

Autoimunitný polyglandulárny syndróm – editorial

K. Vondra¹, V. Zamrazil^{1,2}

¹ Endokrinologický ústav Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

² Subkatedra endokrinologie IPVZ Praha, vedoucí prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Hrubíšková K et al. Autoimunitný polyglandulárny syndróm typ 2 asociovaný s autoimunitnou hypofyzitídou a coeliakiou. Vnitř Lék 2010; 56(11): 1169–1176.

Autoimunitní postižení adenohipofýzy bylo dlouhou dobu „terra incognita“. Teprve novější metody vyšetřování – zejména využití magnetické rezonance a stanovení protilátek proti hypofyzárním antigenům umožnilo v současné době sledování autoimunitního postižení hypofýzy. To může být buď samostatné, nebo může být součástí polyglandulárního autoimunitního syndromu (APS). Diagnostika polyglandulárního autoimunitního postižení a jeho význam v klinické endokrinologii zůstává dosud nevyřešeným problémem.

Základní projevy autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) byly popsány Thomasem Addisonem v roce 1849, který zjistil, že funkční nedostatečnost endokrinních žláz se často vyskytuje společně s některými neendokrinními onemocněními, a to i u dalších rodinných příslušníků nemocného. V historii APS 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 asociovaná v rámci polyglandulárního

syndromu mají autoimunitní patogenезu. 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. V současnosti někteří autoři v závislosti na přítomnosti autoimunitního postižení nadledvin (AD) dělí APS 2 na typ 2a (s AD) a 2b (bez AD), setkáme se ale s dělením i na 4 typy na základě výskytu některých vzácnějších autoimunitních onemocnění. Delší dobu známý je syndrom tzv. tyreogastriky autoimunity, který je pravděpodobně nejčastějším polyglandulárním postižením.

Stručný přehled autoimunitních polyglandulárních syndromů je uveden dále.

Autoimunitní polyglandulární syndrom 1 (APS 1)

Synonyma: APECED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy), MEDAC (multiple endocrine deficiencies autoimmune candidiasis syndrome nebo juvenile autoimmune polyendocrinopathy).

Jde o velmi vzácné onemocnění dětského věku s endemickým výskytem zejména v některých rodinách v Íránu a Finsku. Postihuje dívky a chlapce stejnoměrně, typický věk manifestace prvního onemocnění je mezi 3 a 5 lety a bývá to prakticky vždy mukokutánní kandidóza. Dalšími hlavními pro-

jevy jsou hypoparathyreóza (s manifestací typicky do 20 let) a Addisonova choroba (manifestující se obvykle posledním, většinou do 30 let). V rámci APS 1 se mohou vyskytovat ale i další autoimunitní onemocnění. Jde nejčastěji o onemocnění kožní, gastroenterologické, hematologické a neurologické s prevalencí 12–14 %, manifestující se v různém pořadí i věku a nezdědka až v 5. dekádě a později. Diabetes mellitus je popisován u APS 1 v 10–15 %, manifestuje se obvykle do 20 let. Autoimunitní tyreoiditida mívá podle literatury atrofickou formu a vyskytuje se v manifestní formě vzácně, asi u 5 %. Tyreoidální autoprotilátky bývají dle některých autorů u většiny nemocných.

Dědičnost je u APS 1 monogenní, autozomálně recesivní. Zajímavé je, že jednotlivé mutace genu AIRE nemají vztah ke klinickému obrazu. V současnosti se uvažuje při vývoji APS 1 i o mutacích dalších genů hrajících roli v odpovědi imunitního systému, jako je HLA systém, ale i geny z dalších chromozomů.

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 zjišťuje 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 tyreoiditida (asi v 75%) a diabetes mellitus typu 1 (DM 1T) (asi v 70%). Současně se mohou vyskytnout další imunoendokrinní onemocnění. Nejčastěji se setkáváme s vitiligem (okolo 20%), perniciózní anémií (6%), alopecií areolata i difúza (6%), autoimunitní atrofickou gastritidou, coeliakií, 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 endokrinní poruchy jak předcházet, tak následovat.

Roli autoimunitní hypofyzitidy v APS 2 syndromu je věnována publikace autorů Hrubíškové et al.

Dědičnost APS 2 a jeho složek je polygenní, autozomálně dominantní s tendencí k familiárnímu výskytu. Hlavní roli hrají HLA geny, z lokusu DQ a DR. Zjišťují se ale i významné mutace u non HLA genů, jako je CTLA-4, FAS, FAS L, PTPN 22, genu pro inzulin VNTR a některých dalších. Zatímni poznatky dosud ale neumožňují vysvětlit patogenез APS 2 a zejména jeho klinickou pestrost a variabilitu.

Analýza literárních zkušeností ukazuje, že nejčastěji se jako první endokrinní porucha v rámci APS 2 manifestuje DM 1T, uvádí se, že až v 50%. Naopak nejméně často syndrom začíná manifestací Addisonovy choroby, asi v 10%. Nejčastější kombinace je tvořena DM 1T a autoimunitní tyreoiditidou (okolo 40%), s odstupem pak následuje současný výskyt autoimunitní tyreoiditidy a Addisonovy choroby (asi 15%), nejméně častá bývá kombinace DM 1T a Addisonovy choroby, uvádí se do 5%. Těmito literárními daty odpovídá i naše zkušenost. V námi sledovaných souborech nemocných s DM 1T s manifestací diabetu v dospělém věku činil výskyt autoimunitní tyreoiditidy v průměru 49% (u žen 68%,

u mužů 32%). Ženy byly postižovány zejména závažnějšími formami charakterizovanými pozitivitou více protilátek proti štítné žláze, časnějším vývojem hypofunkce a atrofizací žlázy. Tyto závažnější formy autoimunitní tyreoiditidy se obvykle manifestovaly v prvních 6 letech trvání diabetu, mírnější formy pak průběžně, s maximem mezi 4. a 11. rokem. Tyreoiditida se může rozvinout i po 20–30 letech trvání diabetu. Kombinace DM 1T a Addisonova choroby se vyskytuje podle naší zkušenosti vzácně, bez znatelného trendu směrem k vyššímu výskytu. Vzájemný výskyt autoimunitní tyreoiditidy a Addisonovy choroby je častější, přesná data o prevalenci v naší populaci ale chybí.

Při každé kontrole nemocného s diabetes mellitus, s autoimunitní tyreoiditidou, Addisonovou chorobou, resp. 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 patogenез imunopatií. Prvé stadium se projevuje přítomností specifických protilátek, v další fázi se rozvíjí subklinická porucha funkce. Pokročilá stadia charakterizovaná výraznou destrukcí funkční tkáně autoimunitním zánětem se onemocnění manifestuje funkční nedostatečností dané žlázy či orgánu. Prvá 2 stadia jsou zcela asymptomatická, a nelze se proto opírat o specifické obtíže nemocného. Pro přítomnost autoimunitního procesu svědčí zjištění pozitivivity specifických autoprotilátek (Ab) (negativita ho ale nevylučuje!). Z některých vlastností Ab, jako je jejich počet, titer 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 rozpaky mezi DM typu 2 a typem LADA. V literatuře probíhá široká diskuze otázky, zda aktivní screening specifických Ab je ekonomicky oprávněný,

zejména u široce rozšířených imunoendokrinní poruch, jako jsou DM 1T nebo autoimunitní tyreoiditida. 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 v endokrinologii se opírá o funkční testy (ACTH test při podezření na adrenokortikální nedostatečnost, TRH test u některých forem hypotyreózy). Diagnóza klinicky manifestních poruch je založena na vyjádřeném klinickém obrazu a změnách hormonálních hladin u imunoendokrinní poruch, hyperglykemie u DM 1T či dalších laboratorních vyšetření u neendokrinních orgánů. Diagnóza ale i v této fázi může být obtížná, zvláště ve vyšším a vysokém věku.

V důsledku rozmanitého autoimunitního postižení endokrinních i neendokrinních orgánů vyžaduje péče o APS multidisciplinární přístup a spolupráci řady odborníků, nejčastěji endokrinologa, diabetologa, imunologa, internisty, gynekologa, revmatologa, praktického a posudkového lékaře a dalších. Internista by měl hrát nezastupitelnou roli koordinátora diagnostického a léčebného procesu. Léčba plně manifestovaných endokrinní poruch, která jsou součástí APS 2, odpovídá léčbě, jak ji známe při onemocnění jednotlivých žláz. Je zaměřena na substituci nedostatečné sekrece inzulinu, tyreoidálních hormonů, hydrokortizonu, event. mineralokortikoidů. U subklinických forem aktivním zavedením režimových opatření, event. farmakologickou intervencí se můžeme pokusit o zpomalení vývoje do klinického stadia (diabetická dieta, imunosupresivní léčba u inzulinitidy, vyloučení nadměrného příjmu jodu, pokus o izohormonální léčbu u eufunkční autoimunitní tyreoiditidy). Podání glukokortikoidů při operaci či jiné zátěžové situaci u adrenalitydy ve stadiu

subklinické hypofunkce může předejít manifestaci Addisonovy choroby formou addisonské krize s ohrožením života. Různorodost neendokrinního postižení probíhajícího často v subklinické formě jen s mírně vyjádřenými klinickými projevy či asymptomaticky nezřídka činí diagnostické problémy. Je to dané především nespecifičností příznaků, jako je únava, deprese, kloubní obtíže, gastrointestinální dyskomfort, nevykonnost, subfebrilie apod. Proto je velmi důležité na sdružená autoimunitní onemocnění myslet a aktivně po nich pátrat.

Autoimunitní postižení hypofýzy je známo již delší dobu, ale považuje se za vzácnou součást APS 2. Jistě nepatří k nejčastějším projevům autoimunitního polyglandulárního syndromu. Nicméně výskyt tohoto onemocnění je pravděpodobně podhodnocen, protože jeho diagnostika je obtížná. Na rozdíl od autoimunitních tyreopatií nemáme běžně k dispozici zlatý standard diagnostiky, tj. cytologické vyšetření punktátu tenkou jehlou. Vyšetření protilátek proti hypofyzárním antigenům naráží na několik problémů:

1. v adenohypofýze existuje několik buněčných populací, a tudíž i několik antigenů,
2. vzhledem k hmotnosti adenohypofýzy je koncentrace protilátek proti těmto antigenům nízká. Řešením by mohlo být její vyšetřování vzorků získaných přímo ze žilního systému adenohypofýzy. To je však technicky poměrně náročné a pracoviště, která

jsou schopna ho provádět, je celosvětově omezený počet.

Základem diagnostiky autoimunitní hypofyzytropy zůstává tedy především klinický obraz. Klasicky se projevuje v počátku symptomy spojenými s prosáknutím adenohypofýzy – bolesti hlavy, poruchy vizu. Teprve později se objevují známky hypopituitarizmu, na rozdíl od forem způsobeným expanzivním procesem nebo infarktem bývá prvním a nejzávažnějším příznakem hypokortikalismus. Na ten je nutno vždy včas myslet, protože, pokud není léčen, může vést k vitálnímu ohrožení pacienta.

Autoimunitní polyglandulární syndromy představují chronické onemocnění vyžadující léčbu po celý život. 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. Vzhledem k narůstajícímu počtu autoimunitních chorob v populaci se s autoimunitními polyglandulárními syndromy budeme v budoucnu setkávat stále častěji, a to nejen v endokrinologických a diabetologických ordinacích, ale především v ordinacích integrujících oborů, jako je vnitřní lékařství.

Literatura

1. Brunová J, Bruna J. Klinická endokrinologie. Praha: Maxdorf 2009: 334–340.
2. Dvořáková K, Vondra K. Asociované imunoendokrinní onemocnění a genetika. In: Stárka L. Pokroky v endokrinologii. Praha: Maxdorf Jessenius 2007: 240–253.

3. Chrousos GP, Elenko LJ. Interaction of the endocrine and immune systems. 769–798. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. Philadelphia: Elsevier 2005.

4. Maclean NK. Autoimmune polyglandular syndromes. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. Philadelphia: Elsevier 2005: 819–828.

5. Salátová M, Vondra K. Autoimunitní polyglandulární syndrom 2 typu v ordinaci praktického lékaře. Prakt Lék 2007; 87: 169–171.

6. Šterzl I, Vavřejnová V, Matucha P. Extra-tyreoidální autoprotilátky u autoimunitní tyreoiditidy. Vnitř Lék 1996; 42: 733–737.

7. Šterzl I, Hrdá P, Matucha P et al. Polyglandulární aktivace autoimunity jako projev subklinických endokrinopatií. Čas Lék Čes 2007; 3: 256–261.

8. Šterzl I, Hrdá P, Matucha P et al. Autoimunitní tyreoiditida – vybrané etiopatogenetické mechanismy. Vnitř Lék 2006; 52: 891–899.

9. Šterzl I, Hrdá P, Matucha P et al. Polyglandulární aktivace autoimunity jako projev subklinických endokrinopatií. Čas Lék Čes 2007; 146: 256–261.

10. Vondra K. Autoimunitní polyglandulární syndromy. In: Stárka L (ed). Lékařské repetitorium. Endokrinologie. Praha: Triton 2010: 30–33.

11. Vondra K, Vrbíková J, Šterzl I. Tyreoidální autoimunita u dospělých diabetiků 1. typu. Vlastní zkušenosti z 11letého sledování. Vnitř Lék 2006; 52: 864–872.

12. Zamrazil V, Vondra K. Štítná žláza a diabetes. In: Pelikánová T, Bartoš V (eds). Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 2010: 625–639.

prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

www.endo.cz

e-mail: vzamrazil@endo.cz

Doručeno do redakce: 11. 11. 2010

www.vnitrnilekarstvi.cz