

Robert KRYSIAK
Bogusław OKOPIEN
Aleksandra BOŁDYS

Autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe

Autoimmune polyglandular syndromes

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień

Dodatkowe słowa kluczowe:

autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe
etiopatogeneza
objawy kliniczne
diagnostyka
leczenie

Additional key words:

autoimmune polyglandular syndromes
etiopathogenesis
clinical presentation
diagnosis
treatment

Autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe są jednostkami klinicznymi, które charakteryzuje współistnienie co najmniej dwóch specyficznych tkankowo schorzeń o podłożu autoimmunologicznym. W oparciu o obraz kliniczny są one dzielone na cztery różne typy. Typ 1 jest schorzeniem monogenowym spowodowanym przez defekt genu AIRE, zlokalizowanego na chromosomie 21 i charakteryzuje się występowaniem: drożdżycy błon śluzowych i skóry, niedoczynności przytarczyc oraz pierwotnej niewydolności nadnerczy. Typ 2 stanowi skojarzenie niedoczynności kory nadnerczy z autoimmunologiczną chorobą tarczycy lub cukrzycą typu 1. Warunkiem rozpoznania typu 3 powyższego zespołu jest obecność przewlekłej choroby zapalnej tarczycy i innej choroby o podobnym podłożu, za wyjątkiem choroby Addisona. Inne skojarzenia chorób autoimmunologicznych gruczołów wydzielania wewnętrznego są zaliczane do typu 4. Odpowiednia opieka lekarska nad osobami chorującymi na te zespoły wymaga znajomości problemów zdrowotnych, które mogą wynikać z racji ich występowania oraz najskuteczniejszych sposobów wykrywania i leczenia tych możliwych do wyrównania hormonalnego, chociaż niewyleczalnych, schorzeń. Celem naszej pracy było przedstawienie etiologii, symptomatologii klinicznej, diagnostyki i leczenia autoimmunologicznych zespołów wielogruczołowych ze zwróceniem szczególnej uwagi na wyniki badań ostatnich lat.

Wstęp

Autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe (*autoimmune polyglandular syndromes*, *autoimmune polyendocrine syndromes* – APS) są jednostkami klinicznymi, które charakteryzuje występowanie u jednej osoby dwóch lub więcej swoistych narządowo chorób o podłożu autoimmunologicznym [10]. Nazwa jest nieco myląca, ponieważ nie u wszystkich osób zmiany dotyczą wielu gruczołów wydzielania wewnętrznego, a u niektórych z nich procesy autoimmunologiczne mogą obejmować również inne narządy [14]. Cechą charakterystyczną swoistych narządowo chorób autoimmunologicznych jest występowanie w krążeniu specyficznych dla danego narządu przeciwciał oraz obec-

Autoimmune polyglandular syndromes are conditions characterised by the association of two or more organ-specific disorders. On the basis of the clinical picture, they are divided into four different types. Type 1 is a monogenic autoimmune syndrome, which is caused by defect in AIRE gene located on chromosome 21. Its major components include mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease. Type 2 is defined as the combination of autoimmune adrenal insufficiency with autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus. Type 3 is composed of autoimmune thyroid diseases associated with other autoimmune conditions with the exception of Addison's disease. The remaining autoimmune combinations not included in the previous groups belong to type 4. Proper care of individuals with autoimmune polyendocrine syndromes requires knowledge of the problems that may arise, and the best approaches to detect and care for the manifestations of these incurable, but manageable, diseases. The objective of this paper is to review the aetiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of autoimmune polyglandular syndromes with a special emphasis on the most recent literature.

ność w tkankach docelowych nacieku zapalnego złożonego w głównej mierze z limfocytów z pewną domieszką monocytów [9, 11]. Mechanizmem odgrywającym rolę w destrukcji narządów jest cytotoksyczność przenoszona przez limfocyty T lub bezpośrednio działanie przeciwciał, przy czym niekiedy oba te mechanizmy współdziałają ze sobą [11]. Swoiste narządowo choroby autoimmunologiczne rozwijają się u osób predysponowanych do nich genetycznie. U ich podłoża mogą leżeć różne przyczyny: zwiększona wrażliwość osobnicza, uwalnianie antygenów z komórek, zmiany struktury błony komórkowej pod wpływem czynników środowiska oraz istnienie reakcji krzyżowej, wynikającej z podobieństwa antygenów wy-

Adres do korespondencji:
Dr med. Robert Krysiak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii
Klinicznej Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
Tel./Fax: (0-32) 2523902
e-mail: r.krysiak@interia.pl

stępujących w organizmie i antygenów egzogennych [9].

Wysuwana przez niektórych autorów teoria wspólnych antygenów na powierzchni różnych komórek wywodzących się z tej samej warstwy embrionalnej może tłumaczyć tylko niektóre z tych zespołów, np. równoczesne zajęcie przez proces autoimmunologiczny tarczycy i błony śluzowej żołądka (oba narządy są pochodzenia endodermalnego), lecz nie może wyjaśniać występowania typu 2 APS (kora nadnerczy pochodzi z mezodermy, podczas gdy tarczycy i trzustka z endodermy) [10]. Stąd też uważa się obecnie, iż u podłoża tych zespołów leży najprawdopodobniej nie jeden wspólny antygen, ale kilka lub wiele autoantygenów, które są celem reakcji immunologicznej w warunkach niezdolności organizmu do zachowania tolerancji w stosunku do niektórych antygenów endogennych [15].

Warunkiem rozpoznania APS jest immunologiczna natura wszystkich wchodzących w skład tego zespołu chorób [16]. Stwierdzenie na przykład u osoby z obecnymi przeciwciałami przeciw tarczycy i adrenoleukodystrofii, która powodować może zarówno pierwotną niewydolność nadnerczy jak i hipogonadyzm hipergonadotropowy, nie upoważnia do postawienia rozpoznania zespołu APS [16]. Z podobnych względów do APS nie zaliczamy zespołu *Kearns-Sayre*, w którym występują przewlekłe zapalenie tarczycy, niedoczynność przytarczyc, niewydolność nadnerczy, niedobór hormonu wzrostu, hipogonadyzm i cukrzyca oraz zespołu *Wolframa*, w którym można stwierdzić moczówkę prostą i cukrzycę [4].

Istnieją dwie różne klasyfikacje APS. Zwolennicy pierwszej z nich, którą stosujemy w niniejszej pracy, traktują każdą kombinację chorób jako osobny zespół autoimmunologiczny [9]. Natomiast druga grupa autorów [15] dzieli APS na dwie składowe, przy czym do typu 2 zaliczają oni wszystkie inne kombinacje niż stwierdzane w typie 1. Cechą wspólną obu tych podziałów jest wyodrębnienie typu 1 z powodu charakterystycznej prezentacji klinicznej oraz występowania swoistej anomalii genetycznej [4]. Zwolennicy uproszczonego podziału zespołu APS uważają, iż podział tych zespołów na cztery podtypy, pomimo że jest bardziej skomplikowany nie ma żadnego znaczenia rokowniczego [15]. Wadą uproszczonego podziału jest jednak zaliczanie do jednego typu wielu różnych kombinacji chorób [8].

Autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 1

Epidemiologia

Typ 1 autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego (APS1), określane niekiedy nazwą zespołu *Whitakera*, zespołu *Blizzarda* lub zespołu APEDEC (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) [6, 36], jest stwierdzany bardzo rzadko. Jak dotąd opisano bowiem zaledwie około 500 przypadków tej choroby [39]. Największą zachorawalność obserwuje się wśród Finów, mieszkańców Sardynii oraz Żydów irańskich [28]. W Finlandii, która jest krajem o największej liczbie opisanych jak dotąd przypadków, częstość APS1 jest oce-

niana na 1 przypadek na 25 000 osób [6]. W Sardynii częstość powyższej choroby wynosi 1 przypadek na 14 400 osób, natomiast wśród Żydów irańskich 1 chory przypada na 9 000 osób [39]. W zależności od opracowania stosunek kobiet do mężczyzn mieści się pomiędzy 0,8 a 1,5 [6]. Opisano, choć w rzadkich przypadkach, występowanie tego schorzenia u rodzeństwa [43].

Patogeneza

APS1 jest schorzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie [20]. U jego podłoża leży mutacja genu *AIRE* (*Autoimmune Regulator gene*), zlokalizowanego w rejonie q22 chromosomu 21 [45]. Gen ten ma długość 13 kb i zawiera 14 eksonów, które kodują polipeptyd długości 545 aminokwasów [39, 43]. Przyjmuje się, iż ekspresja tego czynnika odgrywa ważne znaczenie w dojrzewaniu limfocytów T w grasicy i uczestniczy w negatywnej selekcji komórek T reagujących z własnym antygenem [31,45]. Powyższy gen aktywuje bowiem koaktywator transkrypcyjny, odpowiedzialny za prezentację autoantygenów w grasicy i wytworzenia zjawiska tolerancji w stosunku do własnych antygenów organizmu [31,48]. W przeciwieństwie do APS1 nie stwierdzono obecności mutacji tego genu u osób chorych na izolowaną postać przewlekłej niewydolności nadnerczy [4,43]. Natomiast mutację powyższego genu spotyka się w bardzo rzadkiej chorobie niedoborów odpornościowych, tzw. zespole *Omenna* [4,31].

Chociaż u podłoża zespołu APS1 leży występowanie co najmniej 46 różnych mutacji genu *AIRE*, najczęściej stwierdza się występowanie jednej z czterech mutacji [28, 45]. Mutacja nonsensowna w kodonie 257 (R257X) jest obecna u ponad 90% osób w tym zespole w Finlandii, mutacja nonsensowna w kodonie 139 (R139X) występuje u powyżej 90% osób chorych na APS1 w Sardynii, natomiast mutacja nonsensowna w kodonie 85 (Y85C) jest stwierdzana u ogromnej większości dotkniętych APS1 Żydów irańskich [28,34]. Czwartą anomalią genetyczną jest delecja 13 par zasad (oznaczana 1085-1097del lub 964del13), opisywana najczęściej wśród Brytyjczyków oraz wśród Amerykanów pochodzenia europejskiego [34,45].

Istnieją dowody, iż specyficzne allele układu HLA klasy II, choć nie odpowiadają za powstanie samego schorzenia, determinują prawdopodobieństwo zajęcia pewnych narządów wewnętrznych. Na przykład obecność allelu DQB1*0602 zmniejsza, natomiast występowanie antygeny DR3 zwiększa u pacjentów z APS1 ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 [4].

Objawy kliniczne

W większości przypadków schorzenie zaczyna się w dzieciństwie [33]. Głównymi komponentami APS1 są przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych, niedoczynność przytarczyc oraz autoimmunologiczna niewydolność nadnerczy [1,6]. Warunkiem postawienia rozpoznania tego schorzenia jest obecność co najmniej dwóch z trzech głównych objawów tej choroby [14]. Występowanie pełnej triady objawów nie jest częste, gdyż ocenia się je na jedną trzecią

wszystkich przypadków APS1 [9]. Pomimo iż APS1 jest zespołem monogenicznym zwraca uwagę heterogenna manifestacja kliniczna tej choroby, zaś czynniki przyczyniające się do tak złożonego obrazu tego zespołu nie zostały jak dotąd poznane [39]. Najczęściej pierwsza manifestacja kliniczna tego zespołu ma miejsce w dzieciństwie, zaś trzy najważniejsze objawy rozwijają się przeważnie w ciągu pierwszych 20 lat życia [6, 43]. Im wcześniej ujawniają się pierwsze objawy choroby, tym bardziej prawdopodobne jest zajęcie wielu narządów, natomiast im później dochodzi do ich wystąpienia tym liczba zajętych narządów jest mniejsza, zaś przebieg bardziej łagodny [6]. Jako pierwszy objaw APS1 rozwija się najczęściej przewlekła grzybica śluzówkowo-skórna, która ujawnia się zwykle około 5 roku życia, następnie (średnio w 8 roku życia) pojawia się niedoczynność przytarczyc, zaś najpóźniej, gdyż około 12 roku życia, choroba Addisona [34]. Niekiedy jednak odstęp czasu pomiędzy jedną z chorób a kolejnymi jest bardzo długi i w skrajnych przypadkach może być mierzony nawet w dziesiątkach lat [4]. Ponadto kolejność pojawiania się objawów składowych typu APS1 nie zawsze jest taka jak podano powyżej [36].

Kandydoza zaczyna się zwykle wkrótce po urodzeniu i objawia się najczęściej występowaniem zmian pleśniawkowych na języku, błonach śluzowych, w przełyku i na paznokciach [39]. Występuje ona rzadko u Żydów irańskich i bardzo często we Włoszech i Europie północnej [9]. Drożdżycą ma zawsze charakter powierzchniowy i nigdy nie towarzyszą jej cechy grzybicy układu wewnętrznej [4]. Choć przyczyna tego zjawiska pozostaje nieznana, niektórzy autorzy uważają, iż u jego podłoża leży selektywny defekt limfocytów T reagujących z *Candida albicans*, przy zachowanej prawidłowej odpowiedzi B-komórkowej, chroniącej przed uogólnieniem powyższej infekcji [9,33]. Wykładnikiem defektu odpowiedzi komórkowej jest stwierdzana u większości chorych anergia na antygeny *Candida albicans* i na tuberkulinę [36]. Długotrwałe utrzymująca się kandydoza zwiększa ryzyko nowotworów płaskonabłonkowych jamy ustnej, języka i przełyku oraz gruczolakoraka żołądka [34].

Niedoczynność przytarczyc może stanowić jedyną endokrynopatię w APS1 – taka prezentacja kliniczna tego zespołu występuje u większości Żydów irańskich i u około 20% Finów [39]. Występowanie pozornie idiopatycznej niedoczynności przytarczyc powinno w związku z tym zawsze budzić podejrzenie zespołu APS1 [35]. W każdym przypadku przewlekłej niedoczynności przytarczyc wykluczyć należy obecność innych schorzeń, w których może być ona stwierdzana, takich jak: zespół *Di George'a*, zespół *Kenneya-Caffey'a* oraz zespół *Barakata* [9]. Podobnie jak w sporadycznych postaciach choroby, u osób z APS1 typową prezentacją kliniczną niedoczynności przytarczyc jest tężyczka [33]. Mogą występować również zwapnienia jąder podstawy mózgu (zespół *Fahra*), zaćma, zapalenie spojówek oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [33]. Hipoplazja szkliwa dotyczy wyłącznie zębów stałych i jest stwierdzana u większości lecz nie u wszystkich chorych [37]. Drugą cha-

rakterystyczną cechą dotyczącą paznokci (poza grzybicę) jest obecność w nich drobnych zagłębień (*pitted nails*), które nie mają związku z kandydozą paznokci [37]. Ciekawym odkryciem było stwierdzenie u co trzeciej osoby wyraźnej zaznaczonych zwapnień zlokalizowanych w błonie błębenkowej [33,36]. Niedoczynność przytarczyc charakteryzuje się hipokalcemią [43]. Pojawienie się u osoby z niedoczynnością przytarczyc hiperkalcemii wymaga starannej oceny chorego, gdyż objaw ten może być pierwszą manifestacją kliniczną rozwijającej się niewydolności nadnerczy [4,32].

Częstość choroby *Addisona* u osób z APS1 szacuje się na 60-70% [21]. Najwcześniejszym obrazem dysfunkcji kory nadnerczy jest zwiększenie aktywności reninowej osocza, któremu towarzyszy prawidłowy lub niski poziom aldosteronu [8]. Przemawia to za tym, iż warstwa kłębkowata jest najwcześniej dotkniętą chorobą częścią kory nadnerczy [11]. Może to wynikać albo ze szczególnej predyspozycji tej warstwy do procesów z autoagresji bądź być konsekwencją miejscowego działania glukokortykoidów w warstwie pasmowatej, chroniących ją od uszkodzenia przez proces autoimmunologiczny [11]. Sama obecność przeciwciał nie zawsze oznacza, iż postęp zmian destrukcyjnych w nadnerczach doprowadzi do ich niewydolności, jednak stwierdzenie wzrostu aktywności reninowej dowodzi postępującej progresji do klinicznie jawnej niedoczynności nadnerczy [8]. W bardziej zaawansowanych przypadkach uszkodzenia nadnerczy zwraca uwagę brak reakcji lub niedostateczna reakcja kortyzolu na podanie ACTH [38].

Do innych manifestacji układowych zespołu APS1 zalicza się: przedwczesne wygasanie czynności jajników, pierwotną niewydolność jąder, cukrzycę typu 1, limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej, niedokrwiłość *Addisona-Biermera*, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, łysienie plackowate czy bielactwo nabyte [20,34]. Powyższe schorzenia mogą ujawniać się w różnym wieku, zwykle późniejszym niż główne składowe APS1 (nawet w piątej dekadzie życia) [35]. Częstość przedwczesnego wygasania czynności jajników, jest oceniana na 39% kobiet w wieku 15 lat i 72% kobiet w wieku 40 lat [17]. U kobiet w młodszym wieku wykładnikiem współistniejącego hipogonadyzmu o podłożu autoimmunologicznym jest pierwotny lub wtórny brak miesiączki lub skape miesiączkowanie [23]. W porównaniu z innymi endokrynopatiami niedoczynność tarczycy nie jest częsta (około 5%), natomiast nadczynność tarczycy występuje bardzo rzadko [35]. Zespół złego wchłaniania obserwowany u 25-30% osób może być wynikiem niewydolności trzustki, zaniku kosmków jelitowych wskutek rozwoju choroby trzewnej, infekcji *Candida albicans*, lambliozy oraz nadmiernego wzrostu bakterii w jelitach [18,34]. U niektórych chorych z APS1 dochodzi do biegunki i/lub zaparć spowodowanych najprawdopodobniej destrukcją komórek enterochromafinowych w antrum i komórek podobnych do komórek enterochromafinowych (*enterochromaffin-like*) w dnie żołądka, związanych z reakcją autoimmunologiczną przeciwko odpowiednio hydroksylazie tryptofanu i de-

karboksylazie histydyny [18, 39].

Do innych stwierdzanych w APS1 objawów należą: objawy oczne najczęściej keratopatia, rzadziej zapalenie źrenicy lub tęczówki oraz atrofia nerwu wzrokowego, zanik śledziony i zdaniem niektórych autorów kamica pęcherzyka żółciowego [33,36].

Rozpoznanie

Osoby w wieku poniżej 30 lat mające: przewlekłe lub nawracające zmiany drożdżakowe skóry lub błon śluzowych, niedoczynność przytarczyc, niewydolność nadnerczy, przewlekłe schorzenie przewodu pokarmowego charakteryzujące się biegunką, zaparciem lub stolcami tłuszczowymi, łysienie plackowate, bielactwo nabyte, przewlekłe zapalenie wątroby na tle autoimmunologicznym oraz zapalenie spojówek i rogówki powinny być poddane ocenie pod kątem obecności dysplazji ektodermalnej i w przypadku dodatniego wyniku tego badania należy rozważyć wykonanie u nich badań genetycznych w kierunku mutacji genu *AIRE* [36,37]. W przypadku obecności więcej niż jednego z powyższych objawów, osoby takie powinny być okresowo oceniane pod kątem obecności pozostałych schorzeń wchodzących w skład APS1 [4]. Stałego nadzoru wymaga również rodzeństwo osób dotkniętych APS1, szczególnie wtedy, kiedy pojawi się chociaż jeden z podanych powyżej objawów [43]. Istnieją bowiem udokumentowane przypadki niewyjaśnionej śmierci rodzeństwa osób z rozpoznaniem APS1, wynikające najprawdopodobniej z wystąpienia u nich przełomu nadnerczowego lub innej składowej niezdiagnozowanego za życia zespołu APS1 [35]. Ponieważ przyczyną APS1 jest występowanie wielu różnych mutacji genu *AIRE*, dlatego czułość określonej metody analizy tych mutacji zależy od ilości ocenianych przez nią mutacji oraz częstości tych mutacji w populacji [4,33].

Przeciwciała przeciwko przytarczycom, stwierdzone w 11-38% osób z niedoczynnością tych gruczołów, wykazują zdolność wiązania z antygenem mitochondrialnym przytarczyc [9]. W nielicznych przypadkach niedoczynności przytarczyc u osób z zespołem APS1 obserwowano występowanie ponadto przeciwciał przeciwko receptorowi wrażliwemu na wapń [9,35].

W przeciwieństwie do izolowanej choroby *Addisona* u osób z APS poza typowymi przeciwciałami przeciwko 21-hydroksylazie często stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko 17-hydroksylazie (40-50%) oraz enzymowi skracającemu długość łańcuchu cholesterolu (P450scc) (50-70%) [26,38]. Częstość występowania dwóch ostatnich przeciwciał jest większa w przypadku APS1 niż w innych postaciach APS [17]. Osoby z ich obecnością charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności gonad [17,47].

Osoby z ustalonym rozpoznaniem APS1 wymagają stałego monitorowania [15]. Dzięki temu można zapobiec powikłaniom związanym z opóźnieniem rozpoznania schorzeń autoimmunologicznych (np. choroby *Addisona* i niedoczynności przytarczyc), które – jak wspomniano – niejednokrotnie rozwijają się po dłuższym okresie czasu [14,38]. Ponadto trzeba pamiętać o zwiększonym ry-

zyku rozwoju zmian nowotworowych jamy ustnej w przypadku nieleczenia lub niewłaściwego leczenia kandydozy oraz o infekcjach spowodowanych brakiem śledziony [33].

Uważa się, że u wszystkich osób z kandydozą śluzówkowo-skórną oraz niedoczynnością przytarczyc należy raz do roku wykonywać test z małą (1 mg) lub dużą (250 mg) dawką ACTH oraz w miarę możliwości ocenić stężenie ACTH [34]. Uzasadnione jest również w tym czasie oznaczenie wyjściowej wartości aktywności reninowej osocza [32,34]. Nieprawidłowe wyniki tych testów przemawiają za dołączeniem się objawów niewydolności nadnerczy. W miarę możliwości zaleca się ponadto okresowe wizyty lekarskie (co 3-4 miesiące) z oceną ciśnienia tętniczego i stężenia elektrolitów we krwi [35]. Lekarze i pacjenci powinni być wyczuleni na objawy niewydolności nadnerczy, ponieważ w rzadkich przypadkach opisywano bardzo szybką progresję tej choroby [34].

Natomiast badanie w kierunku niedoczynności przytarczyc powinny obejmować ocenę kalcemii, fosfatemii, ewentualnie wydalanie z moczem wapnia i fosforanów, zaś w przypadkach budzących podejrzenie niedoczynności przytarczyc oznaczenie poziomu parathormonu w surowicy [8,32].

W niektórych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem osób z APS przeprowadza się genetyczne badania przesiewowe w kierunku mutacji genu *AIRE1* u wszystkich osób z izolowaną niedoczynnością nadnerczy lub przytarczyc o nieustalonym podłożu – stwierdzenie takiej mutacji przemawia za obecnością APS1 i nakazuje intensywniejszy nadzór takich pacjentów [35].

Leczenie

Z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów jamy ustnej należy starannie leczyć kandydozę za pomocą flukonazolu, itrakonazolu a nawet amfoterycyny B [4]. Unikać natomiast należy stosowania ketokonazolu z uwagi na wykazywanie przez niego hamującego wpływu na steroidogenezę nadnerczową [33]. Leczenie niedoczynności przytarczyc i kory nadnerczy nie odbiega od stosowanego w izolowanych postaciach tych chorób. W przypadku niedoczynności przytarczyc, obok soli wapnia wskazane jest stosowanie pochodnych witaminy D nie wymagających w organizmie hydroksylacji w pozycji 1 (kalcitriol, alfacalcydol, dihydrotachysterol), z uwagi na hamujący wpływ niedoboru parathormonu na hydroksylazę nerkową [9]. Należy pamiętać, iż w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na hormony kory nadnerczy (uraz fizyczny, infekcja, zabieg operacyjny, ciąża) podawanie glukokortykoidów jest wymagane nawet w przypadku utajonej postaci choroby *Addisona* [8,38].

U osób z brakiem śledziony należy zapobiegać infekcjom [4]. Wskazane jest również leczenie zapalenia rogówki i spojówek (sterydy miejscowo, witamina A) z uwagi na ryzyko pogorszenia ostrości wzroku [4].

Autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 2

Epidemiologia

Typ 2 autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego (APS2) charakteryzuje się skojarzonym występowaniem choroby Addisona o podłożu autoimmunologicznym z autoimmunologiczną chorobą tarczycy i/lub cukrzycą typu 1 [24]. Niewydolność nadnerczy lub obecność przeciwciał przeciwko korze nadnerczy współistniejące z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy określane są nazwą zespołu *Schmidta* [1,5]. Natomiast skojarzone występowanie niewydolności nadnerczy (lub obecność przeciwciał przeciwko nadnerczom), autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i cukrzycy typu 1 stanowi zespół *Carpentera* [44]. W zestawieniu *Betterle* i wsp. [10] 88% pacjentów z APS2 występowały dwa schorzenia, natomiast częstość zespołu *Carpentera* nie przekraczała 12%. Najczęstszą ze stwierdzanych kombinacji było skojarzone występowanie choroby Addisona i choroby Hashimoto, natomiast najrzadziej obserwowano chorobę Addisona przebiegającą łącznie z chorobą Gravesa oraz cukrzycą typu 1 [10]. Łączne występowanie cukrzycy typu 1, choroby Gravesa i niewydolności nadnerczy obserwowano szczególnie często w grupie osób z guzami grasicy [4].

Brakuje jednolitych danych epidemiologicznych dotyczących częstości APS2. Wiadomo jednak, iż schorzenie to jest powszechniejsze niż dawniej sądzono [16]. Zdaniem jednych autorów jego częstość wynosi 1,4-4,5 przypadki na 100 000 osób [10], podczas inni autorzy oceniają ją na 4-5 przypadków/100 000 osób [16]. APS2 występuje więc znacznie częściej niż APS1. Co więcej, najnowsze badania dowodzą, że podawane powyżej wartości są prawdopodobnie nadal niedoszacowane, jeśli uwzględnimy przypadki przebiegające w sposób subkliniczny [44]. Nie wiadomo czy zwiększona rozpoznawalność wynika ze wzrostu zachorowań czy też jest konsekwencją poprawy wykrywalności [16]. Zespół występuje co najmniej trzykrotnie częściej u kobiet niż mężczyzn [44]. Niekiedy obserwuje się jego występowanie w kilku pokoleniach tej samej rodziny [20].

Choć APS2 ujawniać się może w różnych grupach wiekowych, jego początek przypada najczęściej na trzecią lub czwartą dekadę życia, czym różni się zasadniczo od pojawiającego się w dzieciństwie APS1 [32].

Patogeneza

Podobnie jak APS1 również APS2 wykazuje tendencję do występowania rodzinnego, przy czym w przeciwieństwie do typu 1 jest schorzeniem poligenowym [42]. Prawie połowa osób z tą postacią APS ma krewnych ze schorzeniami autoimmunologicznymi [24]. Tak jak w przypadku innych chorób o podobnym mechanizmie, wykazano znamienne kojarzenie się APS2 z występowaniem niektórych antygenów zgodności tkanekowej (*human leukocyte antigens* – HLA) [42]. Z obecnością tego zespołu kojarzy się występowanie przede wszystkim antygenów DR3 (DQB*0201) oraz DR4 (DQB1*0302) [8,21]. Choroba Addisona rozwija się czę-

ściej u osób z genotypem DR3/4 oraz DQ2/DQ8 (jest on obecny u 30% osób z chorobą Addisona i 2,4% osób w populacji ogólnej) [21]. Co ciekawe, taki związek nie był obserwowany w przypadku choroby Addisona wchodzącej w skład zespołu APS1 [8]. Zdaniem *Marzottiego* i *Falorniego* [26] zwiększone ryzyko autoimmunologicznej postaci choroby Addisona (w tym skojarzonej z innymi składowymi APS2) dotyczy również osób z obecnością haplotypów DR3/DR2 i DR4/DQ8 [26].

Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż do ujawnienia się choroby może doprowadzać złożona interakcja pomiędzy genami nie związanymi z układem HLA oraz czynnikami środowiskowymi [24]. W części przypadków wykazano istnienie związku pomiędzy występowaniem APS2 i polimorfizmem genu MICA (*MHC class I chain-related A gene*) [42]. Allel MICA 5.1, który występuje z częstością 1/3 w zdrowej populacji, może być wykryty nawet u 80% osób z niewydolnością nadnerczy o podłożu autoimmunologicznym [26]. Innym postulowanym polimorfizmem, który doprowadzać może do APS2 jest polimorfizm genu CTLA-4, którego produkt białkowy jest ważnym negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T [8].

Objawy kliniczne

APS2 charakteryzuje się nie tylko częstszym występowaniem, ale również bardziej zmienną manifestacją kliniczną w porównaniu z APS1 [15]. Należy pamiętać, iż APS2, choć często ma przebieg stosunkowo łagodny, jednak jeśli pozostaje nierozpoznany i nieleczony może stanowić zagrożenie dla życia [7,32]. Objawy APS2 rozwijają się najczęściej w pewnej kolejności: cukrzyca poprzedza zwykle niewydolność nadnerczy, zaś autoimmunologiczna choroba tarczycy ujawnia się przed, równolegle lub – co ma miejsce najczęściej – po wystąpieniu choroby Addisona [8].

W prawie połowie przypadków wyjściową manifestacją APS stanowi niewydolność nadnerczy [44]. W ostatnich latach autoimmunologiczna destrukcja kory nadnerczy stała się najczęstszą przyczyną pierwotnej niewydolności tego narządu z częstością ocenianą na 68-94% wszystkich przypadków choroby Addisona, przy czym u 50-60% osób z niedoczynnością kory nadnerczy o takim podłożu, stwierdza się subkliniczne lub kliniczne cechy co najmniej jednej współistniejącej choroby autoimmunologicznej gruczołu wydzielania wewnętrznego i w większości takich przypadków skojarzenie to odpowiada kryteriom rozpoznania APS2 [26]. W łagodniejszych przypadkach jedynym objawem choroby może być niewielkie osłabienie i zmęczenie, jednak nie zauważone może doprowadzać do stanu uogólnionego osłabienia, braku łaknienia, utraty masy ciała, dolegliwości brzusznych (nudności, wymioty, biegunka) w istotny sposób ograniczających aktywność życiową chorych [24,29]. Zwraca uwagę ciemne zabarwienie skóry, szczególnie zaznaczone w miejscach fizjologicznych przebarwień oraz w fałdach skóry, jak również obecność przebarwień w śluzówce jamy ustnej [29]. Hipotonia, hipoglikemia oraz hiponatremia stanowią najczęściej objawy późne [24,38].

Autoimmunologiczna choroba tarczycy jest stwierdzana u około 80-90% kobiet z APS2 [44]. Powyższe pojęcie obejmuje chorobę Hashimoto (zarówno postać z wolem jak i postać zanikową) oraz chorobę Gravesa [41,44]. Należy podkreślić, iż wzrost stężenia TSH nie zawsze dowodzi niedoczynności tarczycy. U niektórych pacjentów z APS2 (oraz bardzo rzadko w APS1) odwracalny wzrost stężenia TSH, nie związany z obecnością przeciwciał przeciw tarczycy, wynika bowiem z utraty hamującego wpływu glukokortykoidów na wydzielanie tego hormonu [7,10].

Tzw. „mniejsze” choroby autoimmunologiczne (*„minor autoimmune diseases”*) występują rzadziej niż w typie 1 [10]. Przedwczesna niedomoga jajników jest opisywana u około 10% kobiet z tym zespołem w wieku do 40 lat; stąd wystąpienie u młodej kobiety braku miesiączkowania bez uchwytnej przyczyny może wskazywać na APS2 jako przyczynę tych zaburzeń [16]. W kazuistycznych przypadkach w skład zespołu APS2 wchodziła niedoczynność przytarczyc, u podstawy której leżała obecność przeciwciał hamujących funkcję tego gruczołu, nie zaś autodestrukcją tego gruczołu [4]. Jeśli u chorych z APS2 stwierdza się hipokalcemię to wynika ona raczej z choroby trzewnej niż niedoczynności przytarczyc [4].

Niekiedy stwierdza się istnienie objawów bielactwa nabytego [24]. Pomimo, iż odsetek pacjentów z tym schorzeniem jest większy w APS1, jednak biorąc pod uwagę znacznie większą częstość występowania APS2, przeważająca większość pacjentów z bielactwem nabytym i zmianami w gruczołach wydzielania wewnętrznego na tle autoimmunologicznym choruje na APS2 [44]. W przeciwieństwie APS1 w APS2 ani bielactwo nabyte ani łysienie plackowate nie są związane z obecnością specyficznych autoantyciał [10]. Zespół APS2 może kojarzyć się również z innymi schorzeniami nieendokrynologicznymi, takimi jak: choroba trzewna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, pierwotna marskość żółciowa, sarkoidoza, achalazja przełyku, zapalenie mięśniowe (*myositis*) i neuropatia [41,44].

W ostatnich latach istnieje coraz większa tendencja do rozpoznawania niekompletnej postaci APS2, jako wczesnego stadium tego zespołu. Warunkiem rozpoznania tej postaci jest występowanie klinicznie jawnej dysfunkcji jednego gruczołu wydzielania wewnętrznego (niedoczynność nadnerczy, cukrzyca typu 1, autoimmunologiczna choroba tarczycy) wraz z występowaniem przeciwciał w stosunku do co najmniej jednego z pozostałych narządów. Przykładem tego jest współistnienie choroby Addisona z przeciwciałami przeciw antygenom wysp trzustkowych i/lub przeciw peroksydazie lub współistnienie cukrzycy typu 1 i/lub autoimmunologicznej choroby tarczycy z przeciwciałami przeciw 21-hydroksylazie lub przeciwko korze nadnerczy [9]. Wydaje się, iż niekompletna postać APS2 występuje wielokrotnie częściej od postaci kompletnej – w zestawieniu *Betterle* i wsp. [10] jest ona oceniana nawet na 150 przypadków na 100 000 osób. Powyżsi autorzy dzielą niekompletną postać APS2 dodatkowo na: postać potencjalną (*potential APS2*) (dodatnie

przeciwciała + ujemny wynik prób czynnościowych) oraz postać subkliniczną (*subclinical* APS2) (dodatnie przeciwciała + cechy subklinicznej niedoczynności hormonalnej, przy braku objawów klinicznych) z uwagi na różne w każdym z tych przypadków ryzyko wystąpienia kompletnej postaci APS2 [9].

Rozpoznanie

W celu uniknięcia potencjalnej chorobowości i śmiertelności związanej z APS2, wszystkie osoby z podejrzeniem występowania powyższego zespołu powinny być poddane diagnostyce w kierunku jego obecności [5]. Rozpoznanie APS2 opiera się na ocenie klinicznej oraz odchyleniach stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych [32, 41]. Warunkiem rozpoznania jest stwierdzenie cech *adrenaliitis* (choroba *Addisona* lub obecność przeciwciał przeciwko korze nadnerczy) oraz *insulitis* (klinicznie jawna cukrzyca typu 1 lub obecność markerów autoimmunologicznego uszkodzenia aparatu wyspowego) i/lub autoimmunologicznej choroby tarczycy (klinicznie jawna choroba tarczycy lub obecność przeciwciał przeciw tarczycowym i/lub przeciwko receptorowi dla TSH) [44].

Immunologiczna ocena pacjenta w kierunku APS2 obejmować powinna diagnostykę w kierunku obecności procesu autoimmunologicznego w: nadnerczach, tarczycy, wyspach trzustkowych oraz w miarę możliwości w kierunku autoimmunologicznej dysfunkcji gonad oraz celiakii [10,32].

Zakres badań hormonalnych w kierunku niedoczynności nadnerczy jest podobny jak w APS1. W ocenie funkcji nadnerczy istotne znaczenie przypada zbadaniu przeciwciał przeciwko korze nadnerczy (ACA) lub przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie, przy czym obecność tych drugich przeciwciał wykazuje większą czułość. Przeciwciała ACA są skierowane przeciwko wszystkim trzem warstwom kory nadnerczy i reagują z jednym lub więcej antygenami cytoplazmatycznymi [16,32]. Ich obecność oznacza się techniką immunofluorescencyjną, której wadą jest: duża subiektywność, zależność od doświadczenia badającego oraz powtarzalność zależna od jakości odczynników [16,32]. Wad tych pozbawiona jest ocena głównego antygeny nadnerczowego, 21-hydroksylazy, wykrywanego przeważnie metodą radioimmunologiczną [20]. Obecność przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie nie tylko umożliwia wykrycie subklinicznych postaci choroby *Addisona*, ale również ma ważną rolę predykcyjną – wysokie miano tych przeciwciał przemawia za dużym ryzykiem wystąpienia objawowej postaci choroby *Addisona* [38,39]. U osób z swoistymi narządowo chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak: choroba *Hashimoto*, choroba *Gravesa*, cukrzyca typu 1 i przedwczesne wygasanie czynności jajników częstota występowania ACA ocenia się na 0,2-13% zaś przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie na 0,5-5% przypadków [26]. Choć występowanie tych ostatnich przeciwciał jest uważane za czuły wykładnik objęcia procesem autoimmunologicznym nadnerczy, jednak należy pamiętać, iż mogą być one obecne u 0,5-0,6% zdrowych osób [16]. Miano przeciwciał przeciw nadnerczom spada z czasem

jako wynik stopniowego znikania antygenów nadnerczowych, spowodowanego autodestrukcją nadnerczy [26]. Powoduje to, iż wykrywalność autoimmunologicznej postaci choroby *Addisona* jest mniejsza u osób z dłuższą trwającą chorobą [16]. Spadek ten jest bardziej wyrażony w przypadku ACA niż przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie [16]. ACA są stwierdzane w ponad 90% przypadków świeżo rozpoznanej choroby *Addisona*, w poniżej 80% po dwóch latach i w niecałych 10% po 15 latach od rozpoznania choroby [26]. Przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie występują u praktycznie wszystkich chorych z chorobą *Addisona* trwającą poniżej 15 lat, zaś w przypadku dłuższego utrzymywania się choroby odsetek ten spada do 60% [26].

W przeciwieństwie do przeciwciał przeciw 21-hydroksylazie, obecność przeciwciał przeciwko 17-hydroksylazie lub przeciwko enzymowi skracającemu łańcuch boczny (P450_{sc}) przemawiać może za obecnością procesu zapalnego również w gonadach [47]. Występowanie u osoby z APS2 obu tych przeciwciał oraz stwierdzanych w immunofluorescencji pośredniej przeciwciał przeciwko komórkom steroidowym (*steroid cell-antibodies*: StCA) wykazuje dużego stopnia korelację z pierwotną niedomogą gonad, której konsekwencją jest przedwczesne wygasanie czynności jajników [23, 47].

Diagnostyka dysfunkcji tarczycy powinna obejmować ocenę przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (ewentualnie przeciwmikrosomalnych), przeciwko tyreoglobulinie i przeciwko receptorowi dla TSH oraz ocenę funkcji hormonalnej tego gruczołu (stężenie TSH, fT4 i fT3) [32,48].

Rozpoznanie pełnoobjawowej cukrzycy typu 1 nie sprawia problemów. Niekiedy objawem poprzedzającym początek jawnej cukrzycy jest utrata pierwszej fazy wydzielania insuliny w dożylnym teście tolerancji glukozy [15]. Zmniejszająca się zdolność wydzielania peptydu C odzwierciedla postępującą destrukcję komórek β [15]. Najwcześniejszym dowodem destrukcji wysp trzustkowych jest obecność przeciwciał: przeciwko białkowej fosfatazie tyrozyny (IA-2), przeciw endogennej insulinie (IAA), przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD) oraz cytoplazmatycznym przeciwciał przeciw wyspowym (ICA) [10,32].

Obecność niedoczynności nadnerczy o podłożu autoimmunologicznym wykazuje związek ze zwiększonym ryzykiem równoczesnego występowania lub późniejszego rozwoju innych schorzeń o podobnym tle [14]. Ponieważ u osoby wykazującej cechy choroby *Addisona*, prawdopodobieństwo występowania autoimmunologicznej choroby tarczycy wynosi 2/3, zaś cukrzycy typu 1 około 20%, dlatego wszyscy pacjenci z rozpoznaniem niewydolnością nadnerczy (po wykluczeniu innego tła niż autoimmunologiczne) powinny być poddane diagnostyce w kierunku występowania obu tych schorzeń [44].

W przypadku dużo powszechniejszej jednostki klinicznej, jaką są autoimmunologiczne choroby tarczycy, prawdopodobieństwo rozwoju chorób innych narządów o podobnym tle jest wielokrotnie mniejsze [15]. W dużym badaniu obejmującym grupę 4353 osób z autoimmunologiczną chorobą tarczy-

cy (bez podziału na chorobę *Hashimoto* i chorobę *Gravesa*) obecność przeciwciał przeciwko korze nadnerczy oraz przeciwko komórkom steroidowym stwierdzono odpowiednio u 1,0% oraz u 0,1% osób [48]. Rzadkość występowania tych przeciwciał jak również fakt, iż w większości przypadków inne choroby autoimmunologiczne ujawniają się wcześniej niż choroba *Hashimoto* przemawiają przeciwko rutynowej ocenie w kierunku APS2 pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, chyba iż obraz kliniczny pacjenta uzasadnia takie postępowanie [44].

Schorzenia o pośredniej częstotliwości występowania, takie jak cukrzyca typu 1 i celiakia są stosunkowo często związane z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym [15]. Ocenia się, iż 1,6-2,3% pacjentów z cukrzycą typu 1 ma przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie nadnerczowej [21]. Osoby te należą do grupy zwiększonego ryzyka choroby *Addisona*, która rozwija się w około 0,5-1% tych osób (średnio u co trzeciej osoby z obecnymi przeciwciałami) [21]. Wystąpienie tego schorzenia może u osoby z cukrzycą dotychczas leczoną insulinią ujawniać się zmniejszeniem zapotrzebowania na ten hormon [10]. Dlatego w przypadku nie znajdujących uzasadnienia obniżenia glikemii u chorego na cukrzycę typu 1 przed redukcją dawki insuliny wskazane jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku niewydolności nadnerczy [5,10].

Eisenbarth i wsp. [15] uważają, że u wszystkich osób z chorobą *Addisona* lub izolowaną cukrzycą typu 1 oraz u pacjentów z APS2 wskazana jest regularna ocena w kierunku rozwoju niedoczynności tarczycy. Obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej zwykle poprzedza klinicznie jawną niedoczynność tego gruczołu [14, 15]. U pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem TSH i nieobecnością przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej ocena funkcji tarczycy jest zalecana w odstępach 5-letnich, natomiast w przypadku występowania tych przeciwciał powinna być dokonywana raz do roku [15].

W diagnostyce zespołu APS2 pewne znaczenie przypada badaniom obrazowym. W tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym nadnerczy wielkość tych gruczołów jest prawidłowa lub są one małe wskutek postępującego zaniku, przy czym obraz nadnerczy nie wykazuje różnic w zależności od tego czy choroba *Addisona* ma charakter izolowany czy też wchodzi w skład APS [8]. Badanie USG tarczycy wykazuje, zarówno w chorobie *Gravesa* jak i chorobie *Hashimoto*, obecność rozlanych lub wielogniskowych zmian, najczęściej o obniżonej echogeniczności [10]. Natomiast badania obrazowe trzustki nie znajdują wykorzystania z uwagi na brak możliwości oceny obecności oraz ewentualnego nasilenia procesu autoimmunologicznego w tym narządzie [10].

Leczenie

Leczenie zespołu APS2 polega na terapii wszystkich składowych tego zespołu. W niewydolności nadnerczy zastosowanie znajduje hydrokortyzon podawany doustnie

w dawce dobowej najczęściej 15-20 mg [7]. W celu zminimalizowania ryzyka osteoporozy i nadmiernego przyrostu masy ciała należy dążyć do stosowania jak najmniejszych dawek tego leku [5,29]. Zwykle wymagane jest również zastosowanie fluoro-hydrokortyzonu (Cortineff) w dawce 0,1 mg [24]. U niektórych chorych steroidoterapia może obniżać a nawet normalizować stężenie TSH – dotyczy to osób, u których wyjściowy wzrost TSH wynika ze współistniejącej niewydolności nadnerczy [15].

W przypadku wystąpienia przełomu nadnerczowego należy dążyć do normalizacji ciśnienia tętniczego oraz zaburzeń gospodarki elektrolitowej [22]. W tym celu podaje się zwykle płyny (sól fizjologiczna z 5% glukoza) oraz hydrokortyzon dożylnie najczęściej w dawce 100 mg, którą powtarza się przeważnie w odstępach sześciogodzinnych [24]. W kolejnych dniach redukuje się stopniowo dawki tego leku i przechodzi na podawanie doustne [22].

Wskazaniem do leczenia tyroksyną są: klinicznie jawna niedoczynność tarczycy, występowanie objawów klinicznych charakterystycznych dla niedoczynności tarczycy (nawet w przypadku laboratoryjnych wykładników eutyreozy), subkliniczna niedoczynność tarczycy z poziomem TSH powyżej 5 mIU/l oraz zwiększone ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy (wysokie miano przeciwciał przeciw-tarczycowych, wiek powyżej 45 r.ż. oraz płeć męska) [7,32]. Zastosowanie hormonów tarczycy u osoby ze współistniejącą lecz nierozpoznaną niewydolnością nadnerczy może ją nasilić, a nawet doprowadzić do wystąpienia przełomu nadnerczowego, gdyż tyroksyna zwiększa metabolizm glukokortykoidów w wątrobie [8, 32]. Dlatego przed rozpoczęciem terapii tyroksyną uzasadnione wydaje się zbadanie pacjenta w kierunku obecności niewydolności nadnerczy [10]. W przypadku jej występowania terapię należy zacząć od glukokortykoidów i dopiero później włączyć tyroksynę [14].

Leczenie cukrzycy polega na stosowaniu insulinoterapii w dawkach zapewniających wyrównanie metaboliczne [32].

Autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 3

W typie 3 autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego (APS3) autoimmunologiczna choroba tarczycy współistnieje z innym schorzeniem o podobnym podłożu, najczęściej cukrzycą typu 1, przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka, bielactwem nabytym, łysieniem czy nużliwością mięśni [1,8].

Betterle i wsp. [9] proponują podział APS3 na cztery podgrupy. Do podtypu 3A zaliczają oni przypadki, w których autoimmunologiczna choroba tarczycy współistnieje z innymi schorzeniami gruczołów wydzielania wewnętrznego, takimi jak cukrzyca typu 1, przedwczesna niedomoga jajników, lub stwierdzone bardzo rzadko: limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej albo hipoglikemia o podłożu autoimmunologicznym. W typie 3B poza autoimmunologiczną chorobą tarczycy występują schorzenia au-

toimmunologiczne przewodu pokarmowego, w typie 3C – schorzenia skóry, układu krwiotwórczego lub nerwowego, zaś w typie 3D – choroby układowe tkanki łącznej [9].

Choroby gruczołu tarczowego, najczęściej autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, stwierdza się u około 10-15% osób z cukrzycą [46]. Ryzyko współistniejącej choroby tarczycy jest większe u kobiet niż mężczyzn i u osób z długim czasem trwania cukrzycy [3]. Obecność autoimmunologicznej choroby tarczycy u osób z cukrzycą typu 1 może wpływać na szybkość wzrostu, stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz ogólne samopoczucie chorych [3]. Częstość występowania przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej wzrasta wraz z wiekiem ujawnienia się cukrzycy i wynosi 3,7% u dzieci w wieku przedszkolnym, 7-29% u młodzieży oraz 21-29% u osób w wieku dorosłym [27,46]. W zestawieniach innych autorów podających sumarycznie dane dla chorych z cukrzycą typu 1 w różnym wieku, podaje się nawet jeszcze wyższe wartości, sięgające 25-50% dla przeciwciał przeciwko peroksydazie i 20-30% dla przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie [21]. W cukrzycy typu 1 częściej niż w cukrzycy typu 2 stwierdzana jest niedoczynność tarczycy, gdyż dotyczy ona 4-15% dzieci oraz u 7-24% osób dorosłych [46]. W jednym z opracowań stwierdzono, iż w przypadku współistnienia cukrzycy typu 1 i przeciwciał przeciw peroksydazie, prawdopodobieństwo rozwoju w ciągu 20 lat jawnej klinicznie niedoczynności tarczycy wynosi około 80% [3]. Współistnienie cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest szczególnie częste u osób z wrodzoną różyczką oraz w trisomii chromosomu 21 [4]. W przypadku dodatkowej obecności autoimmunologicznej choroby tarczycy, częstość występowania przeciwciał przeciwko pozostałym gruczołom wydzielania wewnętrznego oraz przeciwko innym narządom jest większa niż w przypadku izolowanej cukrzycy [27,46]. Co ciekawe w przypadku cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym współistniejącej z przewlekłym zapaleniem tarczycy miano przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego oraz innym antygenom wysp *Langerhansa* nie spada tak jak dzieje się to w izolowanej cukrzycy, ale utrzymuje się na wysokim poziomie nawet u chorych z dużego stopnia posuniętą destrukcją wysp trzustkowych [46]. Ponieważ obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej zwiększa ryzyko niedoczynności tarczycy niektórzy autorzy zalecają, by w grupie osób z cukrzycą typu 1 zbadać obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej oraz ocenić poziom TSH i fT4 w warunkach wyjściowych, a następnie co rok-dwa lata, zaś w przypadku pojawienia się tych przeciwciał taką ocenę przeprowadzać co 6-12 miesięcy [2,3]. Wynika to z faktu, iż pojawienie się przeciwciał jest wcześniejszym dowodem na istnienie przewlekłego zapalenia tarczycy od zaburzeń hormonalnych [27,44]. Czynnikiem wyzwalającym ujawnienie się APS3 stosunkowo często jest ciąża i poród; wykazano bowiem, iż poporodowe zapalenie tarczycy rozwija się średnio u co trzeciej pacjentki z cukrzycą typu 1 [15]. Dlatego kobiety z tym typem cukrzycy,

które planują zajście w ciążę, powinny być zbadane pod kątem obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych i monitorowane w kierunku niedoczynności tarczycy [15].

Choroby tarczycy są najczęstszymi chorobami autoimmunologicznymi występującymi u kobiet z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, gdyż częstość ich występowania jest oceniana na 12-33% [17]. Tak duża częstość uzasadnia rutynową ocenę czynności tarczycy (wywiad, wywiad rodzinny, ocena przeciwciał i stężenia hormonów) u wszystkich kobiet z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników [17].

W rzadkich przypadkach opisywano w Japonii skojarzenie choroby *Gravesa* z hipoglikemią o podłożu autoimmunologicznym, określane nazwą zespołu *Hiraty (insulin autoimmune syndrome)* [19]. W zespole tym objawom klinicznym nadczynności tarczycy i hipoglikemii towarzyszy hiperinsulinizm oraz obecność przeciwciał przeciwko endogennej insulinie. Wykazano istnienie rodzinnego uwarunkowania tego schorzenia, na które chorują praktycznie wyłącznie osoby z genotypem: HLA-Bw62/C4/DR4, DRB1*406 i DQA1 [19].

Innym, stosunkowo często stwierdzanym, przykładem APS3 jest skojarzenie autoimmunologicznej choroby tarczycy ze schorzeniami przewodu pokarmowego: zanikowym zapaleniem żołądka i chorobą trzewną [20]. Pierwsze z tych skojarzeń określane jest niekiedy nazwą zespołu tarczycowo-żołądkowego [44]. Ocenia się, że niedokrwiłość złośliwa występuje u około 10% chorych z niedoczynnością oraz u 1-2% osób z chorobą *Gravesa* [20]. Natomiast w grupie osób z niedokrwiłością *Addisona-Biermera* aż 50% pacjentów ma dodatkowo przeciwciała przeciwko peroksydazie, zaś około 14% obecne przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie, co jest wartością 2-3 razy większą niż w populacji ogólnej [48]. Dlatego niektórzy autorzy zalecają rutynowe badania przesiewowe w kierunku autoimmunologicznego schorzenia tarczycy u wszystkich osób z niedokrwiłością złośliwą [2]. Ryzyko autoimmunologicznej choroby tarczycy jest zwiększone ponadto w chorobie trzewnej, gdyż częstość jej występowania jest oceniana się na 20% [2,48]. Wzrastające lub wykazujące duże wahania zapotrzebowanie na tyroksynę w niedoczynności tarczycy może wskazywać na współistniejącą chorobę trzewną [48].

Za możliwym występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy może przemawiać obecność łysienia plackowatego lub uogólnionego, w którym to schorzeniu ryzyko choroby tarczycy wynosi nawet 15% [24].

Leczenie APS3 polega jak w przypadku innych postaci tego zespołu na substytucji brakujących hormonów, stosowaniu diety bezglutenowej oraz podawaniu witaminy B₁₂ [9,32].

Autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 4

Do typu 4 autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego (APS4) zalicza się przypadki, które z uwagi na obraz kliniczny nie mogą być zakwalifikowane do żadnego

z poprzednio opisanych typów [7]. Przykładem tego zespołu jest skojarzenie choroby Addisona lub cukrzycy typu 1 z hipogonadyzmem, zapaleniem przysadki, chorobą trzewną, bielactwem nabytym, łysieniem plackowatym lub niedokrwistością złośliwą [7,9].

W przypadku współistnienia cukrzycy z hipogonadyzmem hipergonadotropowym należy zawsze uwzględnić możliwość występowania zespołu POEMS, w którym oba te schorzenia występują z częstotścią odpowiednio 50 i 70% [12]. Za obecnością zespołu POEMS przemawia występowanie polineuropatii czuciowo-ruchowej, organomegalii, białka monoklonalnego, typowych zmian kostnych i skórnych [12]. Cukrzyca typu 1 dość często kojarzy się z chorobą trzewną – potwierdzona biopsyjnie choroba trzewna jest obecna u 1-7% osób z cukrzycą typu 1 [3, 40]. Natomiast odsetek osób z cukrzycą insulinozależną wśród chorych na chorobę trzewną wynosi 5-10% [40]. W ponad 90% przypadków jako pierwsza jest rozpoznawana cukrzyca, najprawdopodobniej z uwagi na wyraźniej zaznaczone objawy podmiotowe [7]. Chociaż większość pacjentów, którzy wykazują obecność przeciwciał przeciwko transglutaminazie, nie odczuwa żadnych objawów, jednak obecność samej choroby może być związana ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy, zwolnieniem wzrostu, zaburzeniami odżywienia czy niedokrwistością [15]. Z powyższych względów niektórzy autorzy zalecają rutynowe badania immunologiczne w kierunku choroby trzewnej u wszystkich osób z cukrzycą typu 1 [40]. W średnio 5% cukrzyca typu 1 kojarzyć się może z niedokrwistością złośliwą i dlatego w przypadku niedokrwistości u chorego z cukrzycą należy brać pod uwagę jej autoimmunologiczne podłoże [7,20].

Przedwczesne wygasanie czynności jajników niekiedy kojarzy się z chorobą Addisona, przy czym w większości przypadków poprzedza jej wystąpienie [17]. Przemawia to za potrzebą oceny funkcji nadnerczy w celu wczesnego wykrycia tego potencjalnie zagrażającego życiu schorzenia [7]. Opisano również przypadki związku przedwczesnego wygasania czynności jajników z niedokrwistością złośliwą, chorobą trzewną, bielactwem nabytym oraz nużliwością mięśni [7,17]. W chwili obecnej nie zaleca się jednak wykonywania rutynowych badań chorych z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników w kierunku występowania tych chorób z uwagi na niewielką częstość ich koincydencji [17].

Zespół IPEX

W wieku dziecięcym przyczyną zaburzeń dotyczących więcej niż jednego gruczołu wydzielania wewnętrznego jest zespół IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, X-linked syndrome*), określane niekiedy nazwą zespołu XLAAD (*X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome*) lub zespołu XPID (*X-linked polyendocrinopathy immune dysfunction diarrhea*) [13]. To zagrażające życiu schorzenie dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z chromosomem płciowym, a więc dotyczy wyłącznie chłopców [30]. U podłoża choroby leży istnienie mutacji genu

FOXP3, który koduje białko wiążące DNA wymagane do tworzenia regulacyjnych limfocytów T [30]. W swojej najcięższej postaci zespół IPEX występuje w bardzo wczesnym okresie życia i składa się z wielu schorzeń autoimmunologicznych, najczęściej: cukrzycy typu 1, niedokrwistości tarczycy, ciężkiej enteropatii oraz autoimmunologicznych zmian skórnych przypominających wysypkę, łuszczycę czy atopowe zapalenie skóry [49]. Zwraca uwagę szerokie spektrum zajętych narządów u poszczególnych chorych. Poza wymienionymi powyżej schorzeniami stwierdzić można ponadto obecność: cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, zmian o charakterze *pneumonitis*, *nephritis*, *hepatitis*, *arthritis*, *myositis*, łysienia jak również niedokrwistości hemolitycznej, limfadenopatii, splenomegalii, zahamowanie wzrostu i zwiększoną tendencją do infekcji [30,49]. Objawy kliniczne pojawiają się zwykle stopniowo, natomiast bardzo rzadko stwierdza się ich ujawnienie w tym samym okresie czasu [49]. Do najwcześniejszych objawów klinicznych tego schorzenia należą najczęściej: cechy niedomogi hormonalnej, objawy alergii (wyprysk, podwyższony poziom IgE, eozynofilia) oraz biegunka sekrecyjna [13,30]. U niektórych dzieci stwierdza się zwiększoną wrażliwość na zakażenie gronkowcowe [13]. Oporna na leczenie biegunka oraz cechy nakładającej się infekcji stanowią najczęstsze przyczyny zgonu w tej chorobie [13].

Schorzenie wykazuje często oporność na podawanie glukokortykoidów [49]. Niekiedy skutek przynosi stosowanie wysokich dawek cyklosporyny A lub takrolimusa, choć część chorych pozostaje opornych na tą formę terapii [49]. Postawienie poprawnego rozpoznania odgrywa bardzo ważne znaczenie ponieważ przeszczerzenie szpiku kostnego z następczym rozwojem mieszanego chimeryzmu u biorcy jest jedyną metodą, która u niektórych chorych może doprowadzić do ustąpienia cech zespołu IPEX [15].

Podsumowanie i zalecenia

U każdej osoby chorującej na schorzenie autoimmunologiczne, szczególnie dotyczące gruczołów wydzielania wewnętrznego, wymagane jest uwzględnienie w diagnostyce różnicowej możliwości występowania APS i w zależności od charakteru choroby wyższej ocenie ewentualnej diagnostyki w kierunku innych schorzeń autoimmunologicznych. W przypadku dołączenia się drugiego schorzenia o podobnym podłożu zalecane jest przeprowadzenie badań przesiewowych pod kątem ewentualnego współistnienia pozostałych chorób, które powinny obejmować badania w kierunku: cukrzycy typu 1 (przeciwciała IA-2, IAA, ICA, GAD), dysfunkcji tarczycy (przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej i tyreoglobulinie), choroby Addisona (przeciwciała ACA lub przeciwko 21-hydroksylazie), choroby trzewnej (przeciwciała przeciwko transglutaminazie) i autoimmunologicznych zapaleń wątroby (przeciwciała przeciwjadrowe (ANA), przeciwko mięśniom gładkim (SMA), przeciwko antygenom LKM-1 i SLA) [4]. Istnieje wyraźny związek pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwko określonym gruczolom wydzielania wewnętrznego

go oraz obecnością wczesnych, klinicznie bezobjawowych, stadiów zajęcia tych narządów a także możliwością dalszej destrukcji danego gruczołu, która w pewnym momencie czasowym doprowadza do pełnoobjawowego obrazu choroby [44]. Z uwagi na fakt, iż liczba schorzeń współistniejących, które mogą wystąpić jak i wiek ich pojawienia się są trudne do przewidzenia, dlatego obserwacja pacjentów, niezależnie od obecności czy braku powyższych przeciwciał, powinna być wieloletnia [10]. W przypadku obecności w osoczu swoistych dla danego narządu przeciwciał powinno się dokonać dokładnej oceny czynności hormonalnej danego gruczołu. Podobne postępowanie jest również wymagane u chorych, u których pomimo nieobecności przeciwciał istnieje niebezpieczeństwo lub dane kliniczne przemawiające za dysfunkcją ocenianego gruczołu [44].

Terapia APS polega na leczeniu objawowym składowych tego zespołu – w przypadku niedoczwistości gruczolowych polega ono na substytucji brakujących hormonów. Z uwagi na dobre wyniki takiego postępowania zastosowanie leczenia immunosupresyjnego (za wyjątkiem glukokortykoidów w chorobie Addisona) nie znajduje uzasadnienia.

Piśmiennictwo

1. Baker J.R.: Autoimmune endocrine disease. JAMA 1997, 278, 1931.
2. Barker J.M.: Polyendocrine autoimmunity. Curr. Diab. Rep. 2005, 5, 84.
3. Barker J.M.: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91, 1210.
4. Barker J.M., Eisenbarth G.S.: Autoimmune Polyendocrine Syndromes (Chapter 8). [W:] Eisenbarth G.S. (red.): Type 1 diabetes: molecular, cellular and clinical immunology, Oxford 2007.
5. Betterle C., Volpato M., Greggio A.N., Presotto F.: Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1996, 9 (Suppl. 1), 113.
6. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M.: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 1049.
7. Betterle C., Dalpra C., Greggio N. et al.: Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. Ann. Endocrinol. 2001, 62, 193.
8. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R.: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr. Rev. 2002, 23, 327.
9. Betterle C., Zanchetta R.: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomed. 2003, 74, 9.
10. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F.: Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin. Exp. Immunol. 2004, 137, 225.
11. Betterle C., Coco G., Zanchetta R.: Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. Best Pract. Res Clin. Endocrinol. Metab. 2005, 19, 85.
12. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. et al.: POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003, 101, 2496.
13. Dotta F., Vendrame F.: Neonatal syndromes of polyendocrinopathy. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002, 31, 283.
14. Eisenbarth G.S.: Autoimmune polyendocrine syndromes. Adv. Exp. Med. Biol. 2004, 552, 204.
15. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.: Autoimmune polyendocrine syndromes. N. Engl. J. Med. 2004, 350, 2068.
16. Falorni A., Laureti S., Santeusano F.: Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002, 3, 369.

17. **Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C., Bene M.C.:** Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum. Reprod. Update* 2004, 10, 163.
18. **Gianani R., Eisenbarth G.S.:** Autoimmunity to gastrointestinal endocrine cells in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 1442.
19. **Hirata Y., Uchigata Y.:** Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994, 24 (Suppl.), S153.
20. **Karlsson F.A., Kampe O., Winqvist O., Burman P.:** Autoimmune disease of the adrenal cortex, pituitary, parathyroid glands and gastric mucosa. *J. Intern. Med.* 1993, 234, 379.
21. **Liu E., Eisenbarth G.S.:** Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002, 31, 391.
22. **Lovas K., Husebye E.S.:** Replacement therapy in Addison's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003, 4, 2145.
23. **Maclaren N., Chen Q.Y., Kukreja A. et al.:** Autoimmune hypogonadism as part of an auto-immune polyglandular syndrome. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2001, 8 (1 Suppl. Proceedings), S52.
24. **Majeroni B.A., Patel P.:** Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am. Fam. Physician* 2007, 75, 667.
25. **Martorell P.M., Roep B.O., Smit J.W.:** Autoimmunity in Addison's disease. *Neth. J. Med.* 2002, 60, 269.
26. **Marzotti S., Falorni A.:** Addison's disease. *Autoimmunity* 2004, 37, 333.
27. **Matejkova-Behanova M.:** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and autoimmune thyroiditis. *Endocr. Regul.* 2001, 35, 167.
28. **Meyer G., Badenhoop K.:** Autoimmune regulator (AIRE) gene on chromosome 21: implications for autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) any more common manifestations of endocrine autoimmunity. *J. Endocrinol. Invest.* 2002, 25, 804.
29. **Nieman L.K., Chanco Turner M.L.:** Addison's disease. *Clin. Dermatol.* 2006, 24, 276.
30. **Nieves D.S., Phipps R.P., Pollock S.J. et al.:** Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Arch. Dermatol.* 2004, 140, 466.
31. **Notarangelo L.D., Mazza C., Forino C. et al.:** AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 4, 491.
32. **Obermayer-Straub P., Manns M.P.:** Autoimmune polyglandular syndromes. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1998, 12, 293.
33. **Obermayer-Straub P., Strassburg C.P., Manns M.P.:** Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2000, 18, 167.
34. **Pearce S.H., Cheetham T.D.:** Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1: treat with kid gloves. *Clin. Endocrinol.* 2001, 54, 433.
35. **Pearce S.H., Leech N.J.:** Toward precise forecasting of autoimmune endocrinopathy. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 544.
36. **Perheentupa J.:** APSI/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002, 31, 295.
37. **Perheentupa J., Miettinen A.:** Type 1 autoimmune polyglandular disease. *Ann. Med. Interne* 1999, 150, 313.
38. **Peterson P., Uiibo R., Krohn K.J.:** Adrenal autoimmunity: results and developments. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000, 11, 285.
39. **Peterson P., Peltonen L.:** Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and AIRE gene: new views on molecular basis of autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2005, 25 (Suppl.), 49.
40. **Rewers M., Liu E., Simmons J. et al.:** Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004, 33, 197.
41. **Riley W.J.:** Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm. Res.* 1992, 38 (Suppl. 2), 9.
42. **Robles D.T., Fain P.R., Gottlieb P.A., Eisenbarth G.S.:** The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002, 31, 353.
43. **Ruan Q.G., She J.X.:** Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and the autoimmune regulator. *Clin. Lab. Med.* 2004, 24, 305.
44. **Schatz D.A., Winter W.E.:** Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2002, 31, 339.
45. **Villasenor J., Benoist C., Mathis D.:** AIRE and APECED: molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol. Rev.* 2005, 204, 156.
46. **Vondra K., Vrbikova J., Dvorakova K.:** Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2005, 30, 217.
47. **Weetman A.P.:** Autoimmunity to steroid-producing cells and familial polyendocrine autoimmunity. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 9, 157.
48. **Weetman A.P.:** Non-thyroid antibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 19, 17.
49. **Wildin R.S., Freitas A.:** IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J. Autoimmun.* 2005, 25 (Suppl.), 56.