

## SDRUŽENÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ V DĚTSKÉM VĚKU

R. Pomahačová, J. Sýkora, P. Paterová, K. Fiklík, J. Schwarz, V. Lád,  
E. Skalická, Z. Černá, J. Zamboryová

Dětská klinika FN a LF UK v Plzni

Autoimunitní onemocnění rozdělujeme na systémová, orgánově specifická a orgánově lokalizovaná. U jednoho jedince se jednotlivá autoimunitní onemocnění mohou kombinovat. Mezi faktory, které se podílí na prolomení autotolerance vůči vlastním antigenům, patří faktory vnitřní (asociace s geny hlavního histokompatibilního HLA systému II. třídy; polymorfismy genů pro cytokiny; mutace v genech regulujících apoptózu – gen Fas, FasL; mutace CTLA-4 genu – cytotoxic T lymphocyte antigen-4; mutace AIRE genu → autoimunitní polyglandulární syndrom 1; imunodeficience; faktory hormonální atd.) a faktory vnější (infekce; stres; léky; UV záření atd.). Infekce se podílí na prolomení autotolerance destrukcí tkání s odkrytím autoantigenů (kryptické antigeny) nebo tvorbou autoprotilátek na základě podobnosti mikrobiálních antigenů s autoantigeny (tzv. mechanismus molekulární mimikry), kdy původně protiinfekční imunitní reakce přechází v reakci autoimunitní (2, 3, 4, 7).

U systémových autoimunitních onemocnění (tab. 1) je postiženo více orgánů a tkání. Autoimunitní reakce je namířena proti strukturám jaderných a dalších orgánově nespecifických antigenů s imunokomplexovým postižením tkání. Typickým představitelem je systémový lupus erythematoses.

**Tab. 1** Systémová autoimunitní onemocnění

Systémový lupus erythematoses (SLE)
Revmatoidní artritida
Dermatopolymyositida
Sjögrenův syndrom
Systémová sklerodermie
Smíšená choroba pojiva
Antifosfolipidový syndrom
Vaskulitidy
Sarkoidóza

U orgánově lokalizovaných autoimunitních onemocnění (tab. 2) převažuje postižení určitého orgánu provázené postižením dalších orgánů s tvorbou orgánově nespecifických autoprotilátek (např. Crohnova nemoc).

**Tab. 2** Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění

Ulcerózní kolitida
Crohnova nemoc
Celiakie
Autoimunitní hepatitida
Primární biliární cirhóza
Plicní fibróza (kryptogenní fibrotizující alveolitida)

Mezi orgánově specifická autoimunitní onemocnění (tab. 3) patří autoimunitní endokrinopatie, autoimunitní neurologická onemocnění (např. myasthenia gravis), autoimunitní cytopenie (např. hemolytická anemie, trombocytopenie) a autoimunitní kožní onemocnění (např. vitiligo, alopecie).

**Tab. 3** Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

Autoimunitní endokrinopatie
Atrofická gastritida s perniciózní anemií
Myasthenia gravis
Sclerosis multiplex
Periferní demyelinizační neuropatie (syndrom Guillain-Barré)
Hemolytická anemie, trombocytopenie, leukopenie
Psoriáza, pemphigus
Vitiligo
Alopecie
Uveitis

## AUTOIMUNITNÍ ENDOKRINOPATIE

Autoimunitní endokrinopatie (AE) jsou orgánově specifická autoimunitní onemocnění. Výskyt v populaci se uvádí 7 %. Mezi nejčastější autoimunitní endokrinopatie, se kterými se v praxi setkáváme, patří autoimunitní tyreopatie a diabetes mellitus 1. typu (DM). Tyto AE léčíme hormonální substituční terapií.

Orgánově specifické autoprotilátky mají u AE význam diagnostický, prediktivní a u některých AE patogenetický (např. stimulující protilátky proti receptorům pro tyreotropní hormon u Gravesovy-Basedowovy choroby). AE se mohou kombinovat s dalšími orgánovými nebo systémovými autoimunitními chorobami (např. vitiligo, alopecie,

systemový lupus erythematoses). Naopak u těchto autoimunitních onemocnění je vždy nutno myslet na možný vývoj autoimunitních endokrinopatií.

Autoimunitní endokrinopatie rozdělujeme na AE z poškození buněk v důsledku Th1 imunitní odpovědi (buněčný typ autoimunitní reakce) a na (tab. 4) protilátkami mediované autoreceptorové AE (tab. 5) v důsledku Th2 imunitní odpovědi (humorální typ autoimunitní reakce). Auto-protilátky proti specifickým membránovým receptorům mají stimulující nebo inhibiční charakter. AE se vyskytují izolovaně nebo mohou být součástí autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) nebo se může jednat o polyglandulární aktivaci autoimunity (laboratorní autoimunitní syndrom), kdy u izolované AE je asociovaný výskyt dalších orgánově specifických auto-protilátek bez klinických projevů postižení orgánu. Výskyt auto-protilátek předchází i několik let klinické manifestaci choroby, ke které dochází při destrukci více než 90 % funkčních endokrinních buněk (2, 3, 7).

**Tab. 4** Autoimunitní endokrinopatie z poškození buněk

Tkáň/buňky	Cílový antigen	Autoimunitní onemocnění
Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, TgI, NIS	Autoimunitní tyreoiditida
β-buňky	GAD-65, GAD-67, IA-2	Diabetes mellitus 1. typu
Buněčné zóny kůry nadledvin	21-hydroxyláza, P450scc 17α-hydroxyláza	Addisonova choroba
Ovariální buňky Leydigovy buňky testes	P450scc, 17α-hydroxyláza	Hypogonadismus, předčasné ovariální selhání
Buňky příštítných tělísek	Ca <sup>2</sup> senzitivní receptor	Autoimunitní hypoparathyreóza (APS-1)
Hypofyzární buňky	49 kD pituitární cytosolový protein	Hypofyzitida

**Tab. 5** Protilátkami mediované autoreceptorové endokrinopatie

Tkáň/buňky	Proces	Klinické projevy
TSH receptor	stimulace inhibice	GB tyreotoxikóza Hypotyreóza (atrofická tyreoiditida)
Inzulinový receptor	stimulace inhibice	Hypoinzulinemická hypoglykemie Inzulin-rezistentní hyperglykemie
ACTH receptor	stimulace inhibice	Cushingův syndrom Addisonova choroba
FSH receptor	Inhibice	Předčasná menopauza

Nejčastějším autoimunitním onemocněním v dětském věku je juvenilní lymfocytární tyreoiditida (JLT). Tuto autoimunitní endokrinopatii, jak dokládají také naše zkušenosti, je třeba aktivně vyhledávat u jiných endokrinních i neendokrinních autoimunitních onemocnění. Z celkového počtu našich 231 pacientů s JLT mělo 15 % přidružené autoimunitní onemocnění systémové, orgánově specifické nebo orgánově lokalizované (tab. 6). Šest

procent těchto pacientů mělo nejprve stanovenou diagnózu jiného autoimunitního onemocnění a diagnóza JLT byla stanovena v odstupe až několika let.

**Tab. 6** Přidružená autoimunitní onemocnění u 231 pacientů s juvenilní lymfocytární tyreoiditidou (vlastní soubor)

Přidružené autoimunitní onemocnění (15 %)	Počet pacientů s JLT
Diabetes mellitus typu 1 (APS-2 – 1 pacient)	19
Celiakie	3
Morbus Crohn	3
Colitis ulcerosa	1
Systémový lupus erythematodes	1
Sjögrenův syndrom	1
Juvenilní idiopatická artritida	1
Sklerodermie	1
Myasthenia gravis	1
Vitiligo	1
Alopecie	2
Idiopatická trombocytopenická purpura	1
Autoimunitní hemolytická anemie	1

Druhou nejčastější AE v dětském věku je **diabetes mellitus 1. typu**. U pacientů s DM provádíme screening JLT (odběr TSH – tyreotropní hormon, fT4 – volný thyroxin, anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze, anti-TG – protilátky proti tyreoglobulinu) a celiakie (protilátky proti tkáňové transglutamináze) při prvozáchytu DM a dále jednou ročně. JLT se u pacientů s DM 1. typu vyskytuje v 15–30 % (5). V našem souboru 147 dětských pacientů s DM 1. typu byl výskyt JLT v 17 % s převahou postižení u ženského pohlaví. V 54 % byla JLT zachycena již při prvozáchytu DM. Celiakie se u pacientů s DM 1. typu vyskytuje v 1–15 % (5). V našem souboru 147 pacientů s DM byl výskyt celiakie v 11 % s převahou postižení u mužského pohlaví. Ve 41 % byl záchyt celiakie již při prvozáchytu DM. Ve čtyřech případech měli naši pacienti s DM další autoimunitní chorobu (Addisonova choroba, Gravesova-Basedowova choroba, Sjögrenův syndrom, colitis ulcerosa). Kromě screeningu JLT a celiakie provádíme u našich pacientů s DM vyšetřování specifických protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze k podchycení vývoje autoimunitní adrenalitydy. Rutinně se tento screening neprovádí. Autoimunitní adrenalityda se u pacientů s DM 1. typu vyskytuje v 1 % (5). V našem souboru 147 pacientů s DM byl výskyt autoimunitní adrenalitydy 0,7 %. 5 našich pacientů (3,4 %) má potenciální Addisonovu chorobu s pozitivitou protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze, ale zatím s normální adrenální funkcí.

## AUTOIMUNITNÍ POLYGLANDULÁRNÍ SYNDROM

Klasifikace autoimunitních polyglandulárních syndromů pochází od Neufelda z r. 1981, který rozdělil APS na čtyři základní typy. V praxi se ujal pouze první dva APS-1 a APS-2 (3).

Autoimunitní polyglandulární syndrom typu 1 (APS-1) je monogenně podmíněný, způsobený mutací *AIRE* genu. Mutace *AIRE* genu (autoimmune regulator) vede k selhání navození centrální imunologické tolerance vůči vlastním autoantigenům, kdy v thymu nedochází k eliminaci potenciálně autoreaktivních T-lymfocytů. Autoreaktivní T-lymfocyty pronikají tak do periferie, kde mohou spustit autoimunitní reakci. Incidence onemocnění je 1 : 100 000, vyšší incidence je v Iránu, na Sardinii a ve Finsku. Postižení u obou pohlaví je stejné. Mezi hlavní klinické příznaky APS-1 patří chronická mukokutánní kandidóza, hypoparatyreóza a Addisonova choroba. Pro diagnózu APS-1 musí být přítomné alespoň dvě z těchto tří chorob. Chronická mukokutánní kandidóza je způsobena poruchou buněčné imunity proti kandidovému antigenu a vyvíjí se do 5 let věku, hypoparatyreóza obvykle do 10 let a Addisonova choroba do 15 let věku. Mezi vedlejší klinické příznaky APS-1 patří především autoimunitní postižení gonád a diabetes mellitus 1. typu, dále autoimunitní tyreoiditida, lymfocytární hypofyzitida, autoimunitní hepatitida, chronická atrofická gastritida, alopecie, vitiligo a keratokonjunktivitida (2, 3, 7, 8).

Autoimunitní polyglandulární syndrom typu 2 (APS-2) je polygenně podmíněné onemocnění s vazbou na geny HLA II. třídy DR3, DR4, DQ. Incidence onemocnění je 1 : 20 000 s převahou postižení u ženského pohlaví. Onemocnění se manifestuje především v dospělém věku ve 3.–4. dekádě, ale k manifestaci může dojít i v dětství. Nejčastější sled vývoje endokrinopatií podle literárních údajů je diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida a Addisonova choroba (8). Mezi hlavní klinické příznaky patří Addisonova choroba, která se pojí s autoimunitní tyreoiditidou (Schmidtův syndrom) nebo s autoimunitní tyreoiditidou a diabetem (Carpenterův syndrom). Mezi vedlejší klinické příznaky patří především autoimunitní postižení gonád. Vedle této autoimunitní endokrinopatie mohou mít pacienti autoimunitní neendokrinní onemocnění jako je vitiligo, alopecie, perniciózní anemie, chronická atrofická gastritida, myasthenia gravis, celiakie, revmatoidní artritida a Sjögrenův syndrom. Z praktického hlediska je důležité, že tato autoimunitní neendokrinní onemocnění mohou předcházet vývoji autoimunitních endokrinopatií (2, 3, 7, 8).

## ZÁVĚR

Upozornili jsme na možnou koincidenci systémových, orgánově specifických a orgánově lokalizovaných autoimunitních onemocnění. Doporučujeme aktivně vyhledávat juvenilní lymfocytární tyreoiditidu, jako nejčastější autoimunitní chorobu, u pacientů s jinou autoimunitní chorobou orgánově specifickou, lokalizovanou nebo systémovou. U pacientů s více autoimunitními chorobami (např. vitiligo, JLT) doporučujeme sledovat vývoj dalších orgánově specifických autoprotilátek k odhalení preklinické fáze závažné endokrinopatie (např. autoimunitní adrenalitida). Doporučujeme dispenzarizaci jedinců z rizikových rodin

z hlediska možného vývoje autoimunitní tyreoiditidy. U pacientů s DM 1. typu doporučujeme provádět screening Addisonovy choroby vyšetřením protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze k podchycení potenciálního vývoje Addisonovy choroby.

## SOUHRN

Existuje koincidence systémových, orgánově specifických a orgánově lokalizovaných autoimunitních onemocnění, která se mohou sdružovat do autoimunitního polyglandulárního syndromu. Mezi nejčastější autoimunitní endokrinopatie patří autoimunitní tyreopatie a diabetes mellitus 1. typu. U pacientů s jinou autoimunitní chorobou a v rizikových rodinách s výskytem autoimunitních chorob by měla být juvenilní lymfocytární tyreoiditida, jako nejčastější autoimunitní choroba, cíleně vyhledávána. U pacientů s více autoimunitními chorobami doporučujeme sledovat vývoj orgánově specifických autoprotilátek k odhalení preklinické fáze život ohrožující endokrinopatie, jako je například autoimunitní adrenalitida. Protilátky proti enzymu 21-hydroxyláze, které jsou ukazatelem vývoje autoimunitní adrenalitidy, mají vysokou specifitu a senzitivitu. Vývoj autoimunitního polyglandulárního syndromu typu 2 může začít v dětském věku. Nejčastější sled vývoje endokrinopatií u tohoto syndromu je diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida a Addisonova choroba. Vývoji těchto endokrinopatií mohou předcházet autoimunitní neendokrinní onemocnění jako je například vitiligo. Screening protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze u pacientů s diabetem není rutinně prováděn.

### *Associated autoimmune diseases in childhood*

#### SUMMARY

There is a coincidence of systemic, organ-specific and organ-localised autoimmune diseases which can form autoimmune polyglandular syndrome. The most frequent autoimmune endocrinopathies include autoimmune thyropathy and diabetes mellitus type 1. Patients with other autoimmune diseases and individuals from genetically predisposed families with higher incidence of autoimmune diseases should always be examined for possible juvenile lymphocytic thyroiditis. In patients suffering from multiple autoimmune diseases, it is advisable to follow the development of organ specific antibodies to reveal the pre-clinical stage of life-threatening endocrinopathy, such as autoimmune adrenalitis. 21-hydroxylase antibodies which determine the development of autoimmune adrenalitis have high specificity and sensitivity. The development of autoimmune polyglandular syndrome type 2 can start in childhood. In this syndrome, endocrinopathies mostly occur in the following order: diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis and Addison's disease. Autoimmune non-endocrine diseases, such as vitiligo, can prevent endocrinopathies in this syndrome. Screening of 21-hydroxylase antibodies is not usually performed in patients with diabetes mellitus type 1.

## LITERATURA

1. Brook CH. G. D., Brown R. S.: Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2008. – 2. Hrdá P., Šterzl I.: Autoimunitní endokrinopatie. *Medicína pro praxi* 5, 2008: 196–199. – 3. Lebl J., Zapletalová J., Koloušková S. a kol.: Trendy soudobé pediatrie. *Dětská endokrinologie*. Praha: Galén, 2004. – 4. Límanová T.: Štítná žláza. Praha: Galén, 2006. – 5. Perušičová J.: Diabetes mellitus 1. typu. Praha: Geum, 2007. – 6. Stárka L., Zamrazil V.: Základy klinické endokrinologie. Praha: Maxdorf, 2005. – 7. Šterzl I.: Přehledná imunoendokrinologie. Praha: Maxdorf, 2006. – 8. Vondra K.: Autoimunitní polyglandulární syndromy: klinické aspekty. *Vnitř. Lék.* 53, 2007: 804–806. – 9. ISPAD consensus guidelines 2006–2009. *Moderní dětská diabetologie*. Praha: Galén, 2009.

Adresa autorky: R. P., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň