ترجمه:
دکتر محمدحسن هدایتی اُمامی-متخصص داخلی (غدد)
دکتر البرز هدایتی امامی-متخصص داخلی

سندروم های خودایمنی چندغده اندوکرینی-بخش ۱

سندروم های کمبود کار چندغده اندوکرینی، نام های مختلفی دارد. تفاوت نام ها، منعکس کننده نابسامانی های بسیار گسترده ای است که همراه و وابسته به این سندروم وجود دارد و دیگر آنکه تظاهرات بالینی آن سندروم ها هم بسیار ناهمگون است. نامی که ما در این فصل انتخاب کرده ایم سندروم خودایمنی چندغده اندوکرینی است.

APS
Autoimmune
Polyendocrine
Syndrome

این نوع بیماری ها را کُلاً به دو دسته تقسیم می کنند: سندروم خودایمنی چندغده اندوکرینی نوع ۱ و نوع ۲. برخی برحسب نوع خودایمنی دخیل، نوع ۳ و نوع ۴ هم قائل شده اند، لیکن از جهات بسیار، این تقسیم بندی اضافی، چیزی بر دانش ما در باره بیماریزایی این بیماری یا امکان پیشگیری از عوارض آنها در یکایک بیماران نمی افزاید. نکته مهم در این زمینه آن است که در این سندروم، تعداد زیادی بیماری غیراندوکرینی هم جزو مجموعه بیماری های آنهاست و همین امر حاکی از آن است که گرچه نابسامانی خودایمنی زمینه ای، عمدتا دستگاه اندوکرین را هدف می گیرد، لیکن بافت های دیگر را مصون از آشفتگی ها نمی کند. بیماری های همراه APS-1 و APS-2 به طور خلاصه در جدول۱ ذکر شده است. شناخت این سندروم ها و تظاهرات بیماری های این مجموعه، کمک می کند تا بیماری های اضافه دیگری که در این مجموعه قرار دارند، هم در خود بیمار و هم در بستگان وی زودتر کشف شود و به موقع تحت درمان قرار بگیرد.

APS-1	*Autoimmune Polyendocrine Syndrome* (Type 1)
APS-2	*Autoimmune Polyendocrine Syndrome* (Type 2)

APS-1

نام در OMIM ، ۲۴۰۳۰۰ ؛ نام دیگر آن، APECED است. کاندیدیاز مخاطی پوستی، هیپوپاراتیروئیدی و بیماری آدیسون سه جزء اصلی این بیماری است. ولی همانطور که در جدول ۱ ذکر شده است، چندین دستگاه دیگر بدن هم در زمان های مختلف گرفتار می‌شود. APS-1 نادر است و تنها کمتر از ۵۰۰ مورد آن گزارش شده است.

شکل کلاسیک APS-1 ، مرضی اتوزومی مغلوب است، در اثر جهش هایی در ژن(AIRE (AutoImmune Regulator gene که روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد، به وجود می آید. این ژن بیش از همه در یاخته های پوششی مدولاری تیموس بیان می شود؛ و بیان آنتی ژنهای خودی اختصاصی بافتها (مثلا انسولین) را تحت کنترل دارد. حذف این تنظیم کننده، بیان آنتیژن های خودی اختصاصی بافت ها را کاهش می دهد و فرض براین است که در اثر آن، شرایطی فراهم می شود تا T سل های فعال خودی از نابودی در همان مرکز نجات پیداکنند (می دانیم که در حالت طبیعی، این T سل ها در جریان به کمال رسیدن، در خود طحال نابود می شود). ژن AIRE در یاخته های پوششی موجود در اعضای لنفوئید محیطی هم بیان می شود، ولی نقش و وظایف این ژن در این بافت های خارج تیموسی هنوز مورد اختلاف نظر است. تاکنون بیش از ۱۰۰ جهش در این ژن یافته اند و فراوانی

آن درگروه های قومی معینی، نظیر ساردینی ها، فنلاندی ها، نوروژی ها و ایرلندیها زیاد است. اخیراً چند جهش اتوزومی غالب هم یافته اند؛ این جهش ها به جای ناحیه CARD،اصولا در پاره PHD1 ژن قرار دارند(جهش های ناحیه CARD، اتوزومی مغلوبند).

افرادی که دچار شکل غیرکلاسیک APS-1 هستند، علائم بیماریشان دیرتر شروع می شود و خود بیماری کمتر ماهیت تهاجمی دارد و تمام اجزای گسترده خودایمنی این بیماری هم در آنان نمود پیدا نمی کند.

نوع ۱	نوع ۲	غیره
Endocrine	**Endocrine**	IPEX (immune dysfunction polyendocrinopathy X-linked)
Addison's disease	Addison's disease	Thymic tumors
Hypoparathyroidism	Type 1 diabetes	Anti-insulin receptor antibodies
Hypogonadism	*Graves' disease or autoimmune thyroiditis*	POEMS syndrome
Graves' disease or autoimmune thyroiditis	*Hypogonadism*	Insulin autoimmune syndrome (Hirata's syndrome)
Type 1 diabetes		Adult combined pituitary hormone deficiency (CPHD) with anti-Pit1 autoantibodies
		Kearns-Sayre syndrome
		DIDMOAD syndrome
Nonendocrine	**Nonendocrine**	Congenital rubella associated with thyroiditis and/or diabetes
Mucocutaneous candidiasis	Celiac disease, dermatitis herpetiformis	
Chronic active hepatitis	Pernicious anemia	
Pernicious anemia	Vitiligo	
Vitiligo	*Alopecia*	
Asplenism	*Myasthenia gravis*	
Ectodermal dysplasia	*IgA deficiency*	
Alopecia	*Parkinson's disease*	
Malabsorption syndromes	*Idiopathic thrombocytopenia*	
IgA deficiency		

DIDMOAD, *d*iabetes *i*nsipidus, *d*iabetes *m*ellitus, progressive bilateral *o*ptic *a*trophy, and sensorineural *d*eafness; POEMS, *p*olyneuropathy, *o*rganomegaly, *e*ndocrinopathy, *M*-protein, and *s*kin changes.

توجه: مواردی که با حروف ایتالیک نوشته شده، آن‌هائی هستند که شیوع کمتری دارند

جدول۱) بیماری های همراه با سندروم های خودایمنی چندغده اندوکرینی

تظاهرات بالینی

شکل کلاسیکAPS-1در همان اوایل زندگی، اغلب در دوران شیرخوادگی آشکار می شود(جدول۲). کاندیدیاز مخاطی پوستی، بدون نشانه هایی از بیماری عمومی، اغلب اولین تظاهر این بیماری است. این ضایعه قارچی، دهان و ناخن را بیشتر از پوست و مری گرفتار می کند. کاندیدیاز مزمن دهانی ممکن است ضایعه آتروفیک با نواحی حاکی از لُکوپلاکی ایجاد کند، این نواحی لکوپلاکی پیش درآمد کارسینوم در آینده است.

علت این سندروم وابسته به دوچیز است: آتوآنتی بادی های ضدسیتوکین مرتبط با T helper (TH) ۱۷، و کاهش تولید این سیتوکین ها توسط یاخته های تک هسته ای خون محیطی. آن اتوآنتی بادی ها، ضد انترلوکین IL- 17A ، IL-17F و IL-22 هستند.

معمولا بیمار سپس دچار هیپوپاراتیروئیدی می شود و ترتیب ظهور بیماری ها متغیر است.

کاندیدیاز تقریبا در همه بیماران وجود دارد و به درمان هم چندان خوب جواب نمی دهد.

هیپوپاراتیروئیدی در بیش از ۸۵درصد بیماران وجود دارد. فراوانی بیماری آدیسون هم نزدیک به ۸۰درصد است.

نارسایی گناد، زنان را بیشتر از مردان گرفتار می‌کند(۷۰ ٪ در برابر ۲۵ ٪) و هیپوپلازی مینای دندان نیز فراوان است(در حدود۷۷ ٪ بیماران دیده می شود) و سایر بیماری های اندوکرینی شیوع کمتری دارند و عبارتند از دیابت نوع ۱ (۲۳ ٪) و بیماری خودایمنی تیروئید(۱۸ ٪).

تظاهرات غیراندوکرینی هم شیوع کمتری دارد و عبارتند از آلوپسی(۴۰ ٪)، وتیلیگو (۲۶ ٪)، سوء جذب رودهای (۱۸٪)، آنمی پرنیشیوز (۳۱ ٪)، هپاتیت مزمن فعال (۱۷ ٪) و دیستروفی ناخن.

یک تظاهر غیرمعمول و ضعیف و نحیف کننده بیمار عبارتست از پیدایش اسهال/یبوست سرکش که ممکن است با انهدام یاخته های کرومافینی یا کرومافین مانند روده ربط داشته باشد، این یاخته ها توسط اتوآنتی بادی ضد آن، منهدم می شود.

نوع ۱ (APS 1)	نوع ۲ (APS 2)
Early onset: infancy	Later onset
Siblings often affected and at risk	Multigenerational
Equivalent sex distribution	Females > males affected
Monogenic: *AIRE* gene, chromosome 21, autosomal recessive	Polygenic: *HLA, MICA, PTNP22, CTLA4*
Not HLA associated for entire syndrome, some specific component risk	DR3/DR4 associated; other HLA class III gene associations noted
Autoantibodies to type 1 interferons and IL-17 and IL-22	No autoantibodies to cytokines
Autoantibodies to specific target organs	Autoantibodies to specific target organs
Asplenism	No defined immunodeficiency
Mucocutaneous candidiasis	Association with other nonendocrine immunologic disorders like myasthenia gravis and idiopathic thrombocytopenic purpura

APS, autoimmune polyendocrine syndrome; HLA, human leukocyte antigen; IL, interleukin.

جدول۲)مقایسه دو سندروم خودایمنی چندغده اندوکرینی

میزان بروز بسیاری از این بیماری ها در دهه اول و دوم زندگی در اوج است، لیکن هریک از اجزای این بیماری، در زمان های مختلف زندگی ظاهر می شود. بنابراین میزان شیوع ممکن است بیشتر از آن مقداری باشد که قبلا گزارش شده بود.

تشخیص

تشخیص APS-1، تشخیصی بالینی است؛ هرگاه دو جزو اصلی این بیماری در فردی پیدا باشد، می گویند دچار APS-1 است. فرزند هر فرد مبتلا به APS-1 ، هرگاه فقط یکی از سه جزو این بیماری را داشته باشد، باید گفت که دچار همین سندروم است، زیرا ماهیت توارثی این بیماری را می شناسیم. برای یافتن جهش ها، باید آزمایش ژنتیکی ژن AIRE انجام شود. با یافتن دو آنتی بادی ضد اینترفرون آلفا و اینترفرون اُمگا، نزدیک به ۱۰۰ ٪ موارد مبتلا به APS-1 را می توان پیدا کرد. این اتوآنتی بادی ها ارتباطی با نوع جهش ژن ندارند و در بیماری های خودایمنی دیگر هم پیدا نمی شوند.

هر اختلال زمینه ای را باید برمبنای تظاهرات بالینی خاص آن تشخیص داد(جدول ۳ الف و ب).

کاندیدیاز مخاطی پوستی ممکن است در سرتاسر لوله گوارش وجود داشته باشد یا پیداشود و ممکن است بتوان در مخاط دهان یا در آزمایش مدفوع قارچ را یافت. برمبنای علائم موجود است که باید از متخصص گوارش خواست مری را از نظر کاندیدیاز یا تنگی ثانویه مورد بررسی قرار بدهد. سایر تظاهرات دستگاه گوارش APS-1 از جمله سوء جذب و یبوست شدید ممکن است باعث شود این بیماران جوان، اول به متخصص گوارش مراجعه کنند. یافته های اختصاصی درمعاینه، شامل افزایش پیگمانتاسیون، وتیلیگو، آلوپسی، تتانی، و نشانه های پرکاری و کمکاری تیروئید هم ممکن است از سرنخ های پیدایش اجزای دیگر این سندروم باشند.

پیدایش اتوآنتی بادی های اختصاصی این بیماری کمک می کند تا تشخیص آن تایید شود و خطر بروز بیماری ها را در آینده خبر بدهد. به عنوان مثال یافتن اتوآنتی بادی ضدسیتوکین(ضد IL-17 و ضد IL-22) تایید می کند که کاندیدیاز مخاطی پوستی ناشی از APS-1 است. وجود آنتی بادی ضد۲۱ هیدروکسیلاز یا ضد۱۷-هیدروکسیلاز، تایید می کند که بیمار دچار بیماری آدیسون است یا در آینده دچار آن خواهد شد) این آنتی بادی ها در مبتلایان به نارسائی آدرنال مرتبط با APS-1 فراوان تر است. سایر اتوآنتی های موجود در دیابت نوع۱(مثلا آنتی بادی ضد GAD65)، در آنمی پرنیشیوز و در اجزای دیگر این سندروم را باید جهت بیماریابی در دوره های منظم (هر ۶ تا۱۲ ماه برحسب سن فرد) جستجوکرد.

نماهای بالینی	این بررسی‌ها را انجام بدهید
APS-1	
Addison's disease	Sodium, potassium, ACTH, cortisol, 21- and 17-hydroxylase autoantibodies
Diarrhea	History
Ectodermal dysplasia	Physical examination
Hypoparathyroidism	Serum calcium, phosphate, PTH
Hepatitis	Liver function tests
Hypothyroidism/Graves' disease	TSH; thyroid peroxidase and/or thyroglobulin autoantibodies and anti-TSH receptor Ab
Male hypogonadism	FSH/LH, testosterone
Malabsorption	Physical examination, anti-IL-17 and anti-IL-22 autoantibodies
Mucocutaneous candidiasis	Physical examination, mucosal swab, stool samples
Obstipation	History
Ovarian failure	FSH/LH, estradiol
Pernicious anemia	CBC, vitamin B_{12} levels
Splenic atrophy	Blood smear for Howell-Jolly bodies; platelet count; ultrasound if positive
Type 1 diabetes	Glucose, hemoglobin A_{1c}, diabetes-associated autoantibodies (insulin, GAD65, IA-2, ZnT8)

Ab, antibody; ACTH, adrenocorticotropic hormone; APS, autoimmune polyendocrine syndrome; CBC, complete blood count; FSH, follicle-stimulating hormone; IL, interleukin; LH, luteinizing hormone; PTH, parathyroid hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

جدول ۳ -الف) نماهای بالینی و توصیه ها برای بررسی سندروم خودایمنی چندغده اندوکرینی نوع ۱ (APS 1)

در همین زمان ها باید بررسی های آزمایشگاهی زیر را هم انجام داد: آزمون های کامل متابولیک، فسفر، منیزیم، TSH، ACTH صبحگاه، هموگلوبین A1c، سطح ویتامین B12 سرم و شمارش کامل خون با جستجوی اجسام Howell-Jolly در خون محیطی (به عنوان نشانه ای از Asplenism). با یافتن هر ناهنجاری در معاینه یا در آزمون ها باید عضو مربوطه را مورد بررسی بیشتری قرار داد(مثلا با یافتن اجسام Howell-Jolly ، معلوم می شود باید طحال را با سونوگرافی بررسی کرد).

نماهای بالینی	این بررسی‌ها را انجام بدهید
APS-2	
Addison's disease	21-Hydroxylase autoantibodies, ACTH stimulation testing if positive
Alopecia	Physical examination
Autoimmune hyper- or hypothyroidism	TSH; thyroid peroxidase and/or thyroglobulin autoantibodies, anti-TSH receptor Ab
Celiac disease	Transglutaminase autoantibodies; small intestine biopsy if positive
Cerebellar ataxia	Dictated by signs and symptoms of disease
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Dictated by signs and symptoms of disease
Hypophysitis	Dictated by signs and symptoms of disease, anti-Pit1 autoantibody
Idiopathic heart block	Dictated by signs and symptoms of disease
IgA deficiency	IgA level
Myasthenia gravis	Dictated by signs and symptoms of disease, antiacetylcholinesterase Ab
Myocarditis	Dictated by signs and symptoms of disease
Pernicious anemia	Anti-parietal cell autoantibodies
	CBC, vitamin B_{12} levels if positive
Serositis	Dictated by signs and symptoms of disease
Stiff man syndrome	Dictated by signs and symptoms of disease
Vitiligo	Physical examination, NALP-1 polymorphism

Ab, antibody; ACTH, adrenocorticotropic hormone; APS, autoimmune polyendocrine syndrome; CBC, complete blood count; FSH, follicle-stimulating hormone; IL, interleukin; LH, luteinizing hormone; PTH, parathyroid hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

جدول۳ -ب) نماهای بالینی و توصیه ها برای بررسی سندروم خودایمنی چندغده اندوکرینی نوع ۲ (APS 2)

Complete Metabolic Panel

آزمون کامل متابولیک

- **Albumin:** 3.4 to 5.4 g/dL (34 to 54 g/L)
- **Alkaline phosphatase:** 20 to 130 U/L
- **ALT (alanine aminotransferase):** 4 to 36 U/L
- **AST (aspartate aminotransferase):** 8 to 33 U/L
- **BUN (blood urea nitrogen):** 6 to 20 mg/dL
- **Calcium:** 8.5 to 10.2 mg/dL
- **Chloride:** 96 to 106 mEq/L
- **CO2 (carbon dioxide):** 23 to 29 mEq/L
- **Creatinine:** 0.6 to 1.3 mg/dL
- **Glucose:** 70 to 100 mg/dL
- **Potassium:** 3.7 to 5.2 mEq/L
- **Sodium:** 135 to 145 mEq/L
- **Total bilirubin:** 0.1 to 1.2 mg/dL
- **Total protein:** 6.0 to 8.3 g/dL

درمان APS-1

هریک از بیماری های این مجموعه را طبق آنچه در فصل های مربوطه ذکر شده، درمان می‌کنند. جایگزین کردن هورمون های کاهش یافته، اکثر بیماری های اندوکرینی مذکور را درمان خواهد کرد. باید روی چند نکته منحصر به سندروم APS تاکید کنیم. نارسائی اولیه آدرنال ممکن است توسط کمکاری تیروئید مخفی بماند، زیرا در کمکاری تیروئید، نیمه عمر کورتیزول طولانی می شود. خطر در این است که درمان جایگزینی با هورمون تیروئید در بیماری که نارسائی آدرنال وی تشخیص داده نشده است، ممکن است موجب بروز بحران آدرنال شود. بنابراین همه کسانی که کمکاری تیروئید دارند و احتمال میدهید دچار APS-1 باشند، پیش از تجویز هورمون تیروئید، از طبیعی بودن کار آدرنال مطمئن شوید. در صورت وجود نارسائی آدرنال، پیش از تجویز هورمون تیروئید، اول درمان با گلوکوکورتیکوئیدها را شروع کنید.تجویز کتوکونازول برای درمان کاندیدیاز مخاطی پوستی در فردی که دچار نارسائی تحت بالینی آدرنال است، ممکن است موجب بروز بحران آدرنال شود. علاوه برآن علاج قطعی کاندیدیاز مخاطی پوستی کار دشواری است. آن بیمارانی که گرفتاری های مرضی شدیدتری دارند ممکن است به درمان با دگرگون کننده های ایمنی نیاز داشته باشند، ولی استفاده از این داروها رایج نیست.