

# Nye diagnostiske muligheter ved autoimmunt polyendokrint syndrom type I

Eystein Husebye

Endokrinologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

## Innledning

Autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APS I) er en recessivt arvelig tilstand karakterisert ved kombinasjonen av polyendokrin svikt, mukokutan candidiasis og ektodermale symptomer og funn. Dette reflekteres i det alternative navnet på tilstanden autoimmun polyendokrinopati-candidiasis-ektodermal dystrofi (APECED). Den vanligste enkeltkomponenten er mukokutan candidiasis etterfulgt av autoimmun hypoparathyroidisme og binyrebarksvikt. Tradisjonelt har man krevet to av disse tre komponentene for å stille diagnosen, eventuelt en komponent om 1. grads slektninger også har sykdommen. Flere av autoantigenene som er involvert i den autoimmune prosessen er identifisert og autoantistoffer kan kvantiteres i laboratoriet. Genetiske undersøkelser har vist at sykdomslocus befinner seg på kromosom 21. Selv om sykdomsgenet ikke er identifisert, kan man ved hjelp av koblingsstudier stille diagnosen. Prevalensen er oppgitt til 1:25000 individer i Finland og 1:9500 blant iranske jøder. Sykdommen finnes også i Norge og det er grunn til å tro at den er underdiagnostisert, spesielt hos personer med mild og atypisk sykdom. Det gis her en gjennomgang av kliniske, immunologiske og genetiske aspekter ved APS I.

## Introduksjon

Pasienter med autoimmunt polyendokrint syndrom (APS) har funksjonsnedsettelse i to eller flere endokrine organer (tabell 1). Typisk for

\* Korrespondanse til:

Eystein Husebye

Endokrinologisk seksjon, Medisinsk avdeling

Haukeland sykehus

5021 Bergen

tlf/fax: 55973078

E-post: Eystein.Husebye@medb.uib.no

**Tabell 1.** Klassifisering av autoimmune polyendokrine syndromer

Type	Delkomponenter
I	Hypoparathyroidisme, primær binyrebarksvikt, gonadesvikt og mukokutan candidiasis
II	Primær binyrebarksvikt og autoimmun thyreoideasykdom og/eller diabetes mellitus type 1
III	Autoimmun thyreoideasykdom med diabetes mellitus type 1, pernisiøs anemi eller vitiligo/alopeci, men uten primær binyrebarksvikt.

APS I er triaden hypoparathyroidisme, binyrebarksvikt og mukokutan candidiasis (1), mens de med APS II har binyrebarksvikt kombinert med diabetes mellitus type 1 og/eller hypothyreose. Mens APS I diagnosen er enkel når det kliniske bilde presenterer seg i sin klassiske form, er det ikke alltid den blir stillet når pasienten debuterer med få og mer uvanlige komponenter.

De senere år har en karakterisert en rekke autoantigener som man tror er involvert i patogenesen ved APS I. Måling av autoantistoffer mot disse har vist seg å være til diagnostisk hjelp (3). I tillegg er sykdomslokus nå lokalisert til kromosom 21q22.3 (4) og genetisk diagnostikk er mulig ved hjelp av koblingsanalyse. Når sykdomsgenet forhåpentligvis snart blir funnet vil undersøkelse av enkeltindivid kunne gjøres. Diagnostikken vil da bli mer presis, og trolig vil flere pasienter bli diagnostisert. Dette vil gjøre oss i stand til å forbedre behandling og kontrollrutiner av alvorlige og potensielt livstruende, men behandlingsbare manifestasjoner av APS I som hypoparathyroidisme, binyrebarksvikt og autoimmun hepatitt.

## Endokrinopatier ved APS I

Hypoparathyroidisme er den vanligste endokrinopati ved APS I etterfulgt av binyrebarksvikt, og hos kvinner, gonadesvikt (1). Andre endokrinopatier er autoimmun diabetes mellitus type 1, hypothyreose og hypofysesvikt (5). Hypoparathyroidisme debuterer oftest først, og da denne komponenten er uvanlig ved andre former for polyendokrin svikt, skal det alltid føre til mistanke om APS I. Diagnosen stilles ved å påvise lav s-kalsium kombinert med høy s-fosfat og lave nivåer av parathyroideahormon. Binyrebarksvikt debuterer vanligvis etter hypoparathyroidisme, men kan også noen ganger komme først. Svikten i binyrefunksjonen presenterer seg noen ganger med overveiende aldosteronmangel, andre ganger med kortisolmangel (1), men etter hvert inntrener en total binyrebarksvikt. Diagnosen stilles ved måling av lav s-kortisol kombinert med høy p-ACTH og p-renin aktivitet. Ved lettere tilfeller av binyrebarksvikt kan basalprøvene være normale. Stimuleringstest med ACTH<sub>1-24</sub> (synacthentest) kan da gi diagnosen.

**Tabell 2.** Autoantistoffer ved APS I

Komponent	Autoantistoff
Binyrebarksvikt	Cytokrom P450 «side chain cleavage» (CYPsc) 17 $\alpha$ -hydroksylase (CYPc17) 21-hydroksylase (CYPc21)
Gonadesvikt	Cytokrom P450 «side chain cleavage» (CYPsc) 17 $\alpha$ -hydroksylase (CYPc17)
Diabetes mellitus	«Islet cell antibodies» (ICA) Glutaminsyre dekarboksylase (GAD)
Hepatitt	Aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC) Cytokrom P450 IA2 (CYPIA2)

## Autoantistoffer ved binyrebark- og gonadesvikt

Årsaken til svikten i de ulike endokrine organene ved APS I skyldes en autoimmun inflammasjon med påfølgende destruksjon av vevet. Selv om prosessen sannsynligvis overveiende er T-celle-mediert, aktiveres også B-celler til produksjon av sirkulerende autoantistoffer (tabell 2). Ved APS I finnes autoantistoffer mot 3 av enzymene i steroidbiosyntesen, nemlig cytokrom P450 side chain cleavage (CYPsc) (6), 17 $\alpha$ -hydroksylase (CYPc17) (7) og 21-hydroksylase (CYPc21) (8,9). Disse enzymene finnes både i binyrebark og gonadevev, og tilstedeværelse av disse autoantistoffene er korrelert til forekomst av binyresvikt og gonadesvikt (3). Autoantistoffer mot CYPc21 alene er typisk for pasienter med isolert autoimmun binyrebarksvikt og APS II (9-11). I tillegg har omkring halvparten av APS I pasientene autoantistoffer mot aromatisk L-aminosyre dekarboksylase (AADC) (12). AADC dekarboksylerer DOPA til dopamin og 5-hydroksytryptofan til serotonin og har store funksjonelle likheter med et av de viktigste autoantigenene ved diabetes mellitus type 1, glutaminsyre dekarboksylase. Flertallet av pasientene med APS I har autoantistoffer mot en eller flere av disse enzymene (3,9,12). Autoantistoffanalyse av alle disse autoantigenene blir nå utført ved Endokrinologisk forskningslaboratorium, Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus.

Inntil videre bør analyse av alle disse autoantistoffene utføres ved utredning av APS. Fra studier av pasienter med organ-spesifikk autoimmun sykdom vet man at tilstedeværelse av autoantistoffer har en prediktiv verdi. Ved å følge pasienter med autoantistoffer mot binyre prospektivt fant man at ca. halvparten av de voksne og 90% av barn og ungdom utviklet klinisk binyrebarksvikt i løpet av 3-4 år (13,14). Flertallet av de unge med binyrebarksvikt hadde hypoparathyroidisme som er typisk for APS I (14).

## Autoimmun hepatitt

Omkring 15% av APS I pasientene har en autoimmun kronisk aktiv hepatitt (1,12). Denne kan først ha et stille klinisk forløp, og siden raskt utvikle seg til en potensielt fatal fulminant

hepatitt (15). Det er derfor rimelig å undersøke alle APS I pasienter regelmessig for tegn til levercelleskade med f. eks. målinger av ALAT. Den autoimmune hepatitt hos APS I pasienter responderer ofte bra på behandling med prednisolon og azothioprin. Nylig er det identifisert 2 ulike autoantigener som er assosiert med autoimmun hepatitt, AADC (12,16) og cytokrom P450IA2 (17). Det er mulig at analyse av disse autoantistoffene kan brukes til å identifisere risikogrupper for utvikling av autoimmun hepatitt.

## Malabsorbsjon

Pasienter med APS I opplever en intermitterende malabsorbsjon karakterisert ved steatorree. Årsaken til malabsorbsjon er ikke sikkert klarlagt. En assosiasjon til hypokalsemiske perioder er sett (18), mens lymfangiektasi i tyntarm har vært beskrevet hos en pasient (19). Det er også mulig at malabsorbsjonen kan ha en autoimmun genese.

## Andre autoimmune manifestasjoner

De autoimmune manifestasjonene pernicios

**Tabell 3.** Frekvens av de ulike komponenter ved APS I

Komponent	Frekvens (%)	
	Ahonen et al. (ref. 1)	Zlotogora & Shapiro (ref. 20)
Hypoparathyroidisme	79	96
Binyrebarksvikt	72	22
Ovarieinsuffisiens	60	38
Testisinsuffisiens	14	33
Diabetes mellitus	12	4
Hypothyreose	4	4
Mukokutan candidiasis	100	17
Vitiligo	13	
Alopeci	29	13
Parietalcelleatrofi	13	9
Kronisk aktiv hepatitt	12	
Malabsorbsjon	18	
Emaljehypoplasi	77	
Negledystrofi ("pitting")	52	
Keratopati	35	0
Kalsifisering av trommehinne	33	

anemi, alopeci og vitiligo er vanlige ved APS I (Tabell 3). Vanligst av disse er alopeci av varierende grad fra tap av små områder av hodehår til total alopeci. Vitiligo og pernicios anemi sees hos omkring 10% av pasientene (1,20).

## Candidainfeksjoner ved APS I

Den vanligste ikke-endokrinologiske manifestasjon ved APS I er mukokutan candidiasis. Alle de undersøkte finske APS I pasienter hadde oral candidiasis på et eller annet tidspunkt (1), mens dette er en relativt uvanlig komponent av APS I hos iranske jøder (20) (Tabell 3). Lesjonene varierer fra angulær cheilit til hypertrofiske eller atrofiske slimhinnesjoner i større eller mindre deler av munnhulen. Fire av syttito finske APS I pasienter har utviklet skivepitelcarcinom i munnhulen (18). Noen pasienter kan også få candidainfeksjon i oesofagus. Candidainfeksjon i negler er også vanlig.

## Ektodermal dystrofi

En rekke ektodermale manifestasjoner sees ved APS I (Tabell 3). Vanligst er emaljehypoplasi på blivende tenner, enten som transverse hypoplastiske bånd eller som hypoplasi av hele emaljen på tannen (21). Emaljehypoplasi sees uavhengig av hypoparathyroidisme. Et annet vanlig funn er små 0,5 - 1 mm store groper i neglene (neglepitting) som sees uavhengig av candidainfeksjoner. Dette funnet kan være til hjelp for å identifisere pasienter med APS I der øvrige funn ikke er tilstrekkelig til å stille sikker diagnose. Kalsiumdeposisjoner på trommehinnen er heller ikke uvanlig, og sees hos 33% av finske APS I pasienter (18). Keratopati er en egen entitet og ikke assosiert med hypoparathyroidisme. Tilstanden kan føre til varig synsnedsettelse eller blindhet om den ikke behandles adekvat (18).

## Forløp

Det kliniske bildet ved APS I varierer sterkt. Best beskrevet er de finske APS I pasientene, men det er grunn til å tro at både sykdomsgrad og klinisk bilde kan variere andre steder fordi en vet at pasienter fra ulike land har ulike muta-

sjoner i sykdomslocus (22). Dette støttes av de kliniske forskjellene man ser mellom finske og jødiske pasienter (Tabell 3). Sykdommen debuterer vanligvis før 10 års alder, men kan starte betydelig senere. De som har tidlig debut får i regel flere komponenter av sykdommen og nye komponenter kan debutere hele livet (1). I det finske materialet debuterte 78% med ikke-endokrine manifestasjoner, fordelt mellom orale candidainfeksjoner (60%), intestinal malabsorpsjon (9%), keratopati (4%) og vitiligo, alopeci eller hepatitt (4%) (18). De som debuterer med binyrebarksvikt ser ut til ha et mildere sykdomsforløp (1).

## Genetiske studier

Sykdomsgenet ved APS I er lokalisert til kromosom 21q22.3 (4,22). Funksjonen til sykdomsgenet ved APS I er ikke kjent, men ut fra sykdomsbildet kan genet ha betydning for utvikling og regulering av immunsystemet. Koblingsanalyser har sannsynliggjort at en spesifikk mutasjon er ansvarlig for sykdom hos ca. 90 % av de finske pasientene og at en annen mutasjon er årsaken til sykdom hos flertallet iranske jøder. Studier av APS I pasienter fra andre europeiske land viser også kobling til den samme regionen på kromosom 21, men med haplotyper som skiller seg fra de finske (22). Selv om selve genet som årsaker APS I ikke er

kjent kan man ved hjelp av koblingsanalyser avgjøre om en pasient er bærer av genet. Man behøver da blodprøver fra begge foreldre og fra friske søsken. Det er håp om at genet snart blir identifisert, noe som vil kunne gjøre det mulig å utføre gendiagnostikk på den enkelte pasient. Trolig kommer vi til å oppdage flere pasienter med APS I som har et mildere eller atypisk sykdomsbilde. Dette støttes av at fenotypen er ulik blant finske og jødiske APS I pasienter. Ved Endokrinologisk forskningslaboratorium, Haukeland sykehus registrerer vi nå norske APS I pasienter, og i samarbeid med Dr. Lena Peltosens forskningsgruppe kan koblingsanalyse tilbys.

## Konklusjon

APS I er en relativt sjelden sykdom som karakteriseres av hypoparathyroidisme, binyrebarksvikt kombinert med mukokutan candidiasis og ektodermal dystrofi. Den store variasjonene i det kliniske bilde, og det faktum at flertallet debuterer med ikke-endokrine manifestasjoner, gjør at tilstanden kan være vanskelige å diagnostisere, spesielt om en ikke kjenner til andre tilfeller i familien. Selv om diagnosen stilles klinisk, kan målinger av spesifikke autoantistoffer og analyse av sykdomslocus på kromosom 21 være til diagnostisk hjelp.

---

## Referanser

1. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I & Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-36.
2. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Pediatric Annals* 1980;9:154-62.
3. Peterson P, Uibo R, Peranen J, Krohn K. Immunoprecipitation of steroidogenic enzyme autoantigens with autoimmune polyglandular syndrome type I (APS I) sera; further evidence for independent humoral immunity to P450c17 and P450c21. *Clin Exp Immunol* 1997;107:335-40.
4. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nature Genetics* 1994;8:83-87.
5. Barkan AL, Kelch RP, Marshall JC. Isolated gonadotrope failure in the polyglandular autoimmune syndrome. *N Engl J Med* 1985;13:1535-40.
6. Winqvist O, Gustafsson J, Rorsman F, Karlsson FA, Kämpe O. Two different cytochrome P450 enzymes are the adrenal antigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I and Addison's disease. *J Clin Invest* 1993;92:2377-85.
7. Krohn K, Uibo R, Aavik E, Peterson P, Savilahti K. Identification by molecular cloning of an autoantigen associated with Addison's disease as steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase. *Lancet* 1992;339:770-3.

8. Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, Krohn KJE. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c17 and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;78:323-8.
9. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:1871-6.
10. Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992;339:1559-62.
11. Söderbergh A, Winqvist O, Norheim I, Rorsman F, Husebye ES, Dolva Ø, Karlsson FA and Kämpe O. Adrenal autoantibodies and organ-specific autoimmunity in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 1996;45:453-60.
12. Husebye ES, Gebre-Medhin G, Tuomi T, Perheentupa J, Landin-Olsson M, Gustafsson J, Rorsman F and Kämpe O. Autoantibodies against Aromatic L-amino acid Decarboxylase in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I correlate with the presence of Autoimmune Hepatitis and Vitiligo. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:147-50.
13. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Greggio NA, Sanzari M, Tedesco F, Pedini B, Boscaro M, Presotto F. I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:932-8.
14. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Zanchetta R, Greggio NA, Pedini B, Boscaro M, Presotto F. II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1977;82:939-42.
15. Michele TM, Fleckenstein J, Sgrignoli AR, Thuluvath PJ. Chronic active hepatitis in the type I polyglandular autoimmune syndrome. *Postgrad Med J* 1994;70:128-31.
16. Rorsman F, Husebye ES, Winqvist O, Björk E, Karlsson FA, Kämpe O. Aromatic L-amino acid decarboxylase, a novel pyridoxal phosphate-dependent beta-cell autoantigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8626-9.
17. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Gustafsson J, Winqvist O, Goksøyr A, Rorsman F, Kämpe O. Cytochrome P450IA2 and aromatic L-amino acid decarboxylase are hepatic autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *FEBS Letters* 1997;412:439-445.
18. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Horm Metab Res* 1996;28:353-6.
19. Bereket A, Lowenheim M, Blethen SL, Kane P, Wilson TA. Intestinal lymphangiectasia in a patient with autoimmune polyglandular disease type I and steatorrhea. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995;80:933-5.
20. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Genet* 1992;29:824-6.
21. Lukinmaa PL, Waltimo J, Pirinen S. Microanatomy of the dental enamel in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED): report of three cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996;16:174-181.
22. Björns P, Aaltonen J, Vikman A, Perheentupa J, Ben-Zion G, Chiumello G, Dahl N, Heideman P, Hoorweg-Nijman JJ, Mathivon L, Mullis PE, Pohl M, Ritzen M, Romeo G, Shapiro MS, Smith CS, Solyom J, Zlotogora J, Peltonen L. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Hum Genet* 1996;59:879-86.