

PRACE POGLĄDOWE

Aleksandra Januszek-Trzciakowska, Ewa Małecka-Tendera, Barbara Kalina-Faska, Maria Kalina

Autoimmunologiczne zaburzenia wielogruczolowe

Z Katedry i Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Autoimmunologiczne zaburzenia wielogruczolowe (autoimmune polyglandular syndromes – APS) są rzadko występującymi zespołami chorobowymi, o złożonym obrazie klinicznym. APS I charakteryzuje się występowaniem kandydiazy błon śluzowych i skóry, niedoczynności przytarczyc oraz niedoczynności kory nadnerczy. APS II obejmuje niedoczynność kory nadnerczy, autoimmunologiczną chorobę tarczycy oraz cukrzycę typu 1. W APS III występuje schorzenie autoimmunologiczne tarczycy w połączeniu z inną niż niedoczynność kory nadnerczy endokrynopatią (np. przedwczesne wygasanie funkcji gonad, cukrzyca typu 1). Za rozwój APS I odpowiedzialne są mutacje genu AIRE, a dziedziczenie ma charakter autosomalny recesywny, monogenowy. Natomiast APS II i APS III dziedziczone są wielogenowo i związane są z genami układu HLA. Niniejsza praca jest przeglądem patogenezy, objawów klinicznych oraz kompleksowego leczenia i prowadzenia pacjentów z autoimmunologicznymi zaburzeniami wielogruczolowymi.

Słowa kluczowe: Autoimmunologiczne zaburzenia wielogruczolowe, zespół Blizzarda, zespół Schmidta, zespół Capentera

Autoimmune polyglandular syndromes

Autoimmune polyglandular syndromes – APS are rare disorders of complex clinical manifestation. APS I is characterized by candidiasis of the skin and mucous membranes, hypoparathyroidism and adrenal insufficiency. APS II comprises adrenal insufficiency, autoimmune thyroid disease and diabetes mellitus type 1. APS III consists of autoimmune thyroid disease in connection with endocrinopathy other than adrenal insufficiency (eg. premature gonad failure, diabetes mellitus type 1). Mutations of AIRE gene are responsible for the development of APS I, and inheritance is autosomal recessive, monogenic. Syndromes APS II and III exhibit polygenic inheritance and are connected with the HLA system. The presented report reviews pathogenesis, clinical symptoms and complex treatment as well as follow-up of patients with autoimmune polyglandular syndromes.

Key words: infections, microorganisms, resistance mechanisms

Autoimmunologiczne zaburzenia wielogruczolowe (autoimmune polyglandular syndromes – APS) to schorzenia, w których proces autoimmunologiczny obejmuje kolejno kilka gruczołów wydzielania wewnętrznego, manifestując się klinicznie objawami złożonej poliendokrynopatii. APS są rzadko występującymi zespołami chorobowymi, których częstość ocenia się jako 14–20 przypadków na 1 milion. Występują pod postacią trzech zespołów:

- Typ 1 (APS I) znany jako zespół Blizzarda lub APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy). Charakteryzuje się występowaniem: kandydiazy błon śluzowych i skóry, niedoczynności przytarczyc oraz niedoczynności kory nadnerczy.
- Typ 2 (APS II) znany jako zespół Schmidta lub zespół Capentera. Obejmuje niedoczynność kory nadnerczy, autoimmunologiczną chorobę

tarczycy (zapalenie tarczycy lub chorobę Graves-Basedova) oraz cukrzycę typu 1.

- Typ 3 (APS III), w którym występuje schorzenie autoimmunologiczne tarczycy w połączeniu z inną niż niedoczynność kory nadnerczy endokrynopatią (np. przedwczesne wygasanie funkcji gonad, cukrzyca typu 1).

W przebiegu APS wystąpić mogą również inne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym i lokalizacji poza układem endokrynnym. Są to schorzenia gastrologiczne (celiakia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby), schorzenia hematologiczne (niedokrwistość megaloblastyczna, trombocytopenia), schorzenia neurologiczne (miastenia gravis, postępująca miopatia, choroba Parkinsona), schorzenia dermatologiczne (łysienie, bielactwo, dermatitis herpetiformis), czy znacznie rzadziej opisywane: zespół Goodpasture'a, niedobór IgA, zaćma, asplenizm oraz zaburzenia ektodermalne takie jak hipoplazja szkliwa zębów czy hipoplazja paznokci. Spośród wszystkich zaburzeń wielogruzołowych najczęściej rozpoznawany jest APS II (częstość występowania 1:20 000). Z kolei APS I występuje rzadziej, np. w populacji norweskiej 1:80 000, chociaż w niektórych populacjach o dużym stopniu pokrewieństwa częstość występowania jest wyższa: w Finlandii 1:25 000, na Sardynii 1:14 500, u irańskich Żydów 1:9 000 [1]. APS I występuje z taką samą częstością u obu płci, podczas gdy APS II i III występuje 3–4 razy częściej w populacji żeńskiej [2, 3].

APS I znany jest jako zespół Blizzarda lub APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy). Pierwszym objawem klinicznym APS I jest zwykle przewlekła kandydiaza skóry i błon śluzowych. U 75% chorych drożdżycy poprzedza pojawienie się pierwszej endokrynopatii o około 4 lata. Zaburzenia endokrynologiczne występują najczęściej w wieku kilku do kilkunastu lat (zwykle przed ukończeniem trzeciej dekady życia). Niedoczynność przytarczyc ujawnia się przed ukończeniem 10 roku życia i dotyczy około 75% chorych. Charakterystyczne napady tężyzkowe wywołane są hipokalcemią, której towarzyszy hiperfosfatemia. U chorych stwierdza się zaćmę i zwapnienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Niedoczynność kory nadnerczy ujawnia się około 12–15 roku życia i manifestuje się osłabieniem, hipotonią, hipoglikemią, utratą masy ciała i hiperpigmentacją skóry (cisawica). W badaniach hormonalnych stwierdza się obniżone wartości wydzielania kortyzolu z towarzyszącym wysokim stężeniem ACTH w surowicy krwi. Test stymulacyjny z

syntetycznym ACTH (Synacthen) wykazuje brak rezerwy nadnerczowej wydzielania kortyzolu.

Do rozpoznania APS I konieczne jest stwierdzenie co najmniej dwóch z powyższych składowych zespołu. Cukrzyca typu 1 rzadko występuje u dzieci w przebiegu APS I (ok. 4%), jej częstość wzrasta wraz z wiekiem i u dorosłych wynosi ok. 12% [1,4,5]. Ponadto w przebiegu APS I mogą wystąpić: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz pierwotny hipogonadyzm. Odnotowuje się również schorzenia o lokalizacji narządowej poza układem wydzielania wewnętrznego: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, anemia megaloblastyczna, czy zaburzenia entodermalne, takie jak hipoplazja szkliwa zębów, hipoplazja paznokci, keratopatia, bielactwo (u 13% chorych z APS I), i łysienie (u 30% chorych).

Za rozwój APS I odpowiedzialne są mutacje genu AIRE (autoimmune regulator), którego locus znajduje się na długim ramieniu chromosomu 21 (21q22.3). Gen ten koduje czynnik transkrypcyjny. Najczęstszymi mutacjami znajdowanymi w genie AIRE jest delecja 13 nukleotydów w eksonie 8 oraz mutacja zmiany sensu w eksonie 6. Obecność białkowego produktu genu AIRE stwierdzono głównie w jądrach komórkowych grasicy, śledziony, węzłów chłonnych, niektórych monocytach krwi obwodowej. Najprawdopodobniej białko to aktywuje proces transkrypcji białek, których ekspresja niezbędna jest do wykształcenia prawidłowej tolerancji immunologicznej dla własnych antygenów. Na skutek mutacji genu AIRE i braku aktywności jego białkowego produktu część limfocytów T, które potrafią rozpoznawać własne antygeny nie ulegają negatywnej selekcji. Staje się to przyczyną rozwoju procesów autoagresji. Występuje kilkadziesiąt różnych typów mutacji genu AIRE. Dziedziczenie APS I jest autosomalne recesywne, monogenowe. Wśród potomstwa rodziców – zdrowych nosicieli ryzyko wystąpienia choroby wynosi 25%, nosicielstwa 50%, a 25% ma szansę być zdrowymi [4,5,6]. Natomiast APS II i APS III dziedziczone są wielogenowo i związane są z genami układu HLA [5,7].

APS II to najczęściej występujący typ wielogruzołowych zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym. U kobiet spotykany jest trzykrotnie częściej niż u mężczyzn. Dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący. Początek choroby przypada najczęściej na 20–40 rok życia. Do rozpoznania konieczne jest jednocześnie stwierdzenie dwóch z następujących schorzeń: niedoczynność kory nadnerczy, autoimmunologiczna choroba tarczycy (przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy, choroba Graves-Basedova) oraz cukrzyca

typu 1. Obecnie najczęściej występującą kliniczną manifestacją APS II jest współistnienie cukrzycy z chorobą tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. Przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) jest najczęstszą przyczyną wola sporadycznego, niezwiązanego z niedoborem jodu. Istotą choroby jest naciekanie tkanki tarczycowej przez limfocyty T. W początkowej fazie zapalenie ma charakter skąpoobjawowy. Tarczyca jest jedynie nieznacznie powiększona, w części przypadków w ogóle nie obserwuje się wola. Konsystencja gruczołu jest prawidłowa, lub nieznacznie wzmożona. Funkcja tarczycy jest prawidłowa, natomiast badania hormonalne nie wykazują odchyśleń od normy. Jedynym dowodem potwierdzającym toczący się proces zapalny jest obecność przeciwciał przeciwotarczycowych w surowicy: przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO) i tyreoglobulinie (Tg). Wyższe miana osiągają zwykle przeciwciała anty TPO, jednakże wysokość mian przeciwciał nie koreluje ze stanem klinicznym chorego ani z funkcją wydzielniczą gruczołu [8, 9, 10]. W miarę postępu choroby dochodzi do rozwoju umiarkowanego wola o wzmożonej konsystencji oraz subklinicznej lub jawnej niedoczynności tarczycy. W badaniach dodatkowych stwierdza się narastanie stężenia tyreotropiny TSH, przy obniżonym stężeniu wolnej tyroksyny fT4. Czasami w początkowej fazie choroby nasilona destrukcja pęcherzyków tarczycowych może skutkować uwalnianiem do krwi hormonów tarczycowych i dawać objawy nadczynności tarczycy. Ta faza choroby zwykle trwa 4–6 tygodni. W miarę postępu choroby destrukcja gruczołu prowadzi do rozwoju twardego wola i tarczyca przestaje spełniać swą funkcję – dochodzi do rozwoju trwałej niedoczynności. U dzieci obserwuje się zwolnienie tempa wzrastania, obniżenie sprawności intelektualnej, senność, tendencję do zaparć, niedokrwistość, wrażliwość na zimno, suchą i łuszczącą się skórę, objaw „brudnych” łokci, suche i łamliwe włosy, nadwagę, chrypkę. W badaniu ultrasonograficznym tarczyca ma niejednorodną, obniżoną echogeniczność. W przypadku stwierdzenia zmian ogniskowych w tarczycy konieczne jest wykonanie biopsji cienkoigłowej (BAC) pod kontrolą USG. Leczenie polega na substytucji lewotyroksyną. Leczenie to nie ma najprawdopodobniej wpływu na przebieg procesu autoimmunologicznego i rozpoczyna się je, gdy wyniki badań wskazują na rozwój subklinicznej lub jawnej niedoczynności tarczycy.

Szczególnie ważnym problemem jest leczenie niedoczynności tarczycy u chorych na cukrzycę typu 1, u których wyrównanie cukrzycy jest

zaburzone. U pacjentów tych może występować skłonność do hipoglikemii spowodowanej zaburzonym metabolizmem glukozy. Wpływa na to szereg czynników, takich jak gorsze wchłanianie z przewodu pokarmowego, zmniejszona glikoliza i glukoneogeneza, wolniejsza wewnątrzkomórkowa przemiana glukozy. Kolejnym aspektem braku wyrównania metabolicznego jest hipercholesterolemia towarzysząca hipotyreozy, która może przyspieszać rozwój powikłań naczyniowych w cukrzycy. Systematyczne przyjmowanie lewotyroksyny w dawkach substytucyjnych powoduje osiągnięcie stanu eutyreozy i prowadzi do lepszego wyrównania cukrzycy.

Drugą autoimmunologiczną chorobą tarczycy, która może wystąpić w przebiegu APS II jest choroba Graves-Basedowa. Rozwija się w wyniku przewlekłego pobudzenia receptora dla TSH przez przeciwciała stymulujące TSI (thyroid stimulating immunoglobulin). Typowe objawy, to: wole, tachykardia, spadek masy ciała, zaburzenia snu, nerwowość, wzmożona potliwość, tremor, wytrzeszcz oczu, nietolerancja ciepła, męczliwość, biegunka. Stężenie TSH w surowicy jest znacznie obniżone, stężenia wolnej tyroksyny i trójiodotyroniny istotnie podwyższone. W badaniu USG stwierdza się wole, obniżoną echogeniczność gruczołu i wzmożony przepływ naczyniowy w badaniu dopplerowskim. U dzieci lekami pierwszego rzutu są tyreostatyki: tiamazol, propylotiouracyl. Terapię rozpoczyna się od dawki 0,5–1 mg tiamazolu/kg masy ciała/dobę w 2–3 dawkach, do maksymalnej dawki 30 mg/dobę (czasami 40 mg/dobę). Propylotiouracyl stosuje się 3 razy na dobę w dawkach 10-krotnie większych. Oprócz tyreostatyków stosuje się beta-adenolityki. Po około 3 tygodniach osiągany jest stan eutyreozy, co pozwala na stopniowe redukcowanie dawki tyreostatyku do dawki podtrzymującej 5–10 mg tiamazolu na dobę. Leczenie prowadzi się 18–24 miesięcy. Odsetek długotrwałych remisji u dzieci osiąga około 30%. W przypadku nawrotów choroby lub nietolerancji tyreostatyków alternatywnym leczeniem jest zastosowanie radiojodu, przy czym u dzieci zalecane jest stosowanie dawki ablacyjnej radiojodu. Przy wyborze metody chirurgicznej zalecana jest totalna tyreoidektomia.

Nadczynność tarczycy występuje u 0,5 – 7% dzieci z cukrzycą typu 1. Trudności w wyrównaniu cukrzycy związane są z opóźnioną i nieadekwatną do glikemii odpowiedzią insulinową, zwiększeniem glukoneogenezy i zmniejszeniem syntezy glikogenu w wątrobie. W przebiegu nadczynności tarczycy obserwuje się zwiększone zapotrzebowanie na insulinę, co wynika głównie

z insulinooporności. Leczenie nadczynności tarczycy u dzieci z cukrzycą powinno być intensywne, w przypadku nawrotów należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia, gdyż istnieje ryzyko wcześniejszego rozwoju powikłań cukrzycy.

APS III to typ zaburzeń wielogrzuczołowych, w którym występuje schorzenie autoimmunologiczne tarczycy w połączeniu z inną niż niedoczynność kory nadnerczy endokrynopatią. Najczęściej opisywane jest przedwczesne wygasanie funkcji gonad z objawami hipogonadyzmu, może również wystąpić cukrzyca typu 1.

Opieka nad chorym, u którego wystąpiła autoimmunologiczna choroba jednego z gruczołów wydzielania wewnętrznego obejmuje rutynowe powtarzanie badań czynności innych gruczołów: TSH, fT4, porannego stężenia kortyzolu, a od okresu dojrzewania również oznaczenia stężeń FSH i LH oraz estradiolu u dziewczynek i testosteronu u chłopców. Konieczne też jest okresowe kontrolowanie morfologii krwi, parametrów funkcji wątroby, glikemii i jonogramu. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wartości stężeń hormonów należy wykonać analizę swoistych przeciwciał przeciwnarządowych (przeciwko białkowej fosfatazie tyrozynowej IA2, przeciwko insulinie IAA, przeciwko komórkom wysp trzustki ICA, przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego GAD, anty-TPO, anty-Tg). U chorych należy oznaczyć przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej oraz stężenie IgA w celu wykluczenia celiakii. W przypadku uzyskania wyników potwierdzających istnienie u jednego pacjenta kilku endokrynopatii wskazane jest wykonanie badań genetycznych: molekularnej analizy genu AIRE przy podejrzeniu APS-I i typowania HLA w przypadku podejrzenia APS-II i APS-III.

Leczenie zespołu APS polega na substytucji hormonalnej i nie odbiega od leczenia stosowanego w niedoczynności pojedynczych gruczołów wydzielania wewnętrznego. W przypadku współistnienia niedoczynności kory nadnerczy i tarczycy zawsze w pierwszej kolejności wyrównuje się funkcję nadnerczy poprzez wprowadzenie hydrokortyzonu, przed włączeniem lewotyroksyny. Często konieczne jest również podawanie mineralokortykoidów (fludrokortyzon). Leczenie niedo-

czynności innych gruczołów obejmuje substytucję estrogenami, testosteronem, insuliną, preparatami wapnia i witaminy D3.

PIŚMIENNICTWO

1. Dittmar M, Kahaly GJ.: *Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 2983.
2. Januszek-Trzciakowska A, Małecka-Tendera E.: *Autoimmunologiczne zaburzenia wielogrzuczołowe* [w:] J. Socha red., *Choroby autoimmunologiczne u dzieci*, PWL, Warszawa 2005; 124–129.
3. Niedziela M.: *Autoimmunologiczne zespoły wielogrzuczołowe – od badań naukowych do zastosowań klinicznych*, Endokrynol. Pediatr. 2005; 4: 55.
4. Barker J.: *Clinical Review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 1210.
5. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G et al.: *Autoimmune poliendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria?*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 3146.
6. Bodalski J, Młynarski W.: *Molekularne i genetyczne aspekty współwystępowania chorób autoimmunologicznych z cukrzycą typu 1*, Endokrynol. Pol. 2001; 52, (supl.1–4): 12.
7. Baker JR.: *Autoimmune endocrine disease*, JAMA. 1997; 279: 1931.
8. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. *Thyroiditis*. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2646.
9. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW et al.: *Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2002; 25: 1346.
10. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F et al.: *Autoantibody „subspecificity” in type 1 diabetes. Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups*, Diabetes Care 2005; 28: 850.

Aleksandra Januszek-Trzciakowska
Klinika Pediatrii Endokrynologii
i Diabetologii Dziecięcej
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Medyków 16
40-475 Katowice
tel. 032 207 1654; fax 032 207 1653
e-mail: oltarz@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18 czerwca 2007
Zaakceptowano do druku: 6 sierpnia 2007