.1093/ajcp/112.6.810]
- 18 陈东风, 孙文静. 中消化道自身免疫性疾病的相关问题. *胃肠病学和肝病学* 2015; 24: 1291-1294
- 19 Malamut G, Verkarre V, Callens C, Colussi O, Rahmi G, MacIntyre E, Haïoun C, Meresse B, Brousse N, Romana S, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2012; 142: 726-729. e3; quiz e13-e14 [PMID: 22226659 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.040]
- 20 Biagi F, Bianchi PL, Trotta L, Corazza GR. Anti-goblet cell antibodies for the diagnosis of autoimmune enteropathy? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3112 [PMID: 19956142 DOI: 10.1038/ajg.2009.511]
- 21 Ciccocioppo R, D'Alo S, Di Sabatino A, Parroni R, Rossi M, Doglioni C, Cifone MG, Corazza GR. Mechanisms of villous atrophy in autoimmune enteropathy and coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 88-93 [PMID: 11982595 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01795.x]
- 22 Veress B, Franzén L, Bodin L, Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 138-144 [PMID: 15000275 DOI: 10.1080/00365520310007675]
- 23 Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B, Verdier J, Neven B, Patey N, Torgerson TT, Picard C, Stolzenberg MC, Ruemmele C, Rings EH, Casanova JL, Piloquet H, Biver A, Breton A, Ochs HD, Hermine O, Fischer A, Goulet O, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2010; 139: 770-778 [PMID: 20537998 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.006]
- 24 Murch S. Advances in the understanding and management of autoimmune enteropathy. *Current Paediatrics* 2006; 16: 305-316 [DOI: 10.1016/j.cupe.2006.07.008]
- 25 Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 708-714 [PMID: 24240290 DOI: 10.1097/mop.0000000000000029]
- 26 Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, Hermine O, Vijay S, Gambineri E, Cerf-Bensussan N, Fischer A, Ochs HD, Goulet O, Ruemmele FM. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007; 132: 1705-1717 [PMID: 17484868 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.044]
- 27 Seidel MG, Boztug K, Haas OA. Immune dysregulation syndromes (IPEX, CD27 Deficiency, and Others): Always doomed from the start? *J Clin Immunol* 2016; 36: 6-7 [PMID: 26661331 DOI: 10.1007/s10875-015-0218-5]
- 28 De Martino L, Capalbo D, Improda N, D'Elia F, Di Mase R, D'Assante R, D'Acunzo I, Pignata C, Salerno M. APECED: A paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors. *Front Immunol* 2013; 4: 331 [PMID: 24167503 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00331]
- 29 Blanco Quirós A, Arranz Sanz E, Bernardo Ordiz D, Garrote Adrados JA. From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 208-215 [PMID: 19912978 DOI: 10.1016/j.aller.2009.04.002]
- 30 Perniola R, Musco G. The biophysical and biochemical properties of the autoimmune regulator (AIRE) protein. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 326-337 [PMID: 24275490 DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.11.020]
- 31 Kluger N, Jokinen M, Lintulahti A, Krohn K, Ranki A. Gastrointestinal immunity against tryptophan hydroxylase-1, aromatic L-amino-acid decarboxylase, AIE-75, villin and Paneth cells in APECED. *Clin Immunol* 2015; 158: 212-220 [PMID: 25805658 DOI: 10.1016/j.clim.2015.03.012]
- 32 Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 380-385 [PMID: 22810979 DOI: 10.1007/s1894-012-0276-2]
- 33 Gram-Kampmann EM, Lillevang ST, Detlefsen S, Laursen SB. Wireless capsule endoscopy as a tool in diagnosing autoimmune enteropathy. *BMJ Case Rep* 2015 Jul 6; 2015: pii bcr2014207931 [PMID: 26150615 DOI: 10.1136/bcr-2014-207931]
- 34 Bishu S, Arsenescu V, Lee EY, Vargas HD, de Villiers WJ, Arsenescu R. Autoimmune enteropathy with a CD8+ CD7- T-cell small bowel intraepithelial lymphocytosis: case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 131 [PMID: 22126605 DOI: 10.1186/1471-230x-11-131]
- 35 Carroccio A, Volta U, Di Prima L, Petrolini N, Florena AM, Aversa MR, Montalto G, Notarbartolo A. Autoimmune enteropathy and colitis in an adult patient. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1600-1606 [PMID: 12924654 DOI: 10.1023/a:1024705032326]
- 36 Mitomi H, Tanabe S, Igarashi M, Katsumata T, Arai N, Kikuchi S, Kiyohashi A, Okayasu I. Autoimmune enteropathy with severe atrophic gastritis and colitis in an adult: proposal of a generalized autoimmune disorder of the alimentary tract. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 716-720 [PMID: 9712235]
- 37 van Lent AU, Takkenberg RB, van Eeden S, Mulder C, Beuers U. Chronic diarrhea because of villous atrophy unrelated to celiac disease. *Endoscopy* 2015; 47 Suppl 1 UCTN: E71-E72 [PMID: 25926220 DOI: 10.1055/s-0034-1391247]
- 38 Najarian RM, Hait EJ, Leichtner AM, Glickman JN,

- Antonioli DA, Goldsmith JD. Clinical significance of colonic intraepithelial lymphocytosis in a pediatric population. *Mod Pathol* 2009; 22: 13-20 [PMID: 19116628 DOI: 10.1038/modpathol.2008.139]
- 39 Greenson JK. The biopsy pathology of non-coeliac enteropathy. *Histopathology* 2015; 66: 29-36 [PMID: 25234408 DOI: 10.1111/his.12522]
- 40 Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, Király R, Lorand L, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55: 1746-1753 [PMID: 16571636 DOI: 10.1136/gut.2005.071514]
- 41 Mirakian R, Hill S, Richardson A, Milla PJ, Walker-Smith JA, Bottazzo GF. HLA product expression and lymphocyte subpopulations in jejunal biopsies of children with idiopathic protracted diarrhoea and enterocyte autoantibodies. *J Autoimmun* 1988; 1: 263-277 [PMID: 3266956]
- 42 Murch SH, Furtleman CR, Rodrigues C, Morgan G, Klein NJ, Meadows N, Savidge TC, Phillips AD, Walker-Smith JA. Autoimmune enteropathy with distinct mucosal features in T-cell activation deficiency: the contribution of T cells to the mucosal lesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 393-399 [PMID: 10204503]
- 43 Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, Rieux-Laucat F, Goulet O, Ruemmele F, Brousse N. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol* 2009; 22: 95-102 [PMID: 18820676 DOI: 10.1038/modpathol.2008.161]
- 44 Moes ND, Ruemmele FM, Rings EH. [Autoimmune enteropathy in children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: A3246 [PMID: 21527058]
- 45 Valitutti F, Barbato M, Aloï M, Marcheggiano A, Di Nardo G, Leoni S, Iorfida D, Corazza GR, Cucchiara S. Autoimmune enteropathy in a 13-year-old celiac girl successfully treated with infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 264-266 [PMID: 24504079 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829e460e]
- 46 Elwing JE, Clouse RE. Adult-onset autoimmune enteropathy in the setting of thymoma successfully treated with infliximab. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 928-932 [PMID: 15906770]
- 47 von Hahn T, Stopik D, Koch M, Wiedenmann B, Dignass A. Management of severe refractory adult autoimmune enteropathy with infliximab and tacrolimus. *Digestion* 2005; 71: 141-144 [PMID: 15785040]
- 48 Vanderhoof JA, Young RJ. Autoimmune enteropathy in a child: response to infliximab therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 312-316 [PMID: 11964960]
- 49 Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 36-48 [PMID: 26707991 DOI: 10.1016/j.joca.2015.07.026]
- 50 Hasan SS, Siddiqui NS, Chaitanya Arudra SK, de Las Casas L, Akpunonu B, Nawras A. Diffuse Autoimmune Enteropathy and Colopathy in an Adult Patient Successfully Treated With Adalimumab and a Review of the Literature. *Am J Ther* 2016; 23: e963-e968 [PMID: 25379737 DOI: 10.1097/MJT.000000000000119]
- 51 Khraishi MM. Experience with subcutaneous abatacept for rheumatoid arthritis: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 159-168 [PMID: 25342995 DOI: 10.1177/1759720X14551567]
- 52 Gupta NK, Yilmaz O, Fisher M, Yajnik V. Abatacept: a new treatment option for refractory adult autoimmune enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 55-58 [PMID: 24045285 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a4e0ec]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

