

Autoimunitní polyglandulární syndromy: klinické aspekty

K. Vondra

Endokrinologický ústav Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Probrána stručně historie autoimunitních polyglandulárních syndromů (APS) a základní charakteristiky typů 1 a 2. Podrobněji jsou uvedeny klinické aspekty mnohem hojnějšího typu 2 z pohledu endokrinologické a diabetologické praxe. Stručně jsou zmíněny přístupy k diagnóze preklinického, subklinického a manifestního stadia hlavních onemocnění vyskytujících se společně v rámci APS. Zmíněny i léčebné aspekty a jejich úskalí dané kombinací různých endokrinních i neendokrinních autoimunitních onemocnění. Zdůrazněna je skutečnost, že péče o nemocné s APS je celoživotní a zdravotní stav pacientů bývá většinou značně komplikovaný. V některých případech kombinace různých chorobných stavů může vést až k plné invalidizaci postiženého.

Klíčová slova: autoimunitní polyglandulární syndrom syndromy – APS 2 – diabetes melitus – autoimunitní tyreoiditida – Addisonova choroba

Autoimmune polyglandular syndromes: clinical aspects

Summary: The history of autoimmune polyglandular syndromes (APS) and the basic characteristics of types 1 and 2 are briefly introduced. The clinical aspects of the more common type 2 are discussed in more detail from the point of view of the endocrinological and diabetological practice. The diagnosis aspects of preclinical, subclinical and manifestation stage of the main diseases occurring along with APS are briefly mentioned as well as the treatments and their challenges caused by the combination of various endocrine and non-endocrine autoimmune diseases. It is emphasized that care for these patients is a life-long process and that the health condition of these patients is usually very complicated. In some cases the combination of various disease conditions can make these patients completely disabled.

Key words: autoimmune polyglandular syndromes – diabetes mellitus type 1 – autoimmune thyroiditis – Addison's disease

Úvod

Základní rysy autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) byly popsány Thomase Addisonem v roce 1849. Zjistil, že insuficience endokrinních žláz se často vyskytuje společně s některými neendokrinními onemocněními, a to i u dalších rodinných příslušníků nemocného. Z další historie je nejčastěji připomínán Schmidt, který v roce 1926 popsal společný výskyt adrenokortikální insuficience a tyreoiditidy (Schmidtův syndrom), dále Carpenter s popisem asociace adrenokortikální insuficience, tyreoiditidy a diabetes mellitus (Carpenterův syndrom) v roce 1964. Roitt (1956) a Blizzard, Kyle (1963) svými nálezy protilátek

proti tyreoglobulinu u Hashimotovy tyreoiditidy, resp. protilátek proti nadledvinám u Addisonovy choroby prokázali, že onemocnění asociované v rámci polyglandulárního syndromu mají autoimunitní patogenезi. Na základě klinického obrazu navrhl Neufeld v roce 1980 klasifikaci, která dělí APS na typ 1 a 2. Tato klasifikace byla v roce 1997 verifikována identifikací genu AIRE (autoimmune regulator) a jeho mutacemi u APS typu 1 [1].

Autoimunitní polyglandulární syndrom 1 (APS 1)

Synonyma: APECED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy), MEDAC (multiple

endocrine deficiency autoimmune candidiasis syndrome) nebo juvenile autoimmune polyendocrinopathy.

Jde o velmi vzácné onemocnění dětského věku s endemickým výskytem zejména v některých rodinách v Iránu a Finsku. Postihuje dívky a chlapce stejněoměrně, typický věk manifestace prvního onemocnění je mezi 3–5 lety, a bývá to prakticky vždy mukokutánní kandidóza. Dalšími hlavními projevy jsou hypoparatyreóza (s manifestací typicky do 20 let) a Addisonova choroba (manifestující se obvykle posledně, většinou do 30 let). V rámci APS 1 se mohou vyskytovat ale i další autoimunitní onemocnění, a to jak

v různém pořadí, tak i věku a manifestující se nejdříve až v 5. dekádě a později. Dědičnost je u APS 1 monogenní, autozomálně recesivní. Zajímavé je, že jednotlivé mutace genu AIRE nemají vztah ke klinickému obrazu. V současnosti se studuje i význam HLA genů pro vývoj APS 1.

Diabetes mellitus je popisován u tohoto syndromu v rozmezí mezi 10 až 15 %. Autoimunitní tyroiditida se podle literatury vyskytuje velmi vzácně.

Autoimunitní polyglandulární syndrom 2 (APS 2)

Oproti APS 1 je prevalence APS 2 podstatně vyšší (1 : 20 000) a podle většiny literárních údajů se v posledních letech výrazně zvyšuje. Typicky se tento syndrom manifestuje v dospělém věku, nejvyšší výskyt je popisován ve 3. a 4. dekádě. Ženy bývají postiženy 4krát častěji než muži. Hlavními součástmi APS 2 jsou Addisonova choroba (asi ve 20 %), autoimunitní tyroiditida (asi v 75 %) a diabetes mellitus typu 1 (DM1T; asi v 70 %). Současně se mohou vyskytnout další imunoendokrinopatie (např. syndrom ovariálního vyhasnutí), ale především autoimunitní neendokrinní onemocnění. Nejčastěji se setkáváme s vitiligem (okolo 20 %), perniciozní anémií (6 %), s alopecie areolata i diffusa (6 %), s autoimunitní atrofickou gastritidou, celiakií, Sjögrenovým syndromem, ale i dalšími. Pořadí manifestace jednotlivých složek syndromu i výsledný klinický obraz jsou velmi variabilní. Neendokrinní onemocnění bývá různě závažné a může vlastní endokrinopatii jak předcházet, tak následovat. Dědičnost APS 2 a jeho složek je polygenní, autozomálně dominantní s tendencí k familiárnímu výskytu. Předpokládá se, že hlavní roli hrají HLA geny. Studují se i non HLA geny jako např. gen pro tyreoglobulin, pro estrogenový receptor, polymorfismus genu CTLA-4 či genu pro inzulin VNTR. Zatímní poznatky dosud ale neumožňují vysvětlit patogenezi APS 2 a jeho klinickou pestrost [2].

APS 2 z pohledu endokrinologické a diabetologické praxe

Analýza literárních zkušeností ukazuje, že nejčastěji se jako první endokrinopatie v rámci APS 2 manifestuje DM1T, uvádí se, že až v 50 %. Naopak nejméně často syndrom začíná manifestací Addisonovy choroby, asi v 10 %. Nejčastější kombinace je tvořena DM1T a autoimunitní tyroiditidou (okolo 40 %), s odstupem pak následuje současný výskyt autoimunitní tyroiditidy a Addisonovy choroby (asi 15 %), nejméně častá bývá kombinace DM1T a Addisonovy choroby, uvádí se do 5 % [3].

Těmto literárním datům odpovídá i naše zkušenost. V námi sledovaných souborech nemocných s DM1T s manifestací diabetu v dospělém věku činil výskyt autoimunitní tyroiditidy v průměru 49 % (u žen 68 %, u mužů 32 %). Ženy byly postižovány zejména závažnějšími formami charakterizovanými pozitivitou většího počtu protilátek proti štítné žláze, časnějším vývojem hypofunkce a atrofizací žlázy. Tyto závažnější formy autoimunitní tyroiditidy se obvykle manifestovaly v prvních 6 letech trvání diabetu, mírnější formy pak průběžně, s maximem mezi 4. až 9. rokem. Tyroiditida se může rozvinout i po 20–30 letech trvání diabetu [4,5].

Kombinaci autoimunitní tyroiditidy s Addisonovou chorobou jsme po léta vídávali jen ojediněle, v posledních 5 letech výskyt stoupl na 3–5 případů/rok. Naopak kombinace DM1T a Addisonova choroby zůstává podle naší zkušenosti nadále ojedinělou bez znatelného trendu směrem k vyššímu výskytu.

Při každé kontrole nemocného s diabetes mellitus, s autoimunitní tyroiditidou, Addisonovou chorobou (v širším slova smyslu v kterékoli ambulanci sledující neendokrinní orgánové nebo systémové autoimunitní onemocnění) je vždy nutné řešit závažnou otázku, zda jsou přítomny známky vývoje autoimunitního postižení další žlázy nebo, jinými slovy, zda se vyvíjí APS. Vycházíme přitom z patogeneze imunoendo-

krinopatií. Prvé stadium se projevuje přítomností specifických protilátek, v další fázi se rozvíjí subklinická porucha funkce a při výrazné destrukci funkční tkáně autoimunitním zánětem se onemocnění manifestuje funkční nedostatečností dané žlázy. Prvá dvě stadia jsou zcela asymptomatická, a nelze se proto opřít o specifické obtíže nemocného. Pro přítomnost autoimunitního procesu nasvědčuje zjištění positivity specifických autoprotiátek (Ab); negativita ho však nevylučuje! Z některých vlastností Ab, jako jejich počet, titr a další parametry, lze predikovat velikost rizika dalšího vývoje onemocnění do klinického stadia. V některých případech mají Ab i diferenciálně diagnostický význam. Příkladem mohou být diagnostické rozpačky mezi DM2T a typem LADA. V literatuře probíhá široká diskuse o otázce, zda je aktivní screening specifických Ab ekonomicky oprávněný, zejména u široce rozšířených imunoendokrinopatií, jako jsou DM1T nebo autoimunitní tyroiditida. Sami se domníváme, že u vysoce ohrožených skupin, jako jsou mladé diabetičky, zejména v prekoncepční fázi, či rodiny s vysokým výskytem autoimunitních onemocnění, či přímo APS 2, je aktivní screening plně odůvodněný a pravidelné vyšetřování specifických Ab doporučujeme. Diagnóza subklinických poruch funkce se opírá o dynamické testy (ACTH test při podezření na adrenokortikální nedostatečnost), či změny hladiny TSH při normálních hodnotách tyreoidálních hormonů.

Diagnóza klinicky manifestních poruch je založena na vyjádřeném klinickém obrazu a změn hormonálních hladin u imunoendokrinopatií, či hyperglykemie u DM1T. Diagnóza však může být i v této fázi obtížná. Stále se setkáváme v literatuře s popisem nepoznané toxikózy u nemocných s diabetem vedoucí ke zhoršení metabolické kontroly, při které nezabrání ani zvýšené dávky inzulinu nevysvětlitelnému a někdy i život ohrožujícímu vývoji ketoacidózy [6]. Včasná indikace

laboratorního vyšetření umožní správně interpretovat obvykle jen nevýrazné a málo specifické klinické příznaky hypotyreózy, často se překrývající s příznaky jiných onemocnění, tedy i diabetu. Zvláště obtížné je to ve vyšším a vysokém věku [7,8].

Diagnóza DM1T, autoimunitní tyroiditidy i Addisonovy choroby již v preklinickém stadiu je důležitá. Aktivním zavedením režimových opatření, eventuálně farmakologickou intervencí se můžeme pokusit o zpomalení vývoje do klinického stadia (diabetická dieta, imunomodulační léčba u inzulitidy, vyloučení anorganické formy jodu a izohormonální léčba u autoimunitní tyroiditidy). Podání glukokortikoidů při operaci či jiné zátěžové situaci u adrenalitidy ve stadiu subklinické hypofunkce může předejít manifestaci Addisonovy choroby formou addisonské krize s ohrožením života.

Léčba plně manifestovaných endokrinopatií, která jsou součástí APS 2 odpovídá léčbě, jak ji známe při onemocnění jednotlivých žláz. Je zaměřena na substituci nedostatečné sekrece inzulinu, tyreoidálních hormonů, hydrokortizonu, eventuálně mineralokortikoidů. Méně zkušený lékař však mívá problémy s vlivem tyreoidálních hormonů a kortizolu na kompenzaci diabetes mellitus, a opačně s vlivem sub/dekompenzovaného diabetes na funkci štítné žlázy a funkci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny [9–12].

Závěrečné poznámky pro neendokrinology

Autoimunitní polyglandulární syndrom 2. typu je problematikou nejen

endokrinologickou. V důsledku rozmanitého autoimunitního orgánového a systémového postižení vyžaduje prakticky vždy spolupráci lékařů celé řady oborů, endokrinologa, internisty, imunologa, diabetologa, gynekologa, revmatologa, neurologa, psychiatra, gastroenterologa a dalších odborníků.

APS 2 jako chronické onemocnění vyžaduje léčbu po celý život. Péče o tyto nemocné je proto celoživotní a zdravotní stav pacientů bývá většinou značně komplikovaný. V některých případech ztěžuje pracovní a sociální situaci pacienta a kombinace různých chorobných stavů může vést až k plné invalidizaci postiženého. Léčba by proto měla být podpořena psychologem [13].

Vzhledem k narůstajícímu počtu autoimunitních chorob v populaci se s autoimunitním polyglandulárním syndromem typu 2 budeme v budoucnu setkávat stále častěji, a to nejen v endokrinologických a diabetologických ordinacích, ale nepochybně především v ordinacích integrujících oborů, jako je vnitřní lékařství.

Literatura

1. Maclaren NK. Autoimmune polyglandular syndromes In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. 5th Edition. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders 2006: 819–836.
2. Dvořáková K, Vondra K. Asociované imunoendokrinopatie a genetika. In: Stárka L. Pokroky v endokrinologii. Praha: Maxdorf 2007: 240–253.
3. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983–2992.

4. Vondra K, Vrbíková J, Bendlová B et al. Differences in Type I diabetes mellitus of young adults with and without thyroid autoimmunity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 404–408.
5. Vondra K, Vrbíková J, Sterzl I et al. Tyroidální autoimunita u dospělých diabetiků 1. typu. Vlastní zkušenosti z 11letého sledování. Vnitř Lék 2006; 52: 864–872.
6. Kunishige M, Sekimoto E, Komatsu M et al. Thyrotoxicosis masked by diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 2001; 24: 171.
7. Vondra K, Zamrazil V. Endokrinní systém a diabetes mellitus. In: Blahoš J, Zamrazil V (eds). Endokrinologie. Interdisciplinární obor. Praha: Triton 2006: 353–366.
8. Zamrazil V, Vondra K. Endokrinní onemocnění u diabetiků. In: Perušičová J. Trendy soudobé diabetologie. Praha: Galén 2004, Vol 9: 11–28.
9. Vondra K, Hampl R. Glukokortikoidy a diabetes mellitus. Vnitř Lék 2006; 52: 493–497.
10. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 2002; 19: 70–73.
11. Giordano R, Pellegrino M, Oleandri S et al. Adrenal sensitivity to adrenocorticotropin 1–24 is reduced in patients with autoimmune polyglandular syndrome. J Clin Metab 2004; 89: 675–680.
12. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. Br J Ophthalmol 1999; 83: 463–465.
13. Salátová M, Vondra K. Autoimunitní polyglandulární syndrom 2. typu v ordinaci praktického lékaře. Prakt Lék 2007; 87: 169–172.

doc. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

www.endo.cz

e-mail: kvondra@endo.cz

Doručeno 14. 5. 2007

www.csnn.eu