

Семейные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа: клинический случай

А.А. Ларина, Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва



Клинический
случай

Цель статьи: описать клинический случай развития аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 2-го типа в ядерной семье с отягощенным по данному заболеванию анамнезом и продемонстрировать особенности присоединения новых компонентов АПС, а также ошибки, возможные при его диагностике.

Основные положения. Заболевание началось у пациентки с развития аутоиммунной неэндокринной патологии (витилиго) в раннем возрасте, в последующем присоединилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит) и был диагностирован АПС 3-го типа. Несмотря на отягощенную наследственность (мать пациентки страдает АПС 2-го типа), характерные жалобы и сочетанную аутоиммунную патологию, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и, соответственно, АПС 2-го типа были диагностированы только через 4 года с момента появления первых симптомов. Длительное отсутствие правильного диагноза и адекватной заместительной гормональной терапии ухудшило качество жизни пациентки и увеличило риск развития аддисонического криза.

Заключение. Пациентам с аутоиммунной патологией требуется обследование для исключения не диагностированных ранее компонентов АПС, в особенности хронической надпочечниковой недостаточности и нарушений кальциевого обмена. В ядерных семьях с отягощенным по АПС анамнезом целесообразно провести иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование всех родственников для определения риска развития АПС.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа, семейные формы, хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа.

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда, номер проекта 17-75-30035.

Вклад авторов: Ларина А.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Трошина Е.А. — разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Юкина М.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов, проверка критически важного содержания статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ларина А.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Семейные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа: клинический случай. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 63–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-63-65

A Clinical Case of Type 2 Familial Polyglandular Autoimmune Syndrome

A.A. Larina, E.A. Troshina, M.Yu. Yukina

National Medical Research Center for Endocrinology (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health; 11 Dmitry Ulyanova St., Moscow 117036



Clinical
Case

Objective of the Paper: To describe a clinical case of type 2 polyglandular autoimmune syndrome (PAS) in a nuclear family with a history of this disorder, to demonstrate ways in which new components of PAS may develop, and to outline possible errors in diagnosing this syndrome.

Key Points: This female patient presented with a non-endocrine autoimmune disorder (vitiligo) at an early age. Later she developed an autoimmune thyroid disorder (chronic autoimmune thyroiditis) and was diagnosed with type 3 PAS. Despite a family history (type 2 PAS in the patient's mother), typical complaints, and comorbid autoimmune diseases, the diagnosis of primary adrenal insufficiency and type 2 PAS was made four years after the onset of the first symptoms. The significant delay in diagnosis and prolonged lack of adequate hormone replacement therapy worsened the patient's quality of life and increased the risk of acute adrenal crisis.

Conclusion: Patients with autoimmune disorders require an examination to rule out previously undetected PAS components, especially chronic adrenal insufficiency and calcium metabolism disorders. In nuclear families with a history of PAS, immunological examination and molecular genetic analysis of all relatives should be performed in order to assess the risk of PAS.

Keywords: type 2 polyglandular autoimmune syndrome, familial types, chronic adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus.

Financing: Sponsored by a grant from the Russian Science Foundation (Project 17-75-30035).

Contribution: Larina, A.A. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Troshina, E.A. — study concept, approval of the manuscript for publication; Yukina, M.Yu. — patient selection, examination and management, review of critically important material.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Larina A.A., Troshina E.A., Yukina M.Yu. A Clinical Case of Type 2 Familial Polyglandular Autoimmune Syndrome. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 63–65. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-63-65

Ларина Анна Александровна — научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: doc.larina@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 8821-8990. E-mail: troshina@inbox.ru

Юкина Марина Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 4963-8340. E-mail: kuroyoa@yandex.ru

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой группу заболеваний, вызванных функциональной недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения [1]. Выделяют АПС 1-го типа, распространенный среди детей, и АПС 2-го, 3-го и 4-го типов, которые манифестируют чаще во взрослом возрасте.

АПС 2-го типа — это сочетание хронической надпочечниковой недостаточности с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и/или СД 1 типа, а также другими аутоиммунными заболеваниями неэндокринного генеза. Распространенность АПС 2-го типа в популяции составляет около 1,4–4,5 случая на 100 тысяч человек. Дебют заболевания происходит в возрасте 20–60 лет, наиболее часто — в 30–40 лет. Женщины заболевают в 3–4 раза чаще мужчин.

Хотя АПС — полиэтиологическое заболевание, оно в первую очередь обусловлено наследственной предрасположенностью, вследствие чего может носить семейный характер, проявляясь у родственников в виде АПС или в виде отдельных его компонентов [2–4]. Кровные родственники пациентов с АПС находятся в группе повышенного риска развития этой аутоиммунной патологии и должны быть обследованы на предмет ее выявления.

Цель статьи: описать клинический случай развития АПС 2-го типа в ядерной семье с анамнезом, отягощенным по данному заболеванию, и продемонстрировать особенности присоединения новых компонентов АПС, а также ошибки, возможные при его диагностике.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В отделе терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в октябре 2018 г. находилась на обследовании пациентка С., 42 лет, с диагнозом: *Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность средней тяжести, медикаментозная компенсация. Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация. Витилиго.*

Семейный анамнез пациентки отягощен по АПС 2-го типа: у матери диагностированы хроническая надпочечниковая недостаточность и первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита.

Пациентка поступила в центр с жалобами на общую слабость, потемнение кожных покровов, снижение АД до 100/70 мм рт. ст.

Из анамнеза заболевания известно, что с подросткового возраста больная страдала витилиго. В 2007 г. (в возрасте 31 года) отметила появление пигментных пятен на лице, потемнение кожи в местах сгибов, в области трения одежды и послеожогового рубца, а также возникновение слабости, пристрастия к соленой пище, нарушение менструального цикла на фоне отмены пероральных контрацептивов (комбинации ципротерона ацетата с этинилэстрадиолом), которые принимала с 22 лет по поводу нарушения менструального цикла по типу олигоменореи после родов.

При обследовании в возрасте 31 года диагностирован первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (ТТГ — 6,9 мМЕ/л, уровень антител к тиреопероксидазе повышен). Диагностирован АПС 3-го типа.

Назначен левотироксин натрия в дозе 50 мкг/сут с последующим ее увеличением. На фоне терапии состояние несколько улучшилось, однако основные жалобы сохраня-

лись. Обследование для выявления хронической надпочечниковой недостаточности не проводилось.

В возрасте 34 лет на фоне вышеописанных жалоб у пациентки возникла аменорея, в связи с чем она была обследована по месту жительства. Установлено, что уровень адренкортикотропного гормона превысил 1250 пг/мл (норма < 46 пг/мл), содержание свободного кортизола в суточной моче составило 88 нмоль (норма — 24,8–496,8 нмоль). Заместительная терапия глюкокортикоидами не назначена, рекомендовано наблюдение.

Значительное ухудшение состояния пациентки отметила через 6 месяцев, когда появились тошнота, рвота, резко усилилась слабость, усугубилось потемнение кожных покровов, в связи с чем она была помещена в клинику эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

При обследовании выявлено повышение уровня ТТГ до 6,1 мМЕ/мл (норма — до 4 мМЕ/мл), свободного кортизола в суточной моче — до 81,9 нмоль. Проведена проба с пролонгированной формой тетракозактида, при которой не наблюдалось повышение уровня кортизола в крови: он составил 97 нмоль/л. На основании этих данных диагностирована первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и диагноз изменен с АПС 3-го типа на АПС 2-го типа.

Пациентке назначили заместительную терапию глюкокортикоидами (кортизона ацетатом в дозе 50 мг/сут) и минералокортикоидами (флудрокортизоном в дозе 0,1 мг/сут). На фоне лечения состояние значительно улучшилось: уменьшилась слабость, посветлели кожные покровы, прошла тошнота.

В последующем по месту жительства медикаментозная терапия скорректирована: назначен гидрокортизон в дозе 15 мг/сут, флудрокортизон отменен, доза левотироксина натрия увеличена до 125 мкг/сут.

Состояние больной при поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России расценивалось как удовлетворительное. ИМТ составил 32,9 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки — с участками депигментации в области предплечий и внутренней поверхности бедер; потемнение кожных покровов — в области кожных складок и межфаланговых суставов кистей. АД — 100/70 мм рт. ст.

В общем анализе крови признаки железодефицитной анемии не выявлены. В общем анализе мочи глюкозурии, кетонурии не обнаружено. По данным биохимического анализа крови уровень глюкозы составил 4,53 ммоль/л (норма — 3,1–6,0 ммоль/л), калия — 4,6 ммоль/л (норма — 3,5–5,1 ммоль/л), натрия — 142 ммоль/л (норма — 136–145 ммоль/л), хлора — 103 ммоль/л (норма — 98–107 ммоль/л), кальция общего — 2,34 ммоль/л (норма — 2,10–2,55 ммоль/л), кальция ионизированного — 1,07 ммоль/л (норма — 1,03–1,29 ммоль/л), железа — 31,8 мкмоль/л (норма — 9,0–30,4 мкмоль/л), ферритина — 120,8 нг/мл (норма — 15–160 нг/мл). Признаки нарушения углеводного, электролитного, а также кальциевого обмена отсутствовали.

Уровень ТТГ составил 0,518 мМЕ/л (норма — 0,25–3,50 мМЕ/л), ЛГ — 4,85 ЕД/л, дегидроэпиандростерон-сульфата — 0,1 мкмоль/л (норма — 2,68–9,23 мкмоль/л), ФСГ — 6,52 ЕД/л, эстрадиола — 1489,9 пмоль/л, инсулина — 38,6 мкМЕ/мл (норма — 2,3–26,4 мкМЕ/мл), ренина прямого — 159,7 мМЕ/мл (норма — 2,8–39,9 мМЕ/мл).

Терапия была скорректирована: увеличена доза глюкокортикоидов (гидрокортизона — до 22,5 мг/сут), назначены минералокортикоиды (флудрокортизон в дозе 0,05 мг/сут),

на фоне их приема выраженность симптомов уменьшилась, при обследовании через 12 дней уровень прямого ренина снизился до нормального — до 31,8 мМЕ/мл.

Проведено исследование серологических маркеров аутоиммунных заболеваний — ранее не манифестировавших компонентов АПС. Повышения титра антител к ткани поджелудочной железы не было: уровень антител к глутаматдекарбоксилазе — 0,6 ЕД/мл (норма — 0–1 ЕД/мл), к β -клеткам поджелудочной железы — 0,55 ЕД/мл (норма — 0–1 ЕД/мл), к инсулину — 2,06 ЕД/мл (норма — 0–10 ЕД/мл), к тирозинфосфатазе — менее 1 ЕД/мл (норма — 0–10 ЕД/мл), к транспортеру цинка 8 — менее 1 ЕД/мл (норма — 0–15 ЕД/мл). Повышение титра антител, характерных для целиакии, не обнаружено: уровень IgA к глиадину составил 2,36 МЕ/мл (норма — 0–12 МЕ/мл), IgA к тканевой трансглутаминазе — 0,78 МЕ/мл (норма — 0–10 МЕ/мл).

У пациентки отмечалось повышение титра антител к париетальным клеткам желудка до 28 ЕД/мл (норма — 0–10 ЕД/мл). Ей выполнена ЭГДС; диагностированы поверхностный антральный гастрит, гастропатия на фоне приема стероидных гормонов. В анализе крови признаки анемии не выявлены, однако констатирована необходимость дальнейшего тщательного наблюдения, так как пациентка находится в группе риска развития пернициозной анемии.

Проведено типирование HLA II класса, определен протективный гаплотип в отношении развития СД 1 типа, не оказывающий влияния на развитие надпочечниковой недостаточности: DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602-8.

Учитывая отсутствие антител — маркеров СД 1 типа, а также наличие протективного гаплотипа в отношении данного заболевания, с большой долей вероятности можно предполагать, что нарушение углеводного обмена аутоиммунного генеза (англ. latent autoimmune diabetes of adults) у данной пациентки не разовьется. Однако из-за ожирения I степени в сочетании с инсулинорезистентностью высок риск возникновения СД 2 типа. При выписке больной даны рекомендации по коррекции питания, увеличению физической нагрузки, назначен метформин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует ступенчатое развитие АПС 2-го типа и погрешности в его диагностике.

Заболевание началось у пациентки с развития аутоиммунной неэндокринной патологии (витилиго) в раннем возрасте, затем присоединилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит), после чего был диагностирован АПС 3-го типа.

Манифестирующее у взрослых сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса) или эндокринной офтальмопатии и идиопатической микседемы с одним или несколькими другими аутоиммунными заболеваниями (как эндокринными, так и неэндокринными) при отсутствии гипопаратиреоза и нарушения функции коры надпочечников классифицируется как АПС 3-го типа; в данном случае это сочетание аутоиммунного тиреоидита с витилиго [3].

Несмотря на отягощенную наследственность (мать страдает АПС 2-го типа), характерные жалобы и сочетанную аутоиммунную патологию, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность была диагностирована у пациентки только через 4 года с момента появления первых симптомов, после чего диагноз АПС 3-го типа был изменен на АПС 2-го типа. Столь длительное отсутствие верного диагноза и адекватной заместительной гормональной терапии значительно ухудшило самочувствие пациентки, качество ее жизни и увеличило риск развития тяжелого осложнения хронической надпочечниковой недостаточности — аддисонического криза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный пример иллюстрирует одну из ошибок диагностики аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) — отсутствие своевременного обследования для исключения надпочечниковой недостаточности и нарушений кальциевого обмена у пациентки с АПС 3-го типа. Подчеркнем, что пациенты с единственной аутоиммунной патологией или их сочетанием в рамках АПС нуждаются в тщательном обследовании для исключения других, не диагностированных ранее компонентов синдрома, в особенности хронической надпочечниковой недостаточности [5].

Целесообразно проведение иммунологического и молекулярно-генетического обследования членов ядерных семей с отягощенным по комбинированной аутоиммунной патологии анамнезом с целью определения риска развития АПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1081 с. [Dedova I.I., Mel'nichenko G.A., red. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1081 s. (in Russian)]
2. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(12): 1132–41. DOI: 10.1056/NEJMra1713301
3. Aung K., Khardori R. (ed.), Talavera F. (ed.), Chausmer A.B. (ed.). Type III polyglandular autoimmune syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/124398-verview> (дата обращения — 28.03.2019).

4. Sperling M., Yau M. Autoimmune polyglandular syndromes. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., Dungan K., Grossman A. et al. (eds). *Endotext*. South Dartmouth (MA); 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152> (дата обращения — 28.03.2019).
5. Мельниченко Г.А., Трошина Г.А., Юкина М.Ю., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Клинические рекомендации РАЭ по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum*. 2017; 4: 8–20. [Mel'nichenko G.A., Troshina G.A., Yukina M.Y., Platonova N.M., Bel'cevich D.G. Klinicheskie rekomendacii RAE po diagnostike i lecheniyu pervichnoj nadpochechnikovej nedostatochnosti u vzroslykh pacientov (proekt). *Consilium Medicum*. 2017; 4: 8–20. (in Russian)]