

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА  
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

# Аутоиммунные полигландулярные синдромы 1, 2, 3 типов: генетические и иммунологические критерии диагностики

Выполнила: студентка 5 курса  
Лечебного ф-та 38 группы  
Бабадей Алла Александровна

# АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

- группа заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более периферических эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения с развитием их недостаточности.\*

\* Часто сочетается с аутоиммунной патологией неэндокринных органов

*Эндокринология. Национальное рук-во /  
под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.  
– М. : ГЭОТАР – Медиа, 2013*



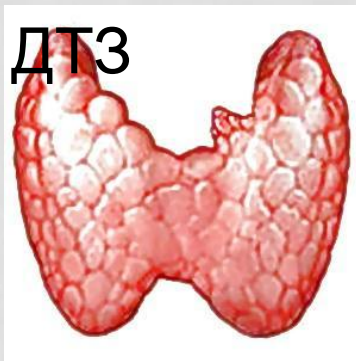
# ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ



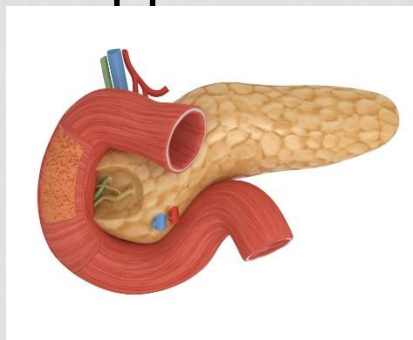
Гипопаратирео



АИТ или  
ДТЗ



СД 1



Первичный  
гипогонадизм



Первичная  
ХНН

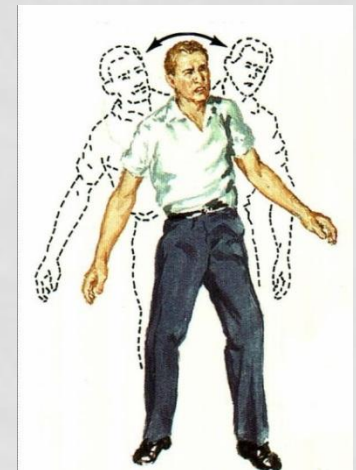


# ПОРАЖЕНИЕ НЕЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

- Кандидоз кожи и слизистых
- Алопеция
- Мальабсорбция
- Пернициозная (В12-дефицитная анемия)
- Аутоиммунный гепатит
- Аспления
- Гипоплазия зубной эмали, ногтей
- РА
- Изолированный дефицит IgA
- Витилиго
- Васкулиты
- Целиакия
- Миокардиты
- Синдром мышечной скованности
- Мозжечковая атаксия



*Редкие случаи у лиц с АПС 2 типа*



# ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

1953 - Томас Аддисон впервые описал клинические и патогенетические особенности сочетания НН и пернициозной анемии

1908 - Клод и Gougerot предложили схему общего патогенеза полиэндокринопатии

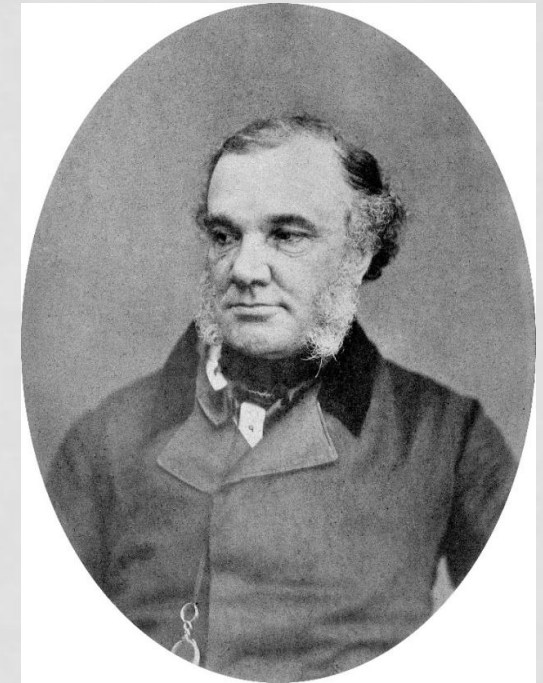
1926 - Шмидт описал сочетание НН и аутоиммунного тиреоидита

1929 - Thorpe and Handley установили связь между хроническим кандидозом кожи и слизистых и недостаточностью эндокринных желез

1964 - Карпентер (Carpenter) расширил синдром, описанный Шмидтом, описав клиническую картину сочетания НН, аутоиммунного тиреоидита и СД 1 типа

1980 - Neufeld and Blizzard разработали первую классификацию аутоиммунных полигландулярных синдромов(1 и 2 типа).

Позже было внесено дополнение АПС 3 типа, которое не имеет надпочечниковой недостаточности.



Томас Аддисон

Saleh A Aldasouqi, MD... [et al.] Type I Polyglandular Autoimmune Syndrome [Electronic resource] // Medscape [Official website] URL: <http://emedicine.medscape.com/article/124183-overview>

KoKo Aung, MD... [et al.] Type III Polyglandular Autoimmune Syndrome [Electronic resource] // Medscape [Official website] URL: <http://emedicine.medscape.com/article/124398-overview>

# КЛАССИФИКАЦИЯ АПС

- Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа
- Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа
- Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа (3a, 3b, 3c, 3d)
- Аутоиммунный полигландулярный синдром 4 типа (комбинация заболеваний, не включенных в предыдущие группы)

# АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА

## Характерна классическая триада Уайткера:

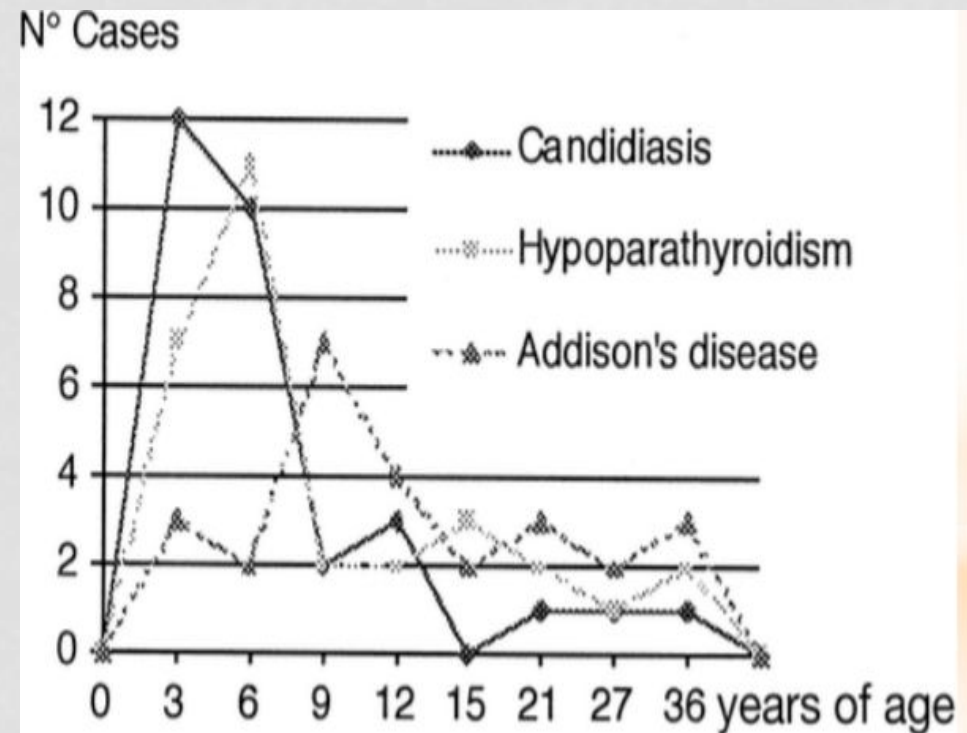
- Слизисто-кожный кандидоз (поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, кожи, ногтей)
- Гипопаратиреоз (тетания, судороги, экстрапирамидная симптоматика, психические нарушения)
- Болезнь Аддисона (без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых)

Проявляется чаще в младенчестве, раннем детском, подростковом возрасте (манifestация 12 лет) -

Ювенильная семейная полиэндокринопатия

Частота встречаемости – от 1:9000 до 1:200000 на 100 тыс. нас.

Соотношение ж:м - различные данные



# ЭТИОЛОГИЯ АПС-1

- АПС-1 является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием
- Мутированный ген AIRE (autoimmune regulator) расположен на хромосоме 21, состоящей из 14 экзонов, экспрессируется преимущественно в тимусе
- Этот ген кодирует белок AIRE, который, возможно, является регулятором транскрипции
- В настоящее время известно более 50 мутаций гена AIRE, самые распространенные из мутаций – R257X, 109del13, R139X – затрагивают области гена, которые ответственны за формирование ДНК-связывающих доменов
- Ассоциации АПС-1 с гаплотипами HLA отсутствуют.



# ЭТИОЛОГИЯ АПС-1

## Ген AIRE

Иранские евреи

Сардинцы

Финны, русские

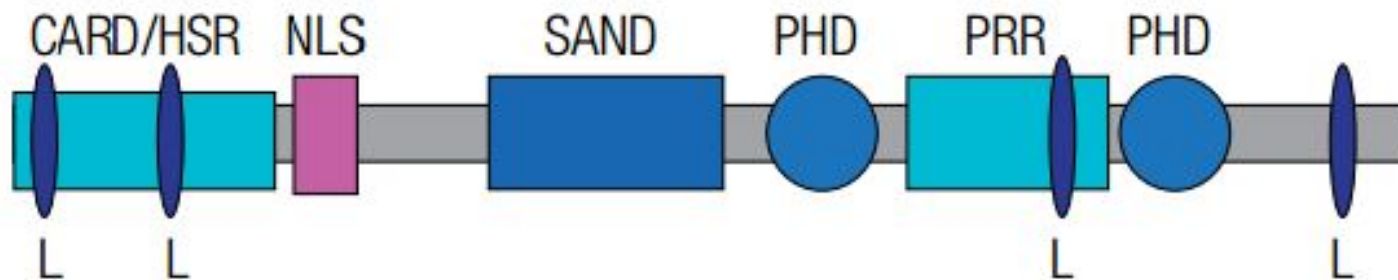
Американцы, британцы

Y85C

R139X

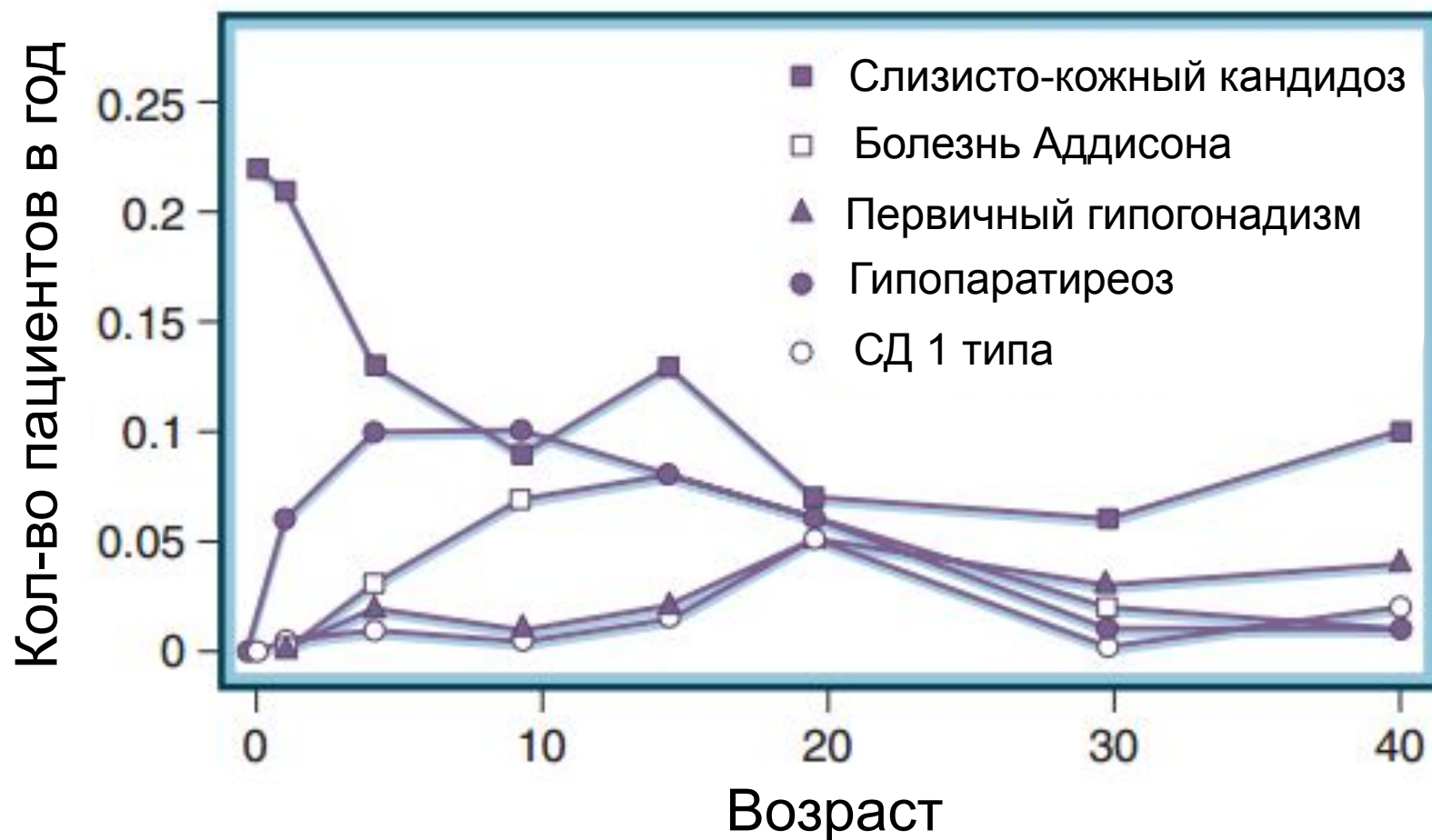
R257X

967-979del13



Адаптировано из лекции Dr. Yassin M Al-saleh, pediatric endocrinology fellow at KFMC Riyadh - Autoimmune polyglandular syndromes

## Частота возникновения заболеваний с возрастом у пациентов с АПС 1 типа

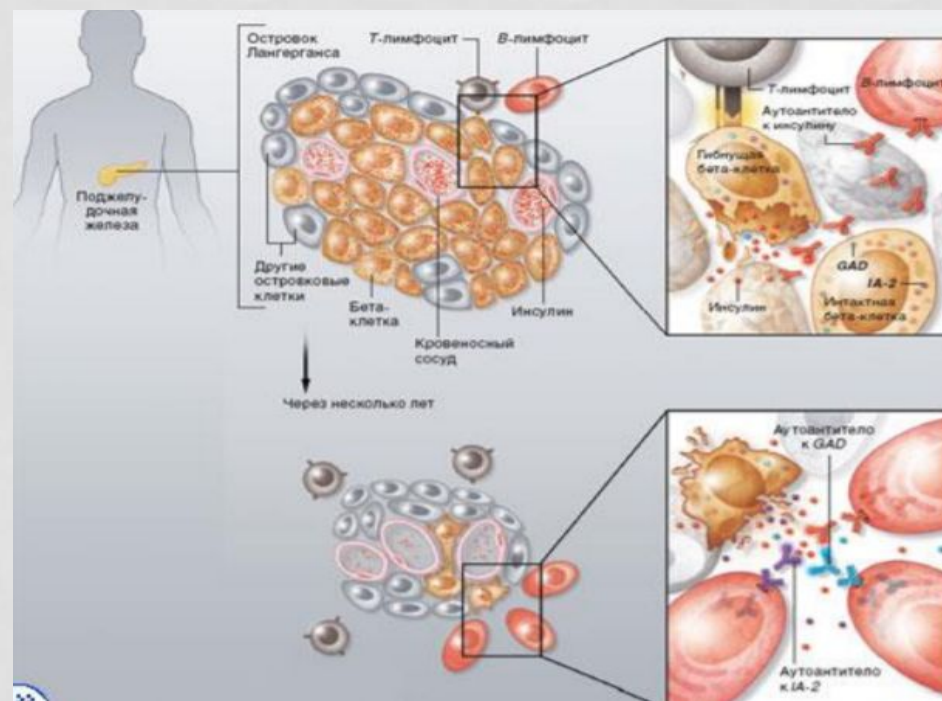


# ПАТОГЕНЕЗ АПС-1

В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция эндокринных желез

Определяются антитела к:

- Ферментам надпочечникового стероидогенеза P450scс
- Ферментам панкреатических  $\beta$ -клеток (к глутаматацид декарбоксилазе, L-аминоациддекарбоксилазе) и других пораженных тканей.



# АПС 1 ТИПА (СИНДРОМ УАЙТЕКЕРА/ WHITAKER SYNDROME)

Кандидоз кожи и  
слизистых

Первичная ХНН

- Гиперпигментация кожных покровов и слизистых
- дефицит массы тела или резкая потеря веса
- низкое АД
- повышенная утомляемость

Гипопаратиреоз

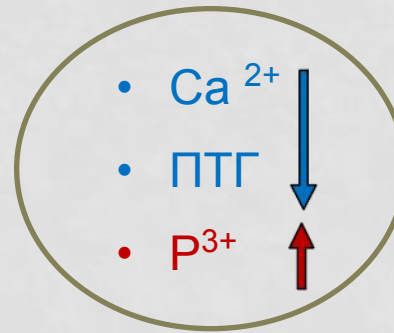
- Кортизол ↓
- $\text{Na}^+$  ↓

- АКТГ ↑
- $\text{K}^+$  ↑
- АРП ↑

# ГИПОПАРАТИРЕОЗ

– синдром, который проявляется гипокальциемией и обусловлен нарушением синтеза, секреции или периферического действия паратгормона.

- Судороги
- Спазмы отдельных мышц
- Мышечная слабость
- Боли и парестезии в мышцах
- Ларингоспазм
- Нарушения сердечного ритма
- Симптом Хвостека
- Симптом Труссо



Дефицит синтеза ПТГ



Рука акушера

Осложнения: катаракта, с-м Фара,  
гипоплазия зубной эмали

# ДИАГНОСТИКА АПС-1

- В плане ранней диагностики АПС-1 наибольшего внимания требуют пациенты детского и юношеского возраста с изолированным слизисто-кожным кандидозом, гипопаратиреозом, первичным гипокортицизмом
- У таких пациентов целесообразно скрининговое обследование для выявления сопутствующих эндокринопатий
- В настоящее время диагноз возможно подтвердить с помощью молекулярных методов
- Рекомендуется генетическая консультация

# АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 2 ТИПА

**Характеризуется сочетаниями аутоиммунной патологии:**

- Надпочечников (Болезнь Аддисона)
- Щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит или болезнь Грейвса)
- Сахарного диабета 1 типа

**Манифестирует** в возрасте между 20 и 50 годами (чаще 30-40 лет),

может возникать как спорадически, так и носить семейный характер, наблюдаясь у разных членов семьи в нескольких поколениях.

**Распространенность в популяции** – 1,4-4,5 на 100 тыс. нас. (1: 20000)

**Соотношение** женщин к мужчинам - 3-4:1

# АПС 2 ТИПА

## Первичная ХНН



+ СД 1 типа  
(Синдром Карпентера/  
Carpenter syndrome)



+ АИТ или ДТЗ  
(Синдром Шмидта/  
Schmidt syndrome)

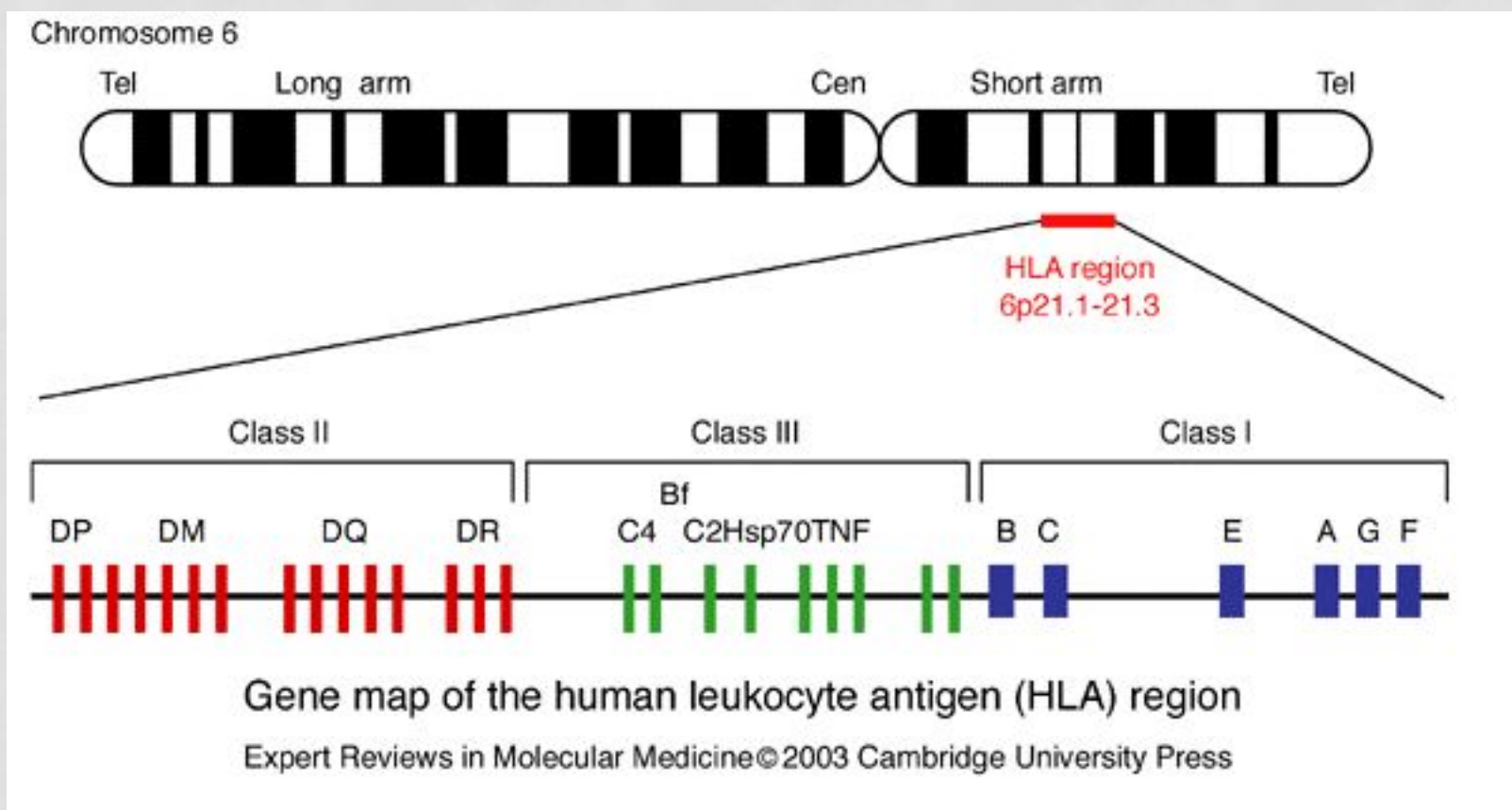
*+ алопеция, витилиго, пернициозная (В12-дефицитная анемия), аутоиммунный гепатит, целиакия, миастения, первичный гипогонадизм, серозит и пр.*



# ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АПС-2

- Этиология – неизвестна.
- АПС-2 – полигенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью.
- АПС-2 связан с антигеном гистосовместимости HLA-B8, генетическая предрасположенность связана с ассоциацией HLA B8, DR3, DR4, DQA1\*0301, DQA1\*0501, CTLA-4, PTPN22 и др.
- Определенную роль в реализации генетических факторов играет воздействие внешней среды, приводящее в нарушению толерантности иммунной системы.
- Пусковой механизм – аномальная экспрессия антигенов системы HLA на клеточных мембранах эндокринных желез.
- Патогенез связан с аутоиммунной деструкцией нескольких эндокринных желез с развитием их недостаточности.

# ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ АПС-2



## Алели, ассоциированные с риском развития СД-1

### Высокий риск

DR3  
DR4

DRB1\*0301  
DRB1\*0401

DQA1\*0501  
DQA1\*0301

DQB1\*0201  
DQB1\*0302

### Средний риск

DR1  
DR8  
DR9  
DR10

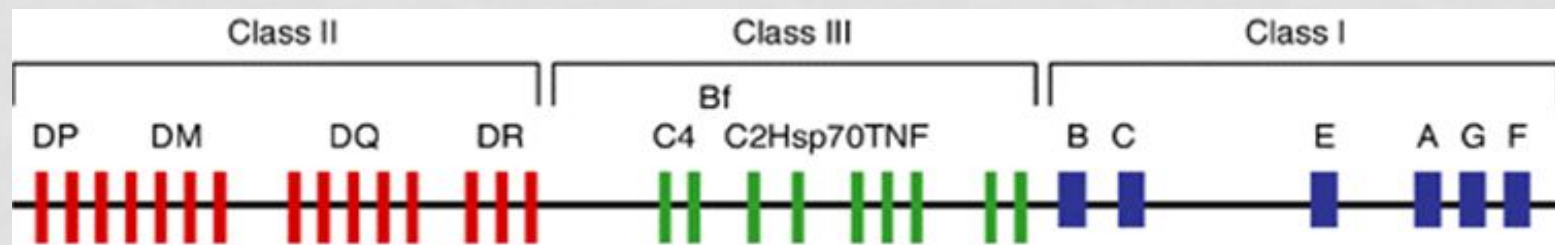
DRB1\*01  
DRB1\*0801  
DRB1\*0901  
DRB1\*1001

DQA1\*0101  
DQA1\*0401  
DQA1\*0301  
DQA1\*0301

DQB1\*0501  
DQB1\*0402  
DQB1\*0303  
DQB1\*0501

# ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ АПС-2

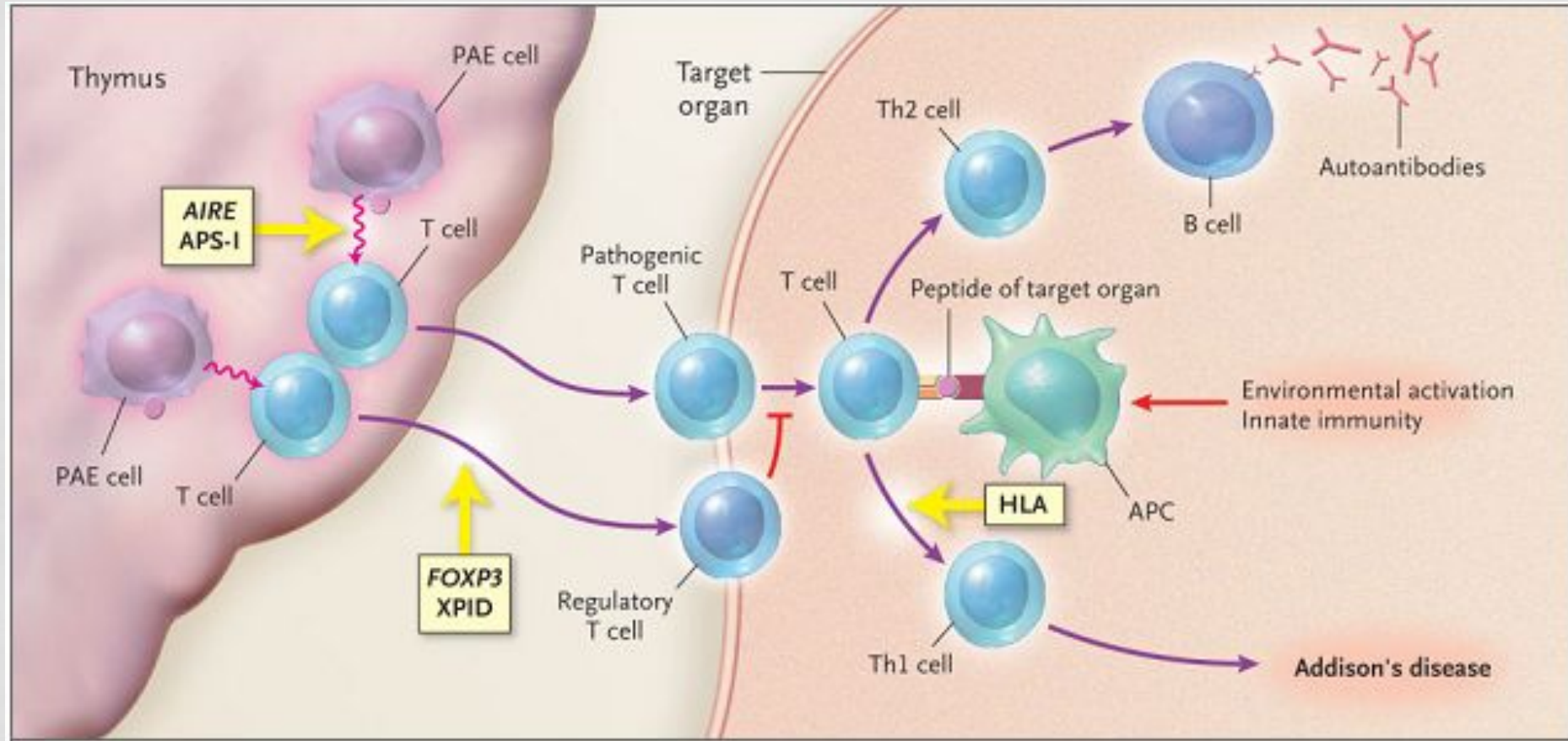
Ген	Мех-м действия	Полиморфизм/мутация	Заболевание
HLA	Презентация антигена	DR3-DQ2/DR4-DQ8	СД 1 типа
		DR3-DQ2	Целиакия
		DR3-DQ2/DRB1*0404-DQ8	Б-нь Аддисона
		DR3-DQ2/DR4-DQ8	Б-нь Грейвса-Базедова
		DR3 DR5	Первичный гипогонадизм



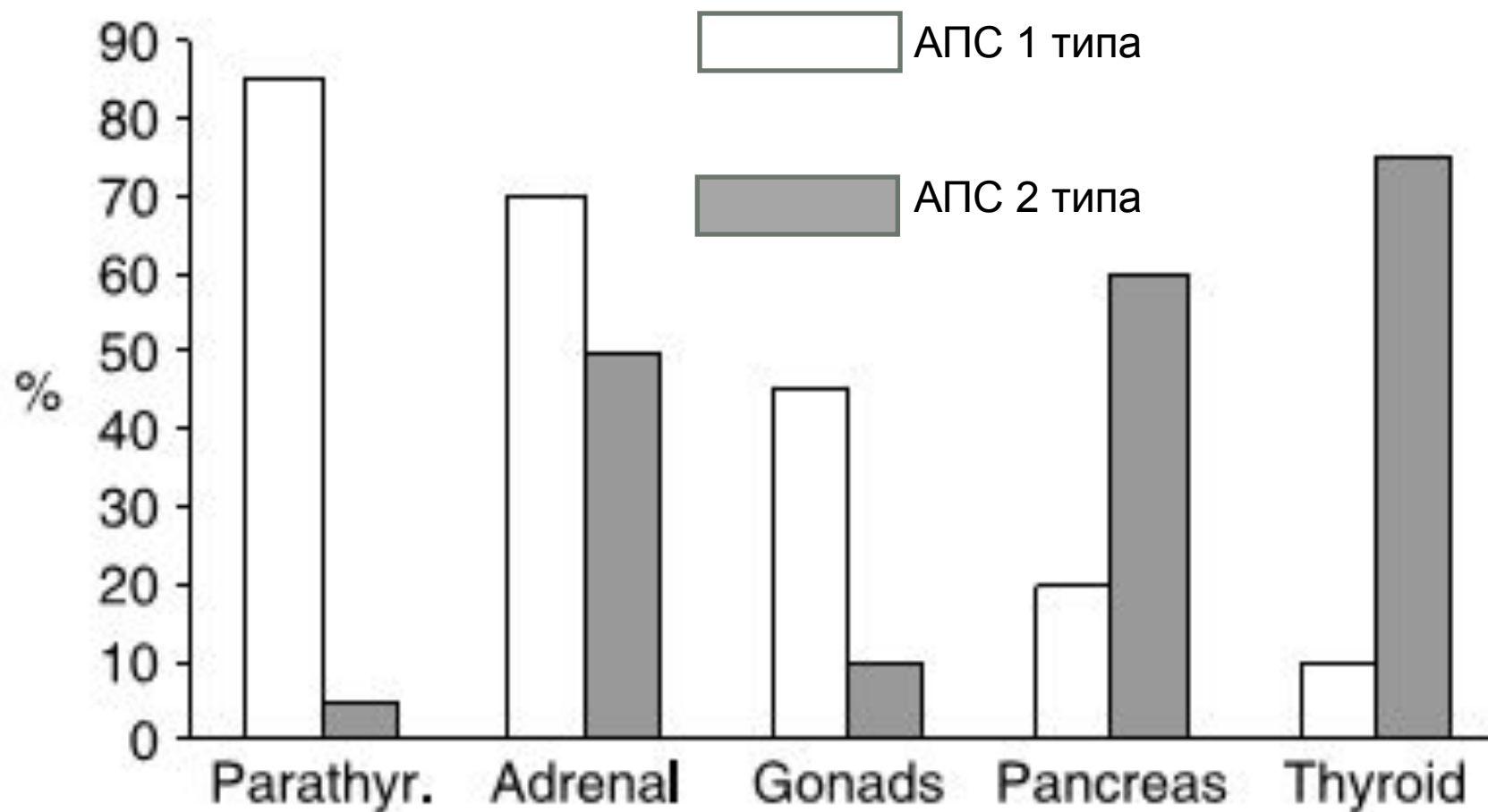
Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

# ПАТОГЕНЕЗ АПС-2



# Самые частые аутоиммунные заболевания эндокринных органов



# АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 3 ТИПА

- АПС-3 представляет собой комбинацию аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АИТ, ДТЗ) с 1 или несколькими другими аутоиммунными эндокринными или неэндокринными заболеваниями, при этом отсутствуют нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза

**Т.о. отличительной чертой АПС -3 является отсутствие надпочечниковой недостаточности**

- Чаще АПС-2 проявляется изолированным эндокринным аутоиммунным заболеванием (БА, ХАИТ) с второстепенными признаками, к которым в последующем присоединяются другие компоненты синдрома

## ПОДВИДЫ АПС 3 ТИПА

### **Выделяют:**

- АПС 3 А – аутоиммунное заболевание ЩЖ (ДТЗ, аутоиммунный тиреоидит) с СД1
- АПС 3 В – аутоиммунное заболевание ЩЖ (чаще аутоиммунный тиреоидит) с пернициозной анемией
- АПС 3 С – аутоиммунное заболевание ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит) с витилиго и / или алопеции и / или другие органоспецифические аутоиммунные заболевания
- АПС 3 D – системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, Синдром Шарпа, серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, АФС и пр.



# ЛАТЕНТНЫЕ ФОРМЫ АПС

## Субклиническая

- Наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС
- Субклиническое нарушение функции второго органа-мишени

## Потенциальная

- Наличие одного аутоиммунного заболевания
- В сочетании с аутоиммунными маркерами поражения других органов-мишеней, но без нарушения их функций

# ЛЕЧЕНИЕ

Проведение симптоматической и заместительной терапии с учетом поражения органов и отдельных эндокринных желез

Прогноз неблагоприятный и зависит от присоединения осложнений –

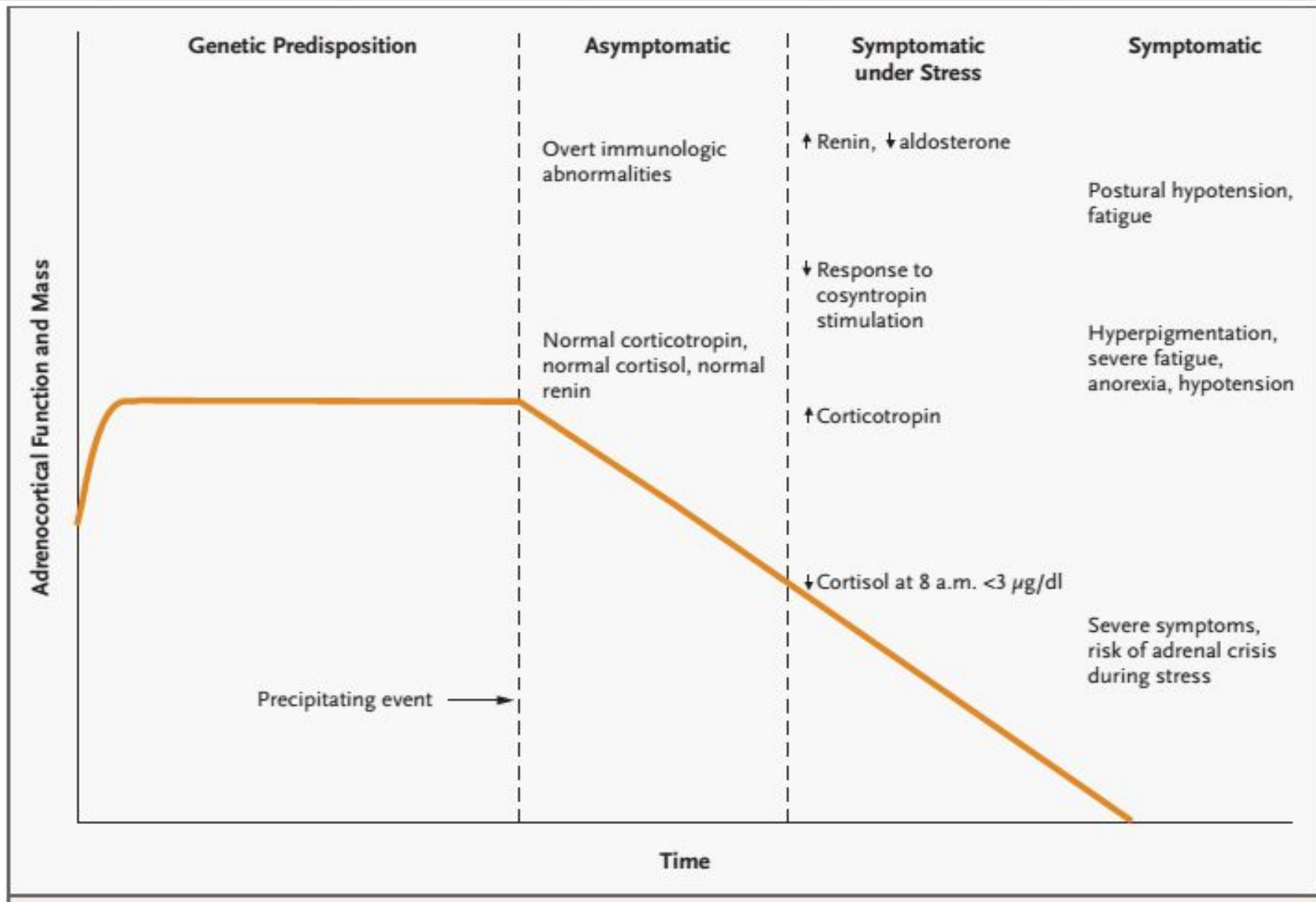
- Сепсис
- Неопластические заболевания
- Фульминантной формы гепатита

# КЛИНИКА АУТОИММУННЫХ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫХ СИНДРОМОВ 1, 2 ТИПОВ

АПС-1		АПС-2	
Основные компоненты	%	Основные компоненты	%
Гипопаратиреоз	76–96	Болезнь Аддисона	80–100
Слизисто-кожный кандидоз	17–100	Аутоиммунный тиреоидит или болезнь Грейвса	69–97
Болезнь Аддисона	72–100	Сахарный диабет 1 типа	35–52
Первичный гипогонадизм	26–45	Витилиго	5–50
Алопеция	30	Первичный гипогонадизм	3,5–16
Мальабсорбция	23	Пернициозная анемия	16
Пернициозная анемия	14		
Аутоиммунный гепатит	12		
Аутоиммунный тиреоидит или болезнь Грейвса	10		
Витилиго	4		
Сахарный диабет 1 типа	2–5		

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ АУТОАНТИГЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

<b>Заболевание</b>	<b>Аутоантиген</b>	<b>Ткань/клетки</b>
СД 1 типа	GAD <sub>65</sub> , IA-2, IAA, ICA	β-клетки
Болезнь Грейвса-Базедова	pTТГ	Тироциты
АИТ Хашимото	ТПО/ТГ	Фермент/белок
Гипопаратиреоз	Ca <sup>2+</sup> -чувствительный рецептор	Паращитовидные железы
Болезнь Аддисона	21-ОН, 17-ОН, P450 <sub>scc</sub>	Фермент
Гипогонадизм	17-ОН, CYP450 <sub>scc</sub>	Клетки Лейдига/Тека-клетки



## Стадии развития болезни Аддисона

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

## Гипопаратиреоз

Кальций общий

Кальций ионизированный

Фосфор органический

Паратгормон

## Первичный гипогонадизм

ФСГ, ЛГ

Тестостерон/эстрадиол

## Гипотиреоз

ТТГ

свТ4

## Надпочечниковая недостаточность

Уровень кортизола в сыворотке (в 8.00)

Уровень АКТГ в плазме крови ( в 8.00)

Уровень калия в сыворотке крови

Уровень натрия в сыворотке крови

Ренин в плазме крови (АРП)

Глюкоза в сыворотке крови

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с гипопаратиреозом. – ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России. М:2013

Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. –ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России. М:2013

# ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

## Гипопаратиреоз и НН:

- Глюкокортикоиды угнетают абсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике □  
при манифестации НН у пациента с гипопаратиреозом  
уровень  $\text{Ca}^{2+}$  **может повышаться**

## Кандидоз кожи:

- Предпочтительней **флуконазол** (не влияет на синтез стероидных гормонов)

## Гипотиреоз и НН:

- Левотироксин усугубляет явления некомпенсированной НН  
□ **В первую очередь необходима терапия глюко-минералкортикоидами**

Спасибо  
за внимание!