

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

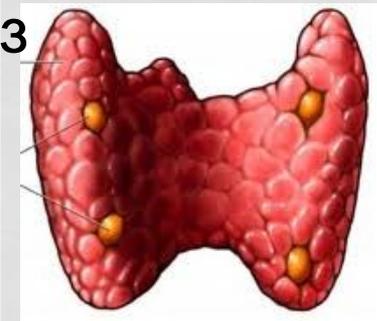
*Эндокринология. Национальное рук-во /
под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.
– М. : ГЭОТАР – Медиа, 2013*



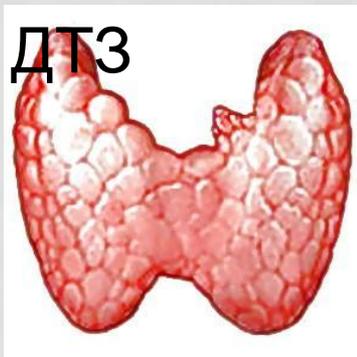
ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ



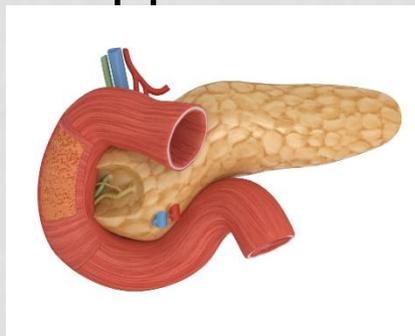
Гипопаратирео



АИТ или
ДТЗ



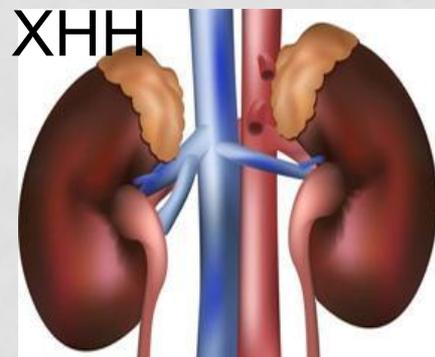
СД 1



Первичный
гипогонадизм



Первичная
ХНН

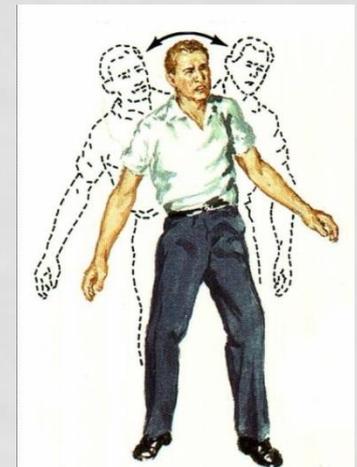


ПОРАЖЕНИЕ НЕЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

- 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

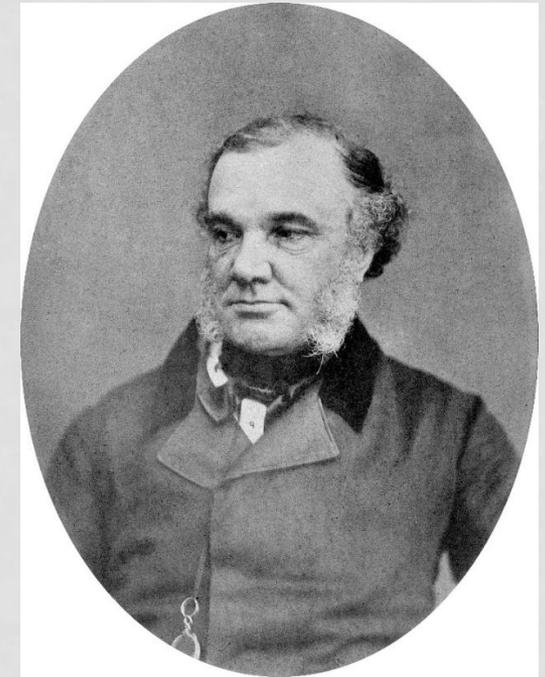
1926 - Шмидт описал сочетание НН и аутоиммунного тиреоидита

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:

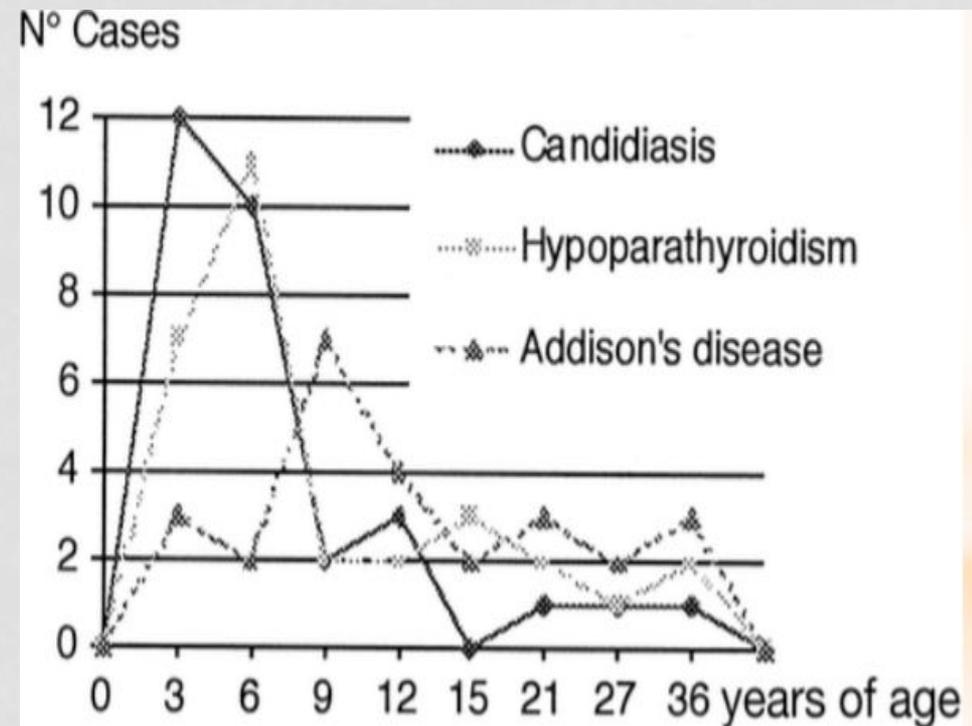
- Слизисто-кожный кандидоз (поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, кожи, ногтей)
- Гипопаратиреоз (тетания, судороги, экстрапирамидная симптоматика, психические нарушения)
- Болезнь Аддисона (без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых)

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

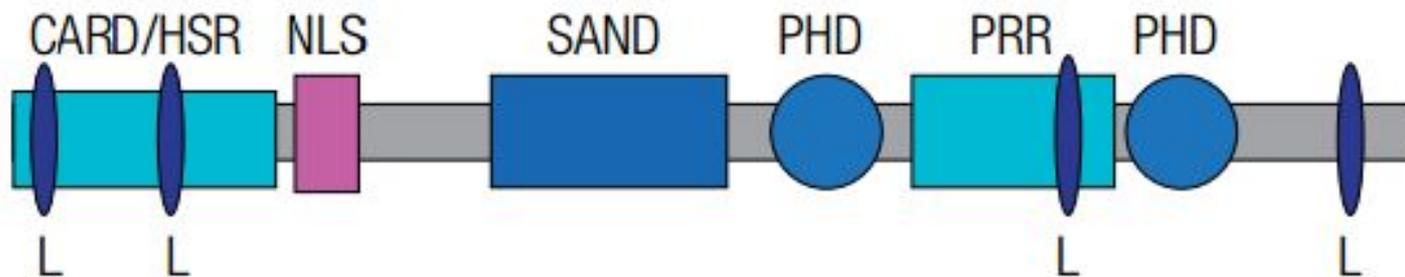
Американцы,
британцы

Y85C

R139X

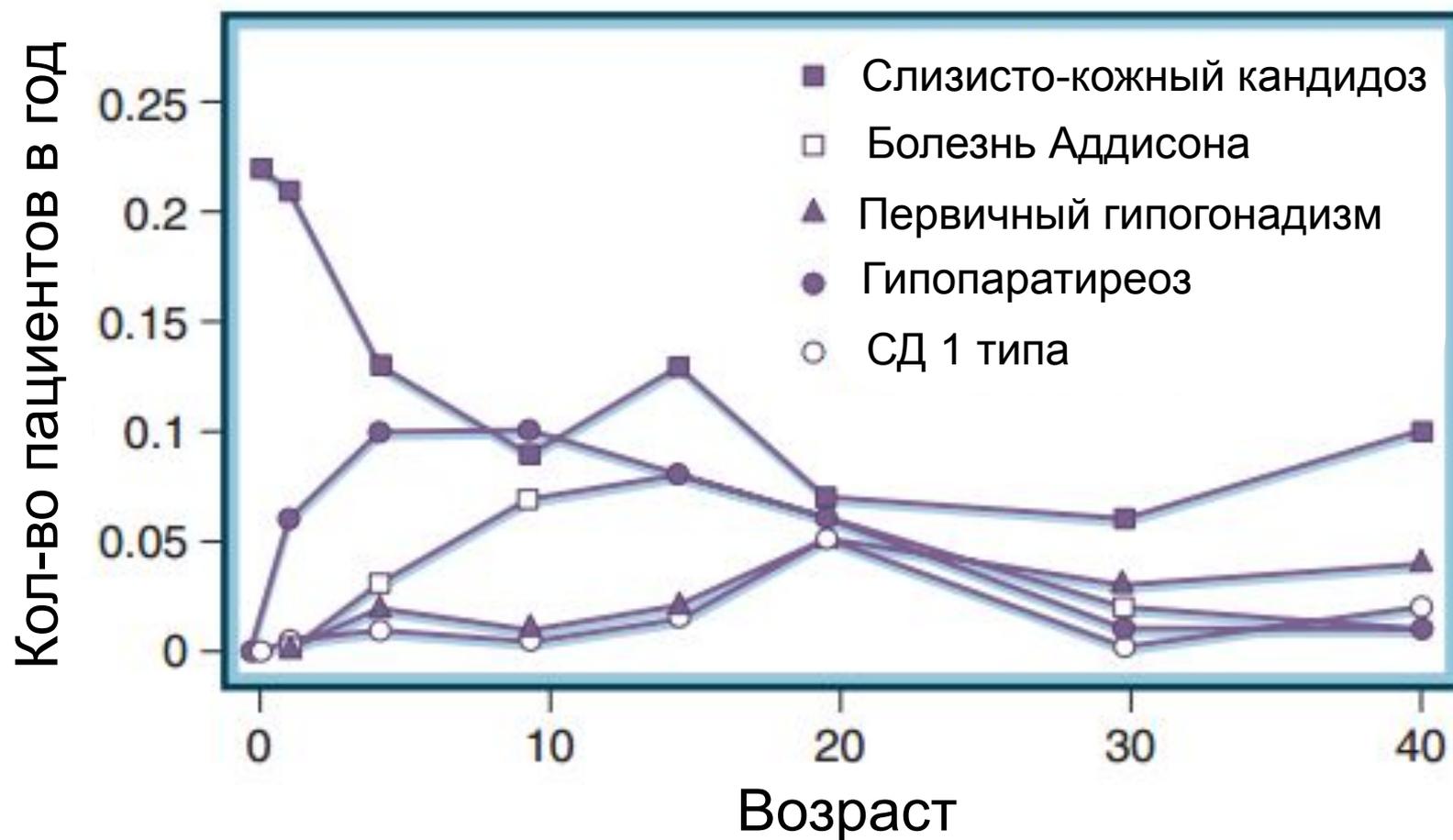
R257X

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

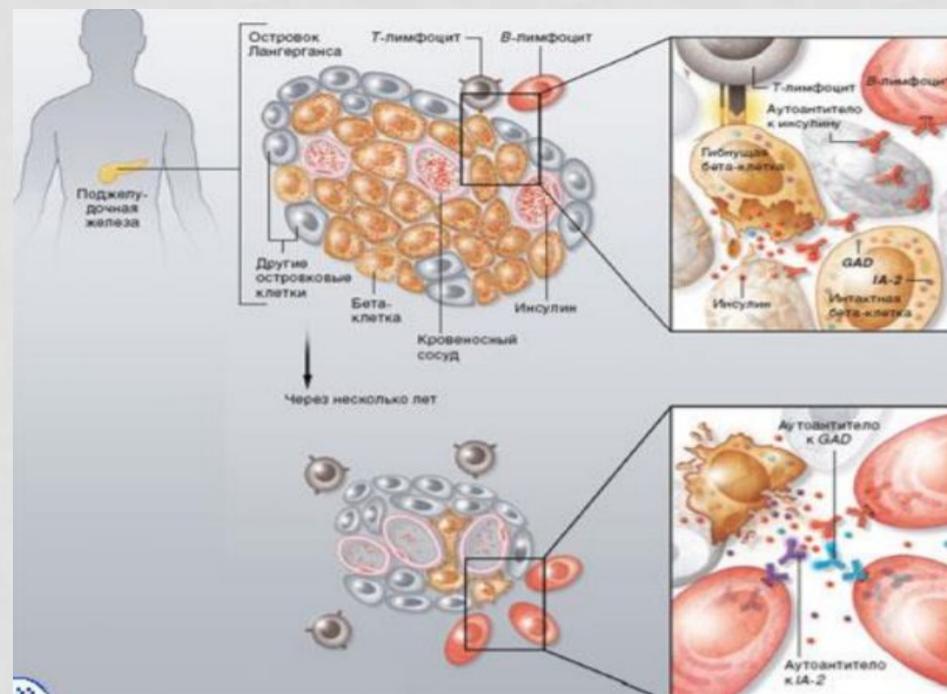


ПАТОГЕНЕЗ АПС-1

В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция эндокринных желез

Определяются антитела к:

- Ферментам надпочечникового стероидогенеза P450scс
- Ферментам панкреатических β -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

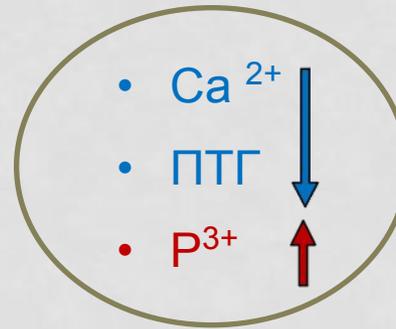
- Кортизол ↓
- Na⁺ ↓

- АКТГ ↑
- 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)



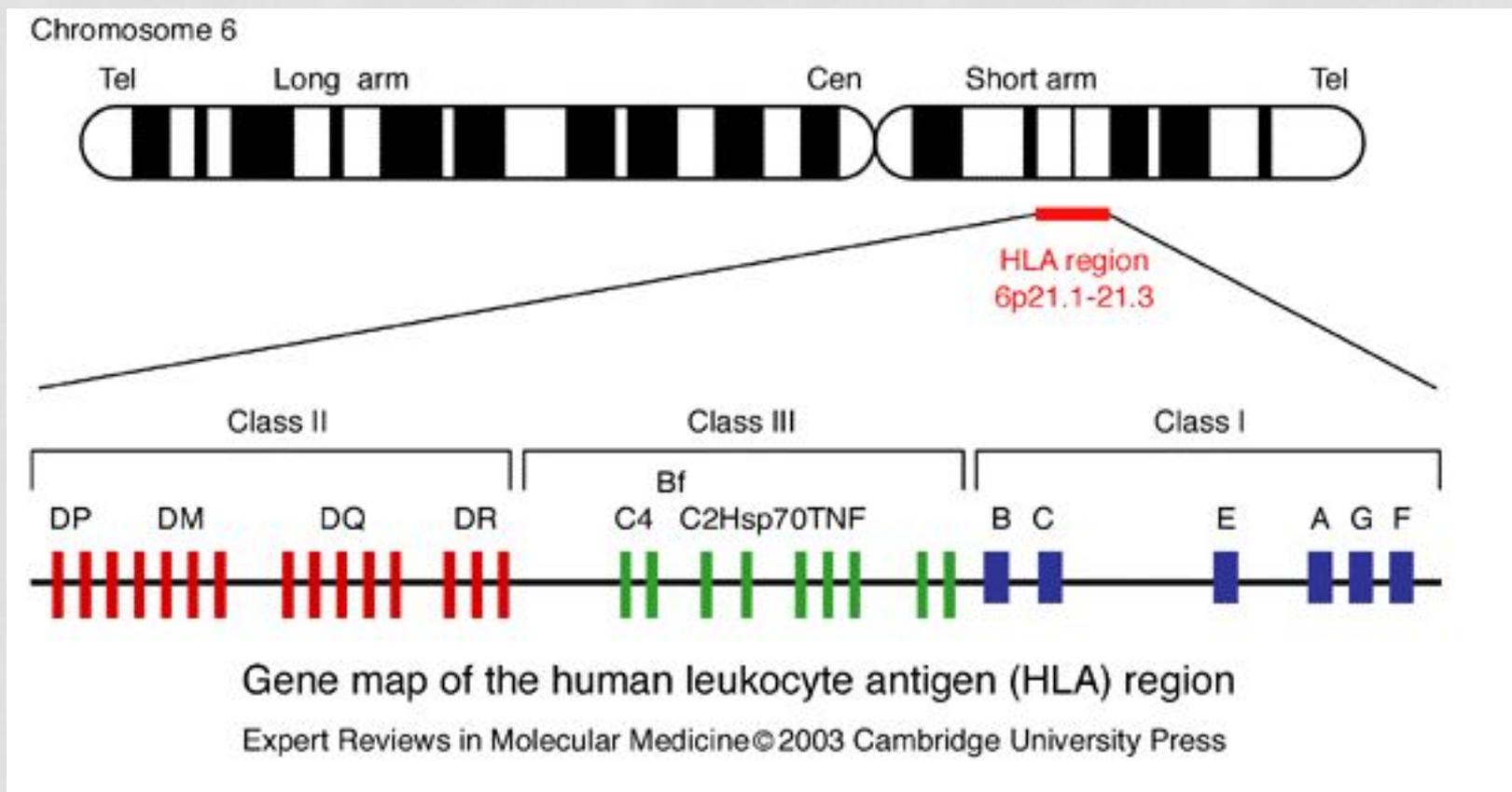
+ АИТ или ДТЗ
(Синдром Шмидта/
Schmidt syndrome)

+ 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

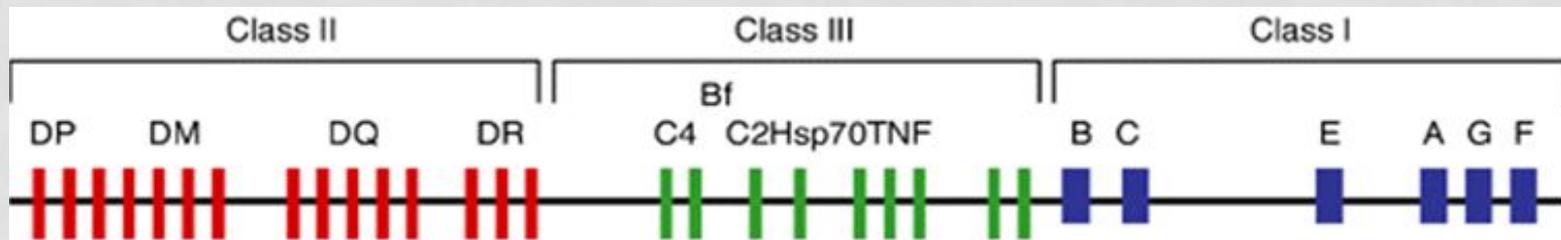
DRB1*01
DRB1*0801
DRB1*0901
DRB1*1001

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

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

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ АПС-2

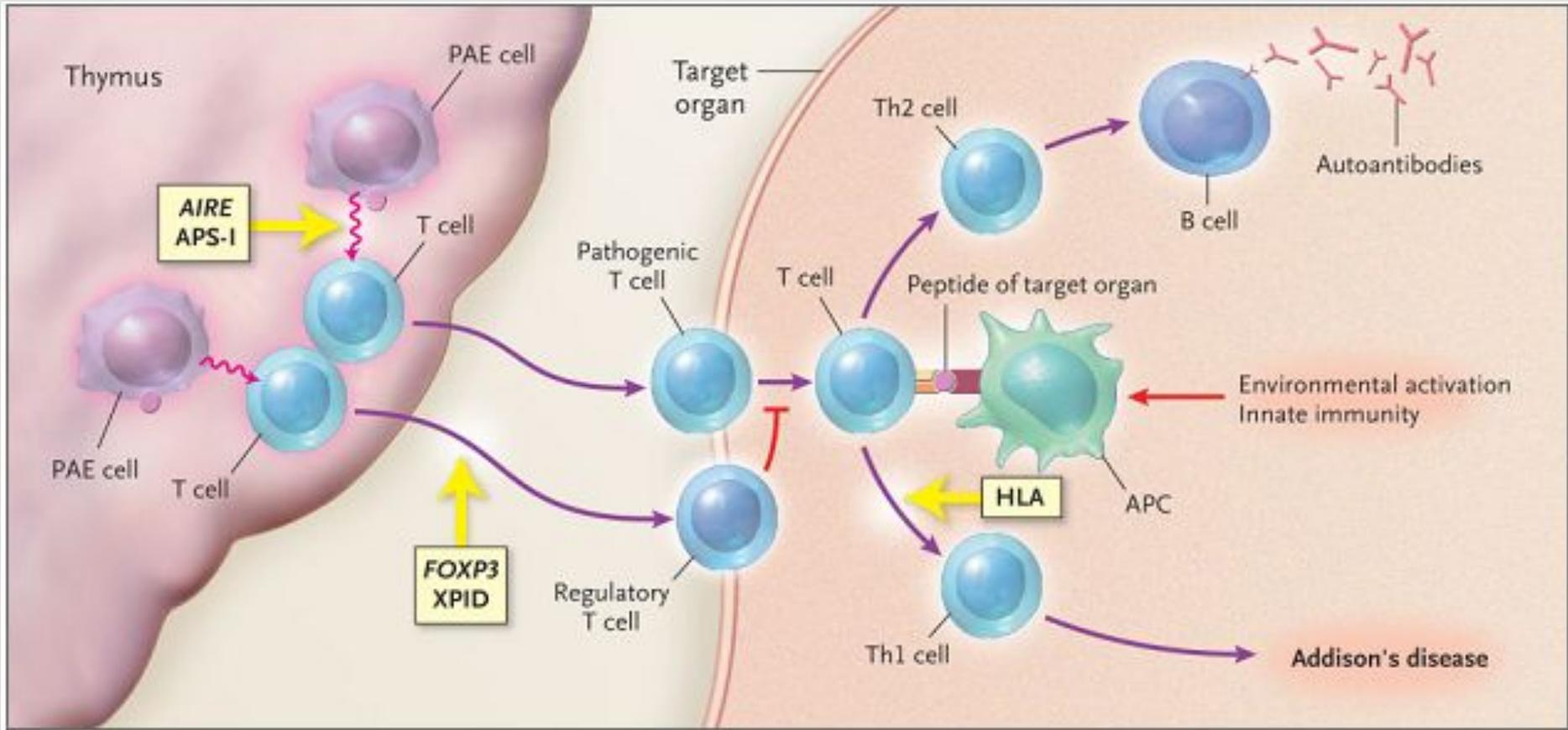
Ген	Мех-м действия	Полиморфизм/мутация	Заболевание
HLA	Презентация антигена	DR3-DQ2/DR4-DQ8	СД 1 типа
		DR3-DQ2	Целиакия
		DR3-DQ2/DRB1*0404-DQ8	Б-нь Аддисона
		DR3-DQ2/DR4-DQ8	Б-нь Грейвса-Базедова
		DR3 DR5	Первичный гипогонадизм



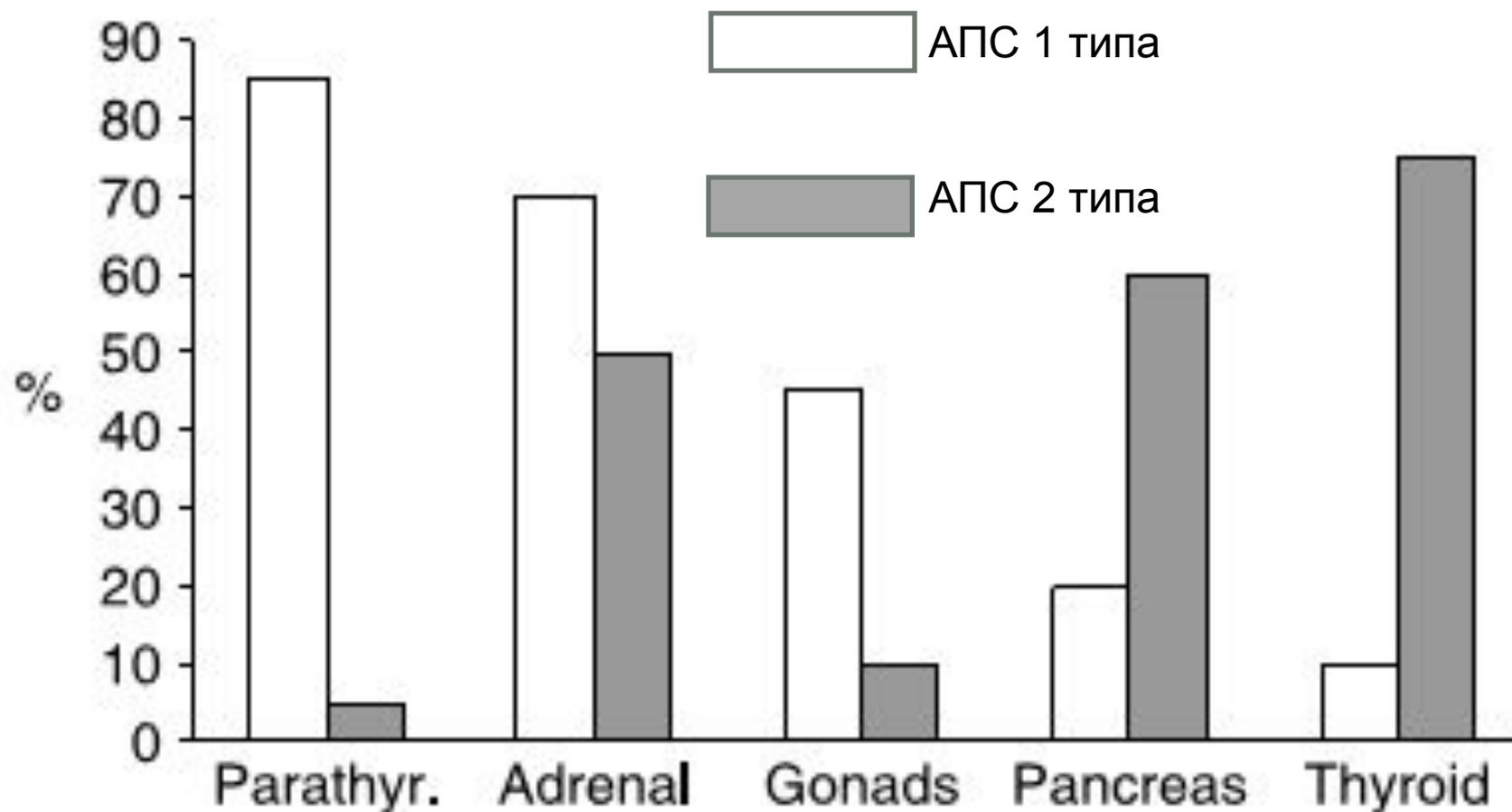
Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

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 –

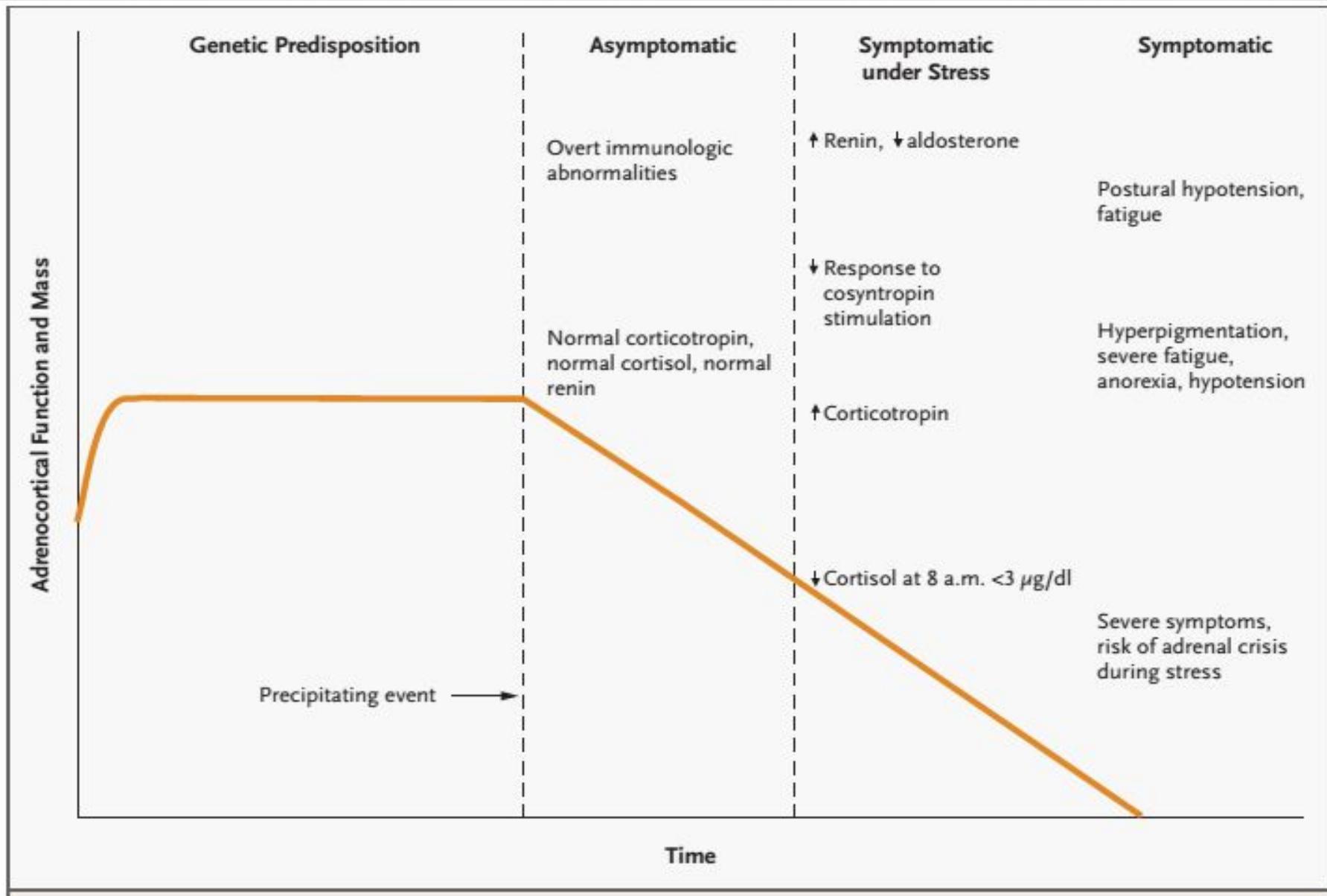
- Сепсис
- Неопластические заболевания
- Фульминантной формы гепатита

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

Заболевание	Аутоантиген	Ткань/клетки
СД 1 типа	GAD ₆₅ , IA-2, IAA, ICA	β-клетки
Болезнь Грейвса-Базедова	pTТГ	Тироциты
АИТ Хашимото	ТПО/ТГ	Фермент/белок
Гипопаратиреоз	Ca ²⁺ -чувствительный рецептор	Паращитовидные железы
Болезнь Аддисона	21-ОН, 17-ОН, P450 _{scc}	Фермент
Гипогонадизм	17-ОН, CYP450 _{scc}	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 Ca^{2+} в кишечнике □
при манифестации НН у пациента с гипопаратиреозом
уровень 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!