

ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی امامی - متخصص داخلی (غدد)
دکتر البرز هدایتی امامی - متخصص داخلی

سندروم های خودایمنی چندغده اندوکرینی - بخش ۲

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: <i>AIRE</i> gene, chromosome 21, autosomal recessive	Polygenic: <i>HLA, MICA, PTNP22, CTLA4</i>
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.

(جدول ۱)

HLA-DR4 دارد. به نظر می رسد سایر ژن های کلاس I و کلاس II و آلل هایی نظیر HLA-B8، HLA-DQ2، و HLA-DQ8 و زیرگروه HLA-DR، نظیر DRB1*04:04 شخص را آماده ابتلا به بیماری عضوی خاص می کند. ناخوشی های مرتبط با HLA-B8 و HLA-DR3 عبارتند از کمبود انتخابی IgA، درماتومیوزیت جوانان، درماتیت هرپتیفرم، آلپسی، اسکلودرمی، پورپورا ترومبوسیتوپنی خودایمنی، هیپوفیزیت، استئوپنی متافیزی، و سروزیت. فرض کرده اند چندین ژن ایمنی دیگر با بیماری آدیسون و بنابراین با APS-2 همراه هستند. آلل " ۵،۱ " ژن MHC، مولکول MIC-A غیرمعمول از HLA کلاس II است. آلل MIC-A5.1 همراهی بسیار مستحکمی با مواردی از بیماری آدیسون دارد که ناشی از رابطه ناهماهنگ با DR3 یا DR4 به حساب نمی آید. نقش آن پیچیده تر می شود زیرا ژن های معینی از HLA کلاس I می توانند این اثر را خنثی کنند. PTPN22 رمزگذار پلیمورفیسم در فسفاتاز تیروزین پروتئین

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. در شماره پیشین بخش ۱ این مقاله بچاپ رسید که به موضوعات APS-1، تظاهرات بالینی، تشخیص و درمان APS-1 پرداخته شد. ادامه این مقاله را در ادامه می خوانید.

APS-2

OMIM 269200) APS-2 شایعتر از APS-1 است؛ شیوع آن ۱-۲ درصد هزار نفر است. تمایل به جنس زن دارد و اغلب در زنان دیده می شود و نسبت زن به مرد سه به یک است. برخلاف APS-1، اغلب در بزرگسالی شروع می شود و اوج بروز APS-2 بین ۲۰ الی ۶۰ سالگی است. توارث آن خانوادگی و چند نسلی است (جدول ۱).

وجود دو یا بیش از دو کمبود/زیادی اندوکرینی زیر در یک فرد گواه آن است که وی دچار APS-2 است؛ نارسایی اولیه آدرنال (بیماری آدیسون؛ ۵۰-۷۰٪)، بیماری گریوز یا تیروئیدیت خودایمنی (۱۵-۶۹٪)، دیابت نوع ۱ (۴۰-۵۰٪) و هیپوگنادی اولیه. چند بیماری خودایمنی دیگر که در این افراد شایع است عبارتند از بیماری سلیاک (۳-۱۵٪)، میاستنی گراو، وتیلگو، آلپسی، سروزیت، و آنمی پریشیوز. این بیماری ها در فرد مبتلا فراوان تر است، ولی ممکن است در اعضای خانواده وی هم رخ دهد (جدول ۲).

ملاحظات ژنتیکی

عامل خطر برای APS-2 را روی ژنهای در کمپلکس HLA روی کروموزوم ۶ یافته اند. نارسایی اولیه آدرنال در APS-2، ولی نه در APS-1، همراهی مستحکمی با هر دو HLA-DR3 و

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, adrenocorticotrophic 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 ۲)

مثلاً حدود ۵۰ درصد مبتلایان به بیماری آدیسون، در بقیه عمر خود دچار بیماری خودایمنی دیگری هم می‌شوند. اتوانتی بادی‌ها، طبق آن چه قبلاً شرح داده شد، ممکن است سال‌ها پیش از آشکارشدن علائم و نشانه‌های بیماری قابل کشف باشد و با یافتن آنها پزشک باید بیمار را تحت نظر قرار بدهد، تا در زودترین زمان ممکن، شروع بیماری را تشخیص بدهد (جدول ۲ و ۳). برای هر جز اندوکرینی این بیماری، آزمون(های) خودایمنی مناسب ذکر شده است، و اگر این آزمون(ها) مثبت بودند، باید آزمون‌های فیزیولوژیک هم انجام شود تا بیماری آشکار یا تحت بالینی از دیده پنهان نماند. برای بیماری آدیسون، آنتی بادی ضد ۲۱ هیدروکسیلاز، از نظر خطر بروز نارسایی آدرنال ارزش تشخیصی بسیار زیادی دارد. ولی ممکن است سال‌ها طول بکشد تا بیمار دچار علائم و نشانه‌های آشکار کمکاری آدرنال شود. در بیمارانی که از نظر آنتی بادی ضد ۲۱ هیدروکسیلاز مثبت هستند، آزمون‌های بیماریابی عبارتند از اندازه‌گیری ACTH و کورتیزول در نمونه خون صبحگاهی؛ این آزمون‌ها باید سالی یکبار تکرار شود. بالا رفتن سطح ACTH یا پائین آمدن سطح کورتیزول در زمانهایی در آینده، همراه با نشانه‌ها و علائم نارسایی آدرنال، باید مشوق انجام آزمون تحریک با کوزینتروپین باشد.

با اندازه‌گیری آنتی بادی‌های ضدانسولین، GAD65، IA-2 و ZnT8 می‌توان از نظر دیابت نوع ۱، بیماریابی کرد. هر چقدر تعداد بیشتری از این آنتی بادی‌ها مثبت و فاکتورهای متابولیک (آزمون اختلال در تحمل به گلوکز خوراکی) وجود داشته باشند، احتمال سیر پیشرونده به سوی دیابت نوع ۱ بیشتر است. اکنون وجود دو یا بیش از دو آنتی بادی‌های مذکور در فردی که اختلال تحمل به گلوکز طبیعی دارد، به عنوان مرحله اول دیابت نوع ۱ به حساب می‌آید و احتمال آنکه چنین فردی در زمانی در آینده دچار دیابت آشکار شود، نزدیک به ۱۰۰ درصد است. اکنون تلاش‌های زیادی در دست انجام است تا بستگان فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ و توده مردم را از نظر آن، بیماریابی کنند تا افرادی که دارای اتوانتی بادی‌های ضد جزیره‌ای هستند شناسایی شوند؛ همین افراد، مناسب کارآزمایی‌های مداخله‌ای هستند. هدف این کارآزمایی‌ها آن است که پیش از ورود دیابت به مرحله بالینی، سیر آن را تغییر بدهند.

آزمون‌های بیماریابی برای بیماری تیروئید می‌تواند شامل آنتی پراکسیداز تیروئید (TPO) یا آنتی تیروگلوبولین، یا آنتی بادی ضد گیرنده TSH برای بیماری گریوز باشد. سپس با اندازه‌گیری

است؛ این آنتی بادهای در راه‌های صدور/اجرای دستورات درون لنفوسیت‌های T و B شراکت دارند. در ایجاد دیابت نوع ۱، بیماری آدیسون و سایر حالات خودایمنی دخالت دارند. CTLA4 گیرنده‌ای روی سطح لنفوسیت‌های T-cell است؛ به عنوان بخشی از راه شماره ۲ صدور/اجرای دستورات، سطح فعالیت این یاخته‌ها را در گروگن می‌کند (مثلاً از طریق چسبیدن به CD80/86 روی یاخته‌های عرضه‌کننده آنتیژن). به نظر می‌رسد پلیمورفیسم این ژن موجب فروکاستن بیان گیرنده روی سطح یاخته می‌شود و از این راه فعالیت و تکثیر T-cell‌ها را کاهش می‌دهد و به نظر می‌رسد به ایجاد بیماری آدیسون و بالقوه به ایجاد سایر اجزای APS-2 کمک می‌کند. گونه‌های آلی IL-2R α با پیدایش دیابت نوع ۱ و بیماری خودایمنی تیروئید ربط و در ایجاد فنوتیپ APS-2 در برخی افراد دخالت دارد. پس از پیدایش یکی از اجزای این بیماری، احتمال ظهور دومین بیماری مرتبط با آن در فرد مبتلاء، شایعتر از توده مردم است.

کدام آزمون‌ها را باید انجام بدهیم و دفعات بیماریابی باید چقدر باشد؟ در این باره‌ها، اختلاف نظر وجود دارد. در هر خانواده با سابقه مستحکم از بیماری‌های خودایمنی، اگر هر فرد این خانواده دچار یکی از اجزاء این بیماری شود، باید به وجود این بیماری در وی مظنون شد. ظهور شکل‌های نادر حالات خودایمنی، نظیر بیماری آدیسون، باید پزشک را وارد بیماریابی گسترده‌تری از نظر بیماری‌های وابسته به این سندروم انجام دهد.

درمان APS-2

به جز بیماری گریوز، تدابیر درمانی سایر اجزای اندوکرینی APS-2 عبارتست از تجویز هورمون جایگزین. همانطور که مورد APS-1 ذکر شد، نارسائی آدرنال ممکن است توسط کمکاری اولیه تیروئید مخفی بماند و طبق آن چه قبلاً ذکر شد باید به آن توجه داشت.

در مبتلایان به دیابت نوع ۱، کاهش نیاز به انسولین یا بروز هیپوگلیسمی بدون هیچ دلیل آشکار، ممکن است نشانه ای از پیدایش نارسائی آدرنال باشد.

هیپوگلیسمی در مبتلایان به APS-2 بیشتر ناشی از سوء جذب است تا هیپوپاراتیروئیدی؛ علت شایع بالقوه هیپوگلیسمی در این بیماران، بیماری سلیاکی است که بدون تشخیص مانده است. درمان ایمنی برای بیماری های خویشی اندوکرینی، تنها در مورد دیابت نوع ۱ انجام شدنی است، بیشتر به این خاطر که این بیماری در سرتاسر عمر، بر خود بیمار و بر جامعه فشار وارد می کند. چنین درمانی می تواند دوره ماه عسل دیابت نوع ۱ را طولانی تر کند، ولی در درازمدت، قرین موفقیت نبوده است.

داروهایی که برای این منظور به کار می رود عبارتند از آنتی CD3 دگرگون شده نظیر rituximab، abatacept، alefacept و دوز کم گلوبلین ضد تیموسیت. آنتی بادی مونوکلونال ضد CD3 (teplizumab) اگر در مرحله دوم دیابت نوع ۱ (یعنی فرد دارای اتوآنتی بادیها و دچار اختلال در تحمل گلوکز هست) به این افراد داده شود، ممکن است شروع دیابت بالینی را به طور متوسط دو سال به عقب بیندازد. پژوهش های در دست انجام در زمینه علوم پایه و بالینی، با استفاده از راه های نوین درمان و درمان ترکیبی، ممکن است تدابیر درمانی این بیماری و سایر حالات خودایمنی دارای راه های مشترک را تغییر بدهند.

خودایمنی های اندوکرینی ناشی از مهارکننده های ایستگاه بازرسی ایمنی (ICI)، داروهائی که ایستگاه بازرسی ایمنی (نظیر پروتئین شماره 1 مرگ برنامه ریزی شده یاخته = PD-1 و چسبانه آن = PD-L1، یا CTLA-4) را مهار می کنند، در درمان بسیاری از سرطان های پیشرفته، اثرات سودمندی داشته اند. این مهارکننده های ایستگاه بازرسی ایمنی، تنظیم ایمنی منفی را متوقف می کنند و از این راه اجازه می دهند واکنش ایمنی مستقیماً بر علیه یاخته سرطانی وارد عمل شود. این کار، تبعات ایمنی ناخوشایندی هم دارد، مخصوصاً واکنش ایمنی را به سوی بافت های خودی هدایت می کند. با این نوع درمان ها، در افراد تحت درمان، دیابت نوع ۱، بیماری تیروئید، هیپوفیزیت، و نارسایی آدرنال

DISEASE	HLA ASSOCIATION	INITIATING FACTOR	MECHANISM	AUTOANTIGEN
Graves' disease	DR3	Iodine Anti-CD52	Antibody	TSH receptor
Myasthenia gravis	DR3, DR7	Thymoma Penicillamine	Antibody	Acetylcholine recept
Anti-insulin receptor	?	SLE or other autoimmune disease	Antibody	Insulin receptor
Hypoparathyroidism	?	?	Antibody	Cell surface inhibitor
Insulin autoimmune syndrome	DR4, DRB1*0406	Methimazole Sulphydryl-containing drugs	Antibody	Insulin
Celiac disease	DQ2/DQ8	Gluten diet	T cell	Transglutaminase
Type 1 diabetes	DR3/DR4 DQ2/DQ8	?	T cell	Insulin, GAD65, IA-2, ZnT8, IGRP
Addison's disease	DR3/DR4 DRB1*0404	Congenital rubella Unknown	T cell	21-Hydroxylase P450-5cc
Thyroiditis	DR3/DQB1*0201 DQA1*0301	Iodine Interferon α	T cell	Thyroglobulin Thyroid peroxidase
Pericious anemia	?	?	T cell	Intrinsic factor H+/K+ ATPase
Vitiligo	?	Melanoma Antigen Immunization	?	Melanocyte
Chromosome dysgenesis-trisomy 21 and Turner's syndrome	DQA1*0301	?	?	Thyroid, islet, transglutaminase
Hypophysitis	?	Pit-1, TOR2B	?	Pituitary, Pit-1

APS, autoimmune polyendocrine syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; TSH, thyroid stimulating hormone.

جدول ۳) APS-2 و همراهی با بیماری های چندگانه اندوکرینی دیگر

سالیانه سطح TSH می توان این افراد را پیگیری کرد. بیماری سلیاک را می توان با آزمون آنتی بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG) بیماریابی کرد. در آنهایی که سنشان کمتر از ۲۰ سال است، هر یکی دوسال باید این آزمون را تکرار کرد، پس از بیست سالگی دفعات انجام آزمون را کمتر می کنیم، زیرا اکثریت کسانی که دچار بیماری سلیاک می شوند، در همان اوایل زندگی دارای آنتی بادی ضد tTG است. موارد مثبت را باید یکبار دیگر از نظر همین آنتی بادی آزمایش کرد و سپس از روده باریک نمونه برداشت تا با مشاهده تغییرات بافتی بیماری سلیاک، تشخیص آن تایید شود. بسیاری از افراد دچار بیماری سلیاک بدون علامتند، ولی با اینحال دچار استئوپنی و اختلال رشد می شود. گزارش شده اگر موارد دارای علائم، درمان نشود، بیماران در سال های آتی در معرض ابتلا به بدخیمی لوله گوارش، مخصوصاً لنفوم و استئوپوروز قرار دارند. با آگاهی از همراهی با مرضی خاص، باید سایر آنتی بادی ها را جستجو کرد و آزمایشات مربوطه را انجام داد. باید هر ۳ الی ۴ سال یکبار از بیماری شرح حالی کامل گرفت و وی را خوب معاینه کرد و آزمایشاتی شامل CBC، آزمون های متابولیک کامل و سطح ویتامین ب ۱۲ انجام داد. با این کارها، فرد از نظر اکثر ناهنجاری های احتمالی بیماریابی می شود. بر مبنای یافته های اختصاصی در شرح حال و معاینه، باید آزمون های ویژه ای هم انجام شود.

گزارش شده است. در آنهایی که با آنتی بادی های مونوکلونال ضد PD-1 یا PD-L1 درمان شده اند، کمکاری تیروئید در نزد حدود ۸ درصد بیماران و دیابت نوع ۱ در نزد ۱ درصد و هیپوفیزیت و نارسایی آدرنال در نزد کمتر از ۱ درصد بیماران مشاهده شده است. این عوارض جانبی خودایمنی ممکن است در خلال درمان یا پس از درمان رخ دهد، بیشتر از همه در همان چند هفته یا چند ماه پس از شروع درمان پیدا می شود. دیابت نوع ۱ ناشی از ICI شروع بسیار سریعی دارد و بیمار با کتواسیدوز دیابتی مراجعه می کند. این دیابت، دائمی است و بیمار در سرتاسر عمر نیاز به درمان با انسولین دارد. همراهی ژنتیکی با HLA-DR4 دارد و در زمان تشخیص، حدود ۴۰-۵۰ درصد بیماران دارای آنتی بادی های ضد جزیره ای هستند. مکانیسم ایجاد آن دخالت دستگاه ایمنی است، زیرا در یک بیمار ICI-T1D، انفیلتراسیون لنفوسیت های T را در جزایر پانکراس مشاهده کرده اند.

اکنون که مکانیسم پیدایش این بیماری خودایمنی در پی درمان با ICI را شناخته اند، دانشمندان به فکر فراهم کردن بیومارکرهایی هستند تا خطر بروز عوارض خودایمنی را پیش از شروع درمان طبقه بندی بکنند، در این زمینه سخت مشغول پژوهش ها هستند.

IPEX

اختلال نظم ایمنی، بیماری چند غده اندوکرینی، بیماری روده با توارث وابسته به X (با نام OMIM 304790)، مرضی نادر مغلوب وابسته به X است. این بیماری در دوره شیرخوارگی شروع می شود

IPEX
Immune dysregulation,
polyendocrinopathy,
enteropathy, و
X-linked disease

و دارای مشخصات زیراست: بیماری شدید روده، دیابت نوع ۱ و بیماری پوست و همچنین همراهی متفاوت با چند بیماری خودایمنی دیگر. بسیاری از کودکان در همان روزهای اول زندگی، جانشان را ازدست می دهند، ولی سیر آن در بیماران مختلف فرق می کند و برخی از کودکان تا ۱۲ الی ۱۵ سالگی زنده می مانند. شروع زودرس دیابت نوع ۱، اغلب در همان هنگام تولد، جداً حاکی از وجود این بیماری است، زیرا نزدیک به ۸۰ درصد مبتلایان به IPEX دچار دیابت نوع ۱ می شود. گرچه درمان این یا آن جزء بیماری، موقتا وضع بیمار را بهتر می کند، لیکن درمان کمبود ایمنی زمینه ای ضروری و شامل درمان

سرکوب کننده ایمنی است که عموماً در پی آن، پیوند یاخته پایه خونساز انجام می شود. این پیوند، تنها شکل درمان است که جان بیمار را نجات می دهد. این درمان با طبیعی کردن عدم تعادل دستگاه ایمنی می تواند بیمار را کاملاً درمان کند.

IPEX در اثر جهش در ژن FOXP3 ایجاد می شود. همین جهش در موش با پوست شوره دار (Scurfy Mouse) هم رخ می دهد. موش های مبتلا، بسیاری از فنوتیپ بیماران مبتلا به IPEX را دارند. فاکتور رونویسی FOXP3 در T cell های تنظیم کننده (Treg) به نام FOXP3+CD4+CD25+ بیان می شود. فقدان این فاکتور باعث می شود تعداد Treg ها به شدت کم شود و در اثر فقدان تحمل محیطی که برقرار نگهداشتن آن در حال طبیعی به عهده همین T cell هاست، جریان خودایمنی پرتوانی راه میافتد. برخی از جهش ها ممکن است موجب شکل های مختلف این بیماری شود و موارد نادری هم وجود دارد که خود ژن سالم است و ژن های دیگر دخیل در این راه (مثلاً CD25، IL-2R α) ممکن است عامل ایجاد این بیماری باشند. با درمان های آینده، با وارد کردن ژن FOXP3 فعال به درون CD4+ T cell های خود بیمار و تزریق آن به بیمار ممکن است نتایج درازمدت بهتری نسبت به پیوند یاخته پایه، به دست آید.

تومورهای تیموس

تیموما و هیپرپلازی تیموس با چندین بیماری خودایمنی همراه می شود، شایع ترین آنها میاستنی گراو (۴۴ درصد) و آپلازی گلوبول سرخ (۲۰ درصد) است. بیماری گریوز، دیابت نوع ۱ و بیماری آدیسون هم ممکن است با تومورهای تیموس همراه شوند. مبتلایان به میاستنی گراو و تیموما ممکن است دارای اتوانتی بادی های منحصر به فرد ضد گیرنده استیلکولین باشند. در اکثر تیموما، ژن AIRE بیان نمی شود و همین می تواند عامل بالقوه ای برای پیدایش خودایمنی باشد. در تایید این مفهوم، تیموما یکی دیگر از بیماری هایی است که در آن پیدایش آنتی بادی ضد سیتوکین و کاندیدایاز مخاطی پوستی در آن "فراوان" است. با برداشتن تومور ممکن است حالت خودایمنی به طور موقت پس رفت کند.

آنتی بادی ضد گیرنده انسولین بیماری نادری است و فرد مبتلا دچار مقاومت شدید نسبت به انسولین (از نوع B) است؛ به علت وجود آنتی بادی ضدگیرنده انسولین ایجاد می شود. با آکانتوز نیگریکان همراه است.

شروع درمان با دوز زیاد گلوکوکورتیکوئید و Rituximab که لنفوسیت های B را هدف می گیرد، در درمان این بیماری موثر بوده است.

POEMS

polyneuropathy,
organomegaly,
endocrinopathy,
M-protein, و
skin changes

سندروم POEMS

سندروم POEMS نام های دیگری هم دارد: سندروم Crow-Fukase ، OMIM 192240. مبتلایان به سندروم POEMS معمولاً با

پلینوروپاتی حسی-حرکتی پیشرونده، دیابت شیرین، نارسایی اولیه گناد، و دیسکرازی پلازما سها با ضایعات اسکلروزی استخوان مراجعه می کنند.

یافته های دیگری هم همراه آن دیده می شود: هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی و افزایش پیگمانتاسیون. بیماران معمولاً در دهه پنجم تا ششم زندگی مراجعه می کنند و میانه بقای عمرشان پس از تشخیص، تنها سه سال است. فرض کرده اند این سندروم ثانویه بر وجود ایمونوگلوبولین ها در خون، به وجود می آید، لیکن در خون این بیماران فاکتور رشد اندوتلیوم عروق زیاد است و علاوه بر آن سطح سایر سیتوکین های التهابی از جمله IL-1 β ، IL-6 و فاکتور نکروز تومور آلفا هم افزایش یافته است. بیماران را با تالیدومید و اخیراً با Lenalidomide درمان کرده اند که موجب کاهش سطح فاکتور رشد اندوتلیوم عروق شده است. هیپوگلیسمی با دوزهای کم انسولین زیرجلدی کنترل می شود. هیپوگنادی ناشی از نارسایی اولیه گناد است. سطح FSH و LH در پلاسمایشان زیاد است. پساز پرتودرمانی ضایعات موضعی پلاسموسیتی در استخوان، یا پساز شیمی درمانی، تجویز لنالیدومید و دگزامتازون، یا پیوند یاخته های پایه خودی، نماهای سندروم POEMS ممکن است برطرف، از جمله سطح گلوکز خون طبیعی شود.

بیماری های دیگر در چند بیماری دیگر هم چند غده اندوکراین، دچار کم کاری می شوند، از جمله:

* سندروم Kearns-Sayre (OMIM 530000)

* سندروم DIDMOAD (دیابت بیمزه، دیابت شیرین،

آتروفی دوطرفه پیشرونده عصب بینائی، و کری عصبی-

حسی؛ این بیماری را سندروم Wolfram هم می نامند.

OMIM 222300, chromosome 4; OMIM 598500, mi-)

(tochondrial

در سایر اشکال کمتر شدید مقاومت نسبت به انسولین هم آکانتوز نیگریان پیدا می شود. حدود یک سوم مبتلایان، بیماری خودایمنی نظیر لوپوس اریتماتوی منتشر یا سندروم شوگرن هم دارند. بنابراین وجود آنتی بادی ضد هسته (ANA)، افزایش ESR، هیپرگلوبولینمی، لکوپنی، و کمبود کمپلمان ممکن است همراه این بیماری دیده شود. وجود آنتی بادی های ضد گیرنده انسولین منجر به مقاومت شدید نسبت به انسولین می شود، به نحوی که برای کنترل نسبی گلوکز خون، بیش از صد هزار واحد انسولین در شبانه روز لازم است. بیماران ممکن است دچار هیپوگلیسمی شدید شود، زیرا آن آنتی بادی باعث تحریک نسبی گیرنده هم می شود.

سیر بیماری بسیار متغیر است، در برخی از افراد، بیماری خود بخود فروکش می کند. درمان با داروهایی که لنفوسیت های B را هدف می گیرند از جمله rituximab، سیکلوفسفانید، به اضافه استروئید، اثرات خوبی داشته و تأیید شده است که در برخی از بیماران موجب پس رفت درازمدت بیماری شده است.

سندروم خودایمنی انسولین

سندروم (HIRATA)

سندروم خودایمنی انسولین با بیماری گریوز و مصرف متی مازول (یا هر داروی حاوی سولفیدریل) همراه است و به خاطر ارتباط مستحکم یا هاپلوتیپ HLA خاصی مخصوصاً مورد توجه است. چنین بیمارانی که عیار آنتی بادی های ضد انسولین در خونشان زیاد است، بارها با هیپوگلیسمی مراجعه می کنند. در ژاپن این بیماری تنها در کسانی دیده می شود که HLA-DR4 شان مثبت است و دارای DRB1*04:06 هستند؛ سفیدپوستان قفقازی عمدتاً دارای DRB1*04:03 (که ارتباطی با DRB1*04:06 دارد) هستند. در سندرم هیراتا، آنتی بادی های ضد انسولین اغلب پلی کلونال هستند. قطع مصرف دارو، عموماً با گذشت زمان موجب برطرف شدن این بیماری می شود. علل بسیار نادری از سندروم خودایمنی انسولین وجود دارد که ارتباطی با داروهای حاوی سولفیدریل ندارد و باعث هیپوگلیسمی شدید و مرگبار می شود. درمان عبارتست از معالجه بیماری زمینه ای، مثل لنفوم لنفوسیتی B (که در آن آنتی بادی های ضد انسولین بیشتر مونوکلونال است) یا لوپوس اریتماتوی منتشر، که باعث تولید آنتی بادی ضد انسولین شده است. آنتی بادی های ضد انسولین دارای میل ترکیبی زیاد، اول به انسولین ترشحی خود بیمار می چسبند و سپس آن را رها و وارد خون می کنند؛ هرگاه غلظت این نوع آنتی بادی ها زیاد باشد، انسولینی که در خون رها می شود آنقدر زیاد است که باعث هیپوگلیسمی شدید می شود. گزارش شده

سندروم Down یا تریزومی ۲۱ (OMIM 190685)

سندروم Turner (مونوزومی X, 45,X0)

سرخچه مادرزادی

سندروم Kearns-Sayre بیماری نادر DNA میتوکندری است. مشخصات آن عبارتست از افتالموپلژی و ضعف پیشرونده توام با چند ناهنجاری اندوکرینی از جمله هیپوپاراتیروئیدی، نارسایی اولیه گناد، دیابت شیرین، و کمکاری هیپوفیز. انکلوژیون های بلوری در میتوکندری های بیوفیسی عضله یافته اند و چنین انکلوژیون هایی در مخچه هم وجود دارد. آنتی بادی های ضدپاراتیروئید مشاهده نشده است، لیکن آنتی بادی ضد غده هیپوفیز قدامی و عضلات مخطط یافته اند و این بیماری ممکن است دارای جزو خودایمنی باشد. این جهش های DNA میتوکندری به صورت تک گیر رخ می دهد و به نظر نمی رسد با سندرومی خانوادگی همراه باشد.

سندروم وُلفرام، بیماری اتوزومی مغلوب نادری است که DIDMOAD هم نامیده می شود. در اکثر بیماران اختلالات عصبی و روانی از یافته های برجسته است و آنقدر شدید است که موجب ناتوانی بیمار میشود. این بیماری در اثر نقصان هایی در ژن سندروم وُلفرام ۱ (WFS1) رخ می دهد، این ژن رمزگذار پروتئین تراغشایی ۱۰۰ کیلودالتونی است که در رتیکولوم اندوپلاسمیک قرار دارد و در بافت های عصبی و نوروراندوکرین یافت می شود.

DIDMOAD syndrome
diabetes insipidus,
diabetes mellitus,
progressive bilateral optic atrophy,
sensorineural deafness
(Wolfram's syndrome)

بیان آن موجب افزایش فعالیت کانال یونی می شود و در اثر آن کلسیم درون یاخته افزایش می یابد و نقش مهمی در هوموستاز کلسیم درون یاخته ایفا می کند. سندروم وُلفرام جریانی نورودژنراتیو با سیری آهسته است و در آن یاخته های بتای پانکراس به طور اختصاصی نابود می شود، بی آنکه خودایمنی در این انهدام نقشی داشته باشد. دیابت شیرین با شروع در دوران کودکی معمولاً اولین تظاهر است. همه مواردی که تاکنون گزارش شده دچار دیابت شیرین و آتروفی عصب بینائی بوده اند، ولی تظاهر سایر نماهای این سندروم متغیر بوده است.

اکنون مشغول امتحان دارویی هستند که اختلال کار رتیکولوم اندوپلاسمیک را هدف گرفته است؛ تا فراهم شدن امکان ژن درمانی برای علاج موارد بسیار شدید، فعلاً از همین دارو استفاده می شود.

مبتلایان به سندروم داون دچار دیابت نوع ۱، تیروئیدیت و بیماری سلیاک هم می شوند.

به نظر می رسد مبتلایان به سندروم ترنر بیش از معمول در معرض ابتلا به بیماری تیروئید و بیماری سلیاک هستند. توصیه می شود مبتلایان به سندروم داون و سندرم ترنر را در فواصل منظم از نظر بیماریهای خودایمنی بیماریابی بکنید.

ملاحظات جهانی برای اثبات تشخیص این سندروم ها باید به آزمایشگاهی مرکزی دسترسی داشته باشیم که توانایی یافتن آنتی بادی های انحصاری این سندروم و انجام توالی یابی ژن های خاص مسبب این بیماری ها را داشته باشد. با تشخیص هر چه زودتر نماهای بالینی این سندروم، مشاوره به موقع و/یا ارجاع بیماران به مراکز طبقه سه برای تایید تشخیص و شروع درمان است که می توان به بهترین نتایج دست یافت. اولین بار در چندین جمعیت از جمله در فنلاندی ها، یهودی های ایران، ساردینی ها، نروژی ها و ایرلندی ها متوجه شدند فراوانی جهش های ژن مغلوب AIRE زیاد است.

گرچه اکنون معلوم شده افرادی از بسیاری از کشورها دیگر هم دارای این جهش ها هستند و اخیراً جهش های غالب ژن AIRE را هم یافته اند، با اینحال اطلاع از همین موضوع که این یا آن جهش در جمعیتی فراوانتر است به پزشک کمک می کند تا با دقت بیشتری ظن وجود این بیماری های نادر را مطرح کند. سندروم هیراتا، اولین بار در مردم ژاپن گزارش شد، ولی همانطور که ذکر شد، در مردمان دیگر کشورها هم گزارش شده است.

FURTHER READING

Anderson MS, Su MA: AIRE expands: New roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol* 16:247, 2016.

Husebye ES et al: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 378:1132, 2018.

Postow MA et al: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 378:158, 2018.

https://t.me/MHAN_Endopublic

https://t.me/MHAN_Endocrine

www.hedayatiomami.com