

Autoimmune polyglandular syndromes



Prof. Maria Mitkova Orbetzova

Chief of Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, "Sv. Georgi" University Hospital, Head of Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

keywords:

autoimmune polyglandular syndromes, circulating autoantibodies, autoimmune regulator gene, hormonal replacement therapy

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) comprise a group of clinical conditions characterized by functional impairment of multiple endocrine glands due to loss of immune tolerance. These syndromes also include various nonendocrine autoimmune disorders such as alopecia, vitiligo, celiac disease, gastritis with vitamin B12 deficiency, and others. APS are characterized by circulating autoantibodies and lymphocytic infiltration of the affected tissues or organs, leading eventually to organ failure. Three major APS are recognized, APS-1, APS-2 and APS-3. An additional category occurs in patients treated with immunoregulatory agents for malignancies, by which some tumor antigens can be attacked, but at the expense of activating autoimmunity. APS-1 is characterized by chronic muco-cutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and primary adrenal insufficiency, as well as ectodermal dystrophy and a host of other endocrine and non-endocrine autoimmune destructive processes. The underlying cause is homozygous inactivating mutation in the autoimmune regulator gene AIRE. APS-2 is characterized by type 1 diabetes mellitus (DM), Addison disease, and autoimmune thyroid disease (ATD), whereas APS-3 is with similar characteristics but without Addison disease. APS-2 and APS-3 are both due to mutations in the HLA DQ/DR regions which regulate antigen presentation to T-cell receptors. In keeping with other autoimmune disorders, these APS types are more frequent in females, whereas APS-1 has no sexual predominance. Actual diagnosis of APS involves serological measurement of organ-specific antibodies and subsequent functional testing. Many of the endocrine disorders of APS are adequately treated with hormonal replacement therapy if the disease is recognized early.

АВТОИМУННИ ПОЛИГЛАНДУЛАРНИ СИНДРОМИ



проф. д-р Мария Миткова Орбецова

Началник Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Ръководител Катедра Ендокринология, Медицински Факултет, МУ-Пловдив, гр. Пловдив

Ключови думи:

автоимунни полигландуларни синдроми, циркулиращи автоантитела, аутоимулен регулаторен ген, хормонална заместителна терапия

Аутоимунните полигландуларни синдроми (АПС) включват група от клинични състояния, характеризиращи се с функционално увреждане на множество ендокринни жлези поради загуба на имунен толеранс. Тези синдроми включват също различни неендокринни аутоимунни нарушения като алопеция, витилиго, цъолиакция, гастрит с дефицит на витамин В12 и др. АПС се характеризират с циркулиращи аутоантитела и лимфоцитна инфилтрация на засегнатите тъкани или органи, което може да доведе до органна недостатъчност. Разграничават се три основни типа АПС – АПС-1, АПС-2 и АПС-3. Една допълнителна категория се среща при пациенти, лекувани с имунорегулиращи средства за малигнени заболявания, чрез които някои туморни антигени могат да бъдат атакувани, но за сметка на активиране на аутоимунитета. АПС-1 се характеризира с хронична кожно-лигавична кандидоза, хипопаратиреоидизъм и първична надбъбречна недостатъчност, както и ектодермална дистрофия и множество други ендокринни и неендокринни аутоимунни деструктивни процеси. Основната причина е хомозиготна инактивираща мутация в аутоимунния регулаторен ген AIRE. АПС-2 се характеризира със захарен диабет (ЗД) тип 1, болест на Адисон и аутоимунна тиреоидна болест (АТБ), докато АПС-3 е със сходна характеристика, но без болестта на Адисон. АПС-2 и АПС-3 се дължат на мутации в HLA DQ/DR регионите, които регулират представянето на антигените към Т-клетъчните рецептори. Както и други аутоимунни нарушения, тези типове АПС са по-чести при жените, докато при АПС-1 няма преобладаване на определен пол. Фактичката диагноза на АПС включва серологично измерване на орган-специфични антитела и последващо функционално изследване. Много от ендокринните нарушения при АПС се лекуват адекватно с хормонална заместителна терапия, ако заболяването бъде разпознато рано.

Въведение

Концепцията за наличие на нарушения едновременно в няколко ендокринни жлези е извървяла дълъг път на клинични наблюдения и експериментални проучвания, за да достигне до окончателно оформяне през 80-те години на миналия век. По настоящем АПС са особено актуални и с голямо практическо значение поради нарастващата честота на нарушенията, медицирани от аутоимунни механизми, както и поради редицата проблеми, които се поставят пред съвременната наука и практика. Системни проучвания, оценяващи реалната разпространеност на синдромите, липсват както в световен мащаб, така и в нашата страна. Честотата на субклиничните форми и рисковите групи е далеч по-голяма от тази на клинично изявените форми.

Характеристика

Според съвременните схващания АПС представляват съчетание на две или повече аутоимунни ендокринни заболявания или една аутоимунна ендокринопатия, с наличие на антитела към други ендокринни жлези независимо от наличието или липсата на функционални нарушения в тях⁽¹⁾ (Табл. 1).

Етиология и патогенеза

Етиологията на отделните типове АПС е мултифакторна, патогенетичните процеси при тях са сходни, но генетичните им характеристики се различават. В немалък процент от случаите се подозира учас-

тие на повече гени, т.е. касае се за полигенни заболявания. Основната причина за АПС-1 е хомозиготна инактивираща мутация в аутоимунния регулаторен ген AIRE. АПС-2 и АПС-3 се дължат на мутации в HLA DQ/DR регионите, които регулират представянето на антигените към Т-клетъчните рецептори. Роля за отключване изявата на аутоимунните нарушения играят факторите на околната среда – стрес, вирусни инфекции, особено причинените от ретровируси. Както и други аутоимунни нарушения, АПС типове 2 и 3 са по-чести при жените, докато при АПС-1 няма преобладаване на определен пол.

Въпреки интереса към АПС през последните десетилетия все още остават неясни точните патогенетични механизми, обуславящи органната деструкция или стимулация, както и едновременното ангажиране на различни ендокринни и неендокринни структури. Едно от възможните обяснения за съществуващите съчетания е наличието на сходни антигенни епитопи в таргетните органи. Разграничават се три типа аутоантигени, към които се образуват аутоантитела: клетъчно-повърхностни рецепторни протеини, ензими и продукти на клетката като хормони и прекурсори. Към първата група се отнасят ТСХ-рецепторните антитела от стимулиращ и инхибиращ тип, участващи в патогенезата на Базедовата болест и атрофичния тиреоидит, антителата към инсулиновия рецептор и GLUT-2 рецептора при захарен диабет (ЗД) тип 1. Към втората група принадлежат антителата срещу тиреоидната пероксидаза (ТПО) при тиреоидит на Хашимото, GAD65-антителата при ЗД тип 1, антитела срещу 21а-хидроксилазата

при аутоимунна Адисонова болест, париетално-клетъчни антитела (H+K+ATФ-аза). Към третата група антитела принадлежат тези срещу тиреоглобулина и инсулина^(1,2).

Аутоимунен полигландуларен синдром тип 1 (АПС-1)

АПС-1 е аутозомно рецесивно заболяване, известни са и спорадични случаи. Дължи се на мутации в т.нар. аутоимунен регулаторен ген (AIRE) върху хромозома 21, който кодира протеин с характеристика на нуклеарен транскрипционен фактор. Обозначава се още като APECED синдром (аутоимунна полиендокринопатия-кандидоза-ектодермална дистрофия), синдром на Blizzard или ювенилна аутоимунна полиендокринопатия^(3,5). Вълната си изява е рядко заболяване. Във Финландия, откъдето са болшинството публикации, честотата е оценена на 1:25 000 жители⁽⁶⁾. Предполага се, че заема 10-20% от всички случаи с първичен хипопаратиреоидизъм. Клиничното начало обикновено е в детството. Средната възраст на изява е около 8 год., рядко след 10 год. Засегнати са почти еднакво двата пола (жени:мъже=4:3).

Кожно-лигавичната кандидоза в 73-100% от случаите е първа проява на синдрома и може да се счита като негов клиничен маркер. Предшества с 1-4 г. ендокринните нарушения. Лезиите обичайно ангажират цялото тяло, особено устна кухина, нокти, влагалище, кожа. Хипопаратиреоидизмът е най-честата ендокринопатия в АПС-1. Клинично се манифестира около 6-9-годишна въз-

раст или 3-4 год. след кандигозата, но обикновено предшества надбъбречната недостатъчност. Клинично и биохимично не се различава по протичане от изолирания хипопаратиреоидизъм. Адисоновата болест като елемент на АПС-1 засяга по-младата възраст и обикновено се изявява около 14-годишна възраст (4-5 год. след хипопаратиреоидизма) [1-3,6]. Другите ендокринни и неендокринни компоненти на синдрома са представени в Табл. 2.

Автоимунен полигландуларен синдром тип 2 (АПС-2)

АПС-2 (синдром на Schmidt-Carpenter) [7] е по-чест от АПС-1, но въпреки това е рядко заболяване. Честотата му е оценена на 15-20/млн. население. Налице е автосомно-доминантен тип на унаследяване с непълна пенетрантност – 50% от случаите са фамилни. Пиковата възраст на изява е между 3^{то} и 4^{то} десетилетие от живота [1,2,8].

Задължителен компонент се явява Адисоновата болест, която засяга зрялата възраст (около 35 год.) и по-често женския пол (жени:мъже=2-3:1); само в 3% от случаите се манифестира преди 10-годишна възраст, за разлика от АПС-1. АТБ е по-чест компонент на АПС-2 от ЗД тип 1, като преобладава Базедовата болест (63%) спрямо тиреоидита на Хашимото. ЗД тип 1 по-често предшества Адисоновата болест и се изявява в по-млада възраст, докато АТБ може както да предшества, така и да последва хипокортицизма и да ангажира всяка възраст (ср.

възраст на изява е 36.5 год.). Освен посочените в Табл. 3 по-чести неендокринни прояви се срещат още миастения гравис, ревматоиден артрит, синдром на Съогрен, промбоцитопенична пурпура, първичен антифосфолипиден синдром и др. [1,2,8,9].

Автоимунен полигландуларен синдром тип 3 (АПС-3)

Относителната честота на АПС-3 в различните му варианти варира в широки граници и е много по-висока от тази при другите два АПС [1]. Според вида на асоциираните заболявания синдромът се разделя на три подтипа (вж. Табл. 1). Задължителен компонент се явява автоимунната тиреоидна болест (АТБ) – Базедова болест, тиреоидит на Хашимото или безболков „тих“ тиреоидит. Докато в повечето случаи автоимунният процес води до хипофункция на съответния орган, то тук при

ангажиране на щитовидната жлеза, е налице вариабилност, като освен потискане е възможно и стимулиране на тиреоидната хормоносинтеза и растежа на тиреоцитите.

Средната възраст на изява на ЗД тип 1 като елемент на АПС-3А е около 36 год.; не се установяват сезонни вариации в появата му. Преобладава женският пол (жени:мъже=6:1), като разликата става по-изразена с нарастване на възрастта. Редица изследователи сочат, че Базедовата болест обикновено предшества ЗД тип 1 и се манифестира в по-млада възраст в сравнение с хипотиреоидизма [10,11].

Честотата на пернициозната анемия при пациенти с АТБ (АПС-3В) се увеличава след 40-годишна възраст. Всеки трети пациент с пернициозна анемия изявява АТБ, като 30-50% имат позитивни титри на МАТ. Тиреоидното заболяване може да предшества или последва анемията. При хипертиреоидните болни преобладава кръвна група „О“, а при хипотиреоидните – „А“. Асоциацията

таблица 1

КЛАСИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ НА ОТДЕЛНИТЕ ТИПОВЕ АПС

Тип	Болестни едници	Критерии
1	Хронична кандигоза Хипопаратиреоидизъм Адисонова болест	Поне две от 3 ^{ме} заболявания да са налице
2	Адисонова болест Автоимунна тиреоидна болест (АТБ) Захарен диабет (ЗД) тип 1	Адисонова болест + 1 или 2 от асоциираните заболявания
3	АТБ (без Адисонова болест) в съчетание със: А ЗД тип 1 В Пернициозна анемия С Витилиго/Алопеция	АТБ без Адисонова болест, но с едно от заболяванията в А, В, С. Едновременната изява на ЗД тип 1 и пернициозна анемия се класифицира като АПС тип 3-А
4	Други комбинации от автоимунни заболявания, невключени в горните групи	

с кръвната група би могла да представи генетична връзка или някакъв мембранен феномен, имащ отношение към предразположеността за тези заболявания^[1,12].

Кожните прояви на АПС-3С предшестват ендокринопатията с години. Витилиго се установява предимно по ръцете, предмишниците и лицето. Алопеция ареата се среща в 7-27% при болни с АТБ в сравнение с общата популация – 1.7%. Постигането на хормонална ремисия подобрява или стационарира кожните прояви^[1].

Диагноза

Диагностичният протокол при съмнение за АПС включва два главни подхода:

- Изследване на органоспецифични антитела с цел доказване аутоимунната природа на заболяването; откриване на рисковите за по-нататъшна изява на заболяване лица; проследяване на родствениците на болен с доказан АПС. Цялостният пакет включва 21α-хидроксилазни и 17α-хидроксилазни стероидклетъчни антитела; пероксидазни и тиреоглобулинови антитела; GAD65 и антиинсулинови антитела; париетогастрални антитела.
- Оценка степента на органна дисфункция (надбъбречнокорова, тиреоидна, островно-клетъчна) при антияло-позитивни лица.

Деца с кожно-лигавична кандивоза (особено ако са засегнати две деца от една фамилия), подлежат на имунологични, биохимични и клинични тестове за доказване на някои от компонентите на АПС-1. Веднъж

на 6 месеца–1 година трябва да се проследяват паратхормон, надбъбречни антитела, париетогастрални антитела, ТАТ, МАТ (ТПО), а в пубертета – ФСХ и ЛХ.

Диференциална диагноза

Изявата на различни нарушения в един и същи индивид често е свързано с припокриване на симптомите и диференциално-диагностични затруднения. Най-чести диагностични грешки са отчитане на надбъбречнокоровите, тиреоидните и гонадните нарушения в рамките на АПС като резултат от хипопитуитаризъм. Ако при пациент с АПС-2 се установи хипокалциемия, по-вероятната диагноза е цолюакция, а не хипопаратиреоидизъм, тъй като последният е по-типичен за АПС-1.

В диференциално-диагностичен план трябва да се имат предвид различни синдроми, при които засягането на няколко ендокринни жлези не е резултат от аутоимунен процес, а следствие на генетични аномалии, инфилтративни процеси и др. Синдромът на Down се асоциира с развитие на ЗД и тиреоидит. Пациенти с тризомия-21 имат също и Т-клетъчни аномалии. При Turner синдром с неговите генетични варианти често се срещат ендокринни нарушения (наг 30% тиреоидит на Хашимото, около 5% – ЗД тип 1). При пациенти с конгенитална рубеола съществува 20% риск от развитие на ЗД и по-висок от нормалния риск за тиреоидит и хипотиреоидизъм. Тимомите (малигнени и по-рядко бенигнени) се асоциират с миастения гравис в >50% от случаите, с АТБ – в около 2%, с надбъбречнокорова недостатъчност

– в 0.2%. Синдромът на Di George се манифестира с неонатална тетания, лицеви деформации, аномалии на големите съдове и е резултат от дисембриогенеза на тимуса и парашитовидните жлези. Пациентите развиват хипопаратиреоидизъм и кожно-лигавична кандивоза, които обикновено се диагностицират в детството, т.е. клиника подобна на АПС-1, но с различна генетична база. Миотоничната дистрофия е често асоциирана с тесстикуларна

таблица 2

ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ КОМПОНЕНТИ НА АПС-1

ЗАБОЛЯВАНИЯ В АПС-1

ОСНОВНИ

Хронична кандивоза
Агисонова болест
Хипопаратиреоидизъм

ДРУГИ ЕНДОКРИННИ

Захарен диабет тип 1
Хипергонадотропен хипогонадизъм
Хипотиреоидизъм при АТБ

НЕЕНДОКРИННИ

Витилиго
Алопеция
Пернициозна анемия
Атрофичен гастрит
Хроничен активен хепатит
Малабсорбционен с-м/стеаторея

таблица 3

ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ КОМПОНЕНТИ НА АПС-2

ЗАБОЛЯВАНИЯ В АПС-2

ЕНДОКРИННИ

Агисонова болест
АТБ
Захарен диабет тип 1
Гонадни нарушения
Хипопитуитаризъм

НЕЕНДОКРИННИ

Витилиго
Пернициозна анемия
Алопеция

атрофия, алопеция, по-рядко ЗД (с инсулинова резистентност). Kearns-Saure синдром, известен още като окулокраниосоматична нервномускулна болест, е рядък и често се съчетава с панхипопитуитаризъм, хипопаратиреоидизъм, хипогонадизъм, ЗД тип 1. Налице е и прогресираща миопатия – диагнозата се поставя с мускулна биопсия. Wolfram синдром или DIDMOAD (диабетес инсипидус, диабетес мелитус, оптична атрофия, глухота има автосомно-рецесивно унаследяване, не е асоцииран с HLA-DR3 и -DR4, но се допуска HLA-DR2 асоциация. POEMS синдром включва плазмноклетъчна дискразия с полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, М-протеинемия и кожни лезии с хиперпигментации. Половината от случаите се манифестират със ЗД, в 70% се извява първичен хипогонадизъм. Налице са хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, прогресираща полиневропатия и остеохондритични лезии. Не са доказани циркулиращи автоантитела или други имунологични нарушения. Хемохроматозата често се манифестира с абдоминални болки, слабост, кожни лезии с хиперпигментации – симптоми, наподобяващи Адисоновата болест. При отлагане на желязо в панкреаса и хипофизата, се извява клиника, подобна на АПС-2.

Лечение

Ключът към успешното лечение на АПС е откриването им в най-ранен или субклиничен стадий. Терапията на органната недостатъчност е хормонално заместителна и по същество е сходна на тази при изолираните форми на ендокринна инсуфициенция^[1,5].

Препоръките за лечение на АПС-1

се основават на имунна супресия и модуляция с глюкокортикостероиди като преднизон, циклоспорин, калциевринови инхибитори – такролимус и сиролимус, метотрексат, микофенолат мофетил и инхибитор на CD20 – ритуксимаб. Те се използват за лечение специално на *автоимунен хепатит, ентеропатия, тубуло-интерстициален нефрит, интерстициална белодробна болест, кератоконюнктивит*^[1,5,13]. При лечение на хипопаратиреоидизма в рамките на АПС-1 трябва да се има предвид, че кандидазата потиска активността на 25-хидроксилазата в черния дроб, поради което средство на избор е активният метаболит на витамин D – 1.25(OH)D3 (препарат Rocaltrol). От критична важност е да се изключи хипопаратиреоидизъм при надбъбречнокорова недостатъчност, тъй като глюкокортикоидното лечение може да обуслови рязко снижение на серумния калций със сериозни последици особено при деца. Снижение на калциемията може да настъпи и при заместителна естрогенна терапия за овариални нарушения след пубертета. Съществен терапевтичен проблем представлява кандидазата при АПС-1 – лечението с амфотерицин В и кетоконазол изисква строг контрол на надбъбречната функция поради риска от медикаментозен хипокортицизъм. Наличието на малабсорбция трябва да се има предвид за коригиране дозировката на лекарствени средства^[1,5].

В заключение, АПС не са механичен сбор от няколко болестни единици, а представляват съвкупни, динамични системи, които могат да се повлияват както взаимно, така и от факторите на околната среда. Спирането на автоагресията в един ранен, обратим стадий би предотвра-

тило множествения деструктивен процес и последствията от него. ■

Книгопис:

- Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378: 1132-1141.
- Sperling M, Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152/>
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2843-2850.
- Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(4): 247-258.
- Husebye ES, Perheentupa J, Rauteamaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265: 514-529.
- Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; 17: 399-403.
- Schmidt MB. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1926; 21: 212-221.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-2079.
- Dalín F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 379-389.
- Grozeva G. Autoimmune Polyglandular Syndromes and diabetes. *Science Endocrinology* 2010; 2: 77-78.
- Grozeva G, Atanasova I, Lozanov B. Autoimmune polyendocrine syndrome type III-A in patients with thyroid autoimmune diseases. *Endocrinology* 2001; VI, 2: 24-28.
- Weetman A, DeGroot LJ. Autoimmunity to the Thyroid Gland, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
- Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Immunol* 2015; 35(5): 463-478.