

Autoimmun endokrin kórképek társulásai

BALÁZS CSABA DR.¹ ■ FEHÉR JÁNOS DR.²

¹Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Napjainkban egyre több adat van a neuroendokrin és az immunrendszer közötti kapcsolatra. A molekuláris genetikai kutatások eredményei bizonyították, hogy a neurotranszmitterek, a hormonok és a citokinek az alapjai ennek a közös nyelvnek. Bebizonyosodott, hogy az immunrendszer képes neurotranszmitterek, hormonok, az endokrin rendszer pedig citokinek termelésére. Ez az integratív (holisztikus) szemlélet teszi lehetővé a pszicho-neuro-endokrin-immun rendszer élettani és kóros működésének megismerését. Az autoimmun kórképek társulásai és az autoimmun poliendokrin szindrómák heterogén betegcsoportot képeznek, amelyeknek lényege a saját antigénnel szemben csökkent vagy megszünt tolerancia. A molekuláris genetikai kutatások a szervspecifikusnak nevezett kórképek társulásainak mechanizmusát tárták fel. Az 1-es típusú autoimmun poliendokrin szindróma jellemzője, hogy legalább kettő jelen van a három kardinális betegségből: Addison-kór, autoimmun hypoparathyreosis és mucocutan candidiasis. Ennek a ritka, autoszomális szindrómának az oka az autoimmun regulátor gén (AIRE) mutációja. A 2-es típusú autoimmun poliendokrin szindrómában az Addison-kór, az autoimmun pajzsmirigybetegek egyike és/vagy 1-es típusú diabetes mellitus társul egymással. A 3-as típusú poliendokrin szindrómát az autoimmun pajzsmirigybetegek, az 1-es típusú diabetes mellitus jellemzi. Az 1-es típusú poliendokrin szindrómától eltérően a 2-es és a 3-as típusúakat egyes HLA-antigének társulásai jellemzik. Az egyes betegségekre hajlamosító genetikai faktorok megismerése lehetővé teszi, hogy jobban megértsük a közös autoimmun mechanizmust, és lehetőséget nyújt a korai kezeléshez és megelőzéshez egyaránt.

Kulcsszavak: immunoendokrin betegségek, autoimmun kórképek és társulásai, immunoendokrin szabályozás, integratív medicina, poliendokrin autoimmun kórképek

Associations of autoimmune disorders in endocrine diseases

Increasing data are known for dialogue between neuroendocrine and immune systems recently. Results of molecular genetic studies provided evidences for common languages of these systems by various signals including neurotransmitters, hormones, cytokines. It is proved the immune system is able to produce neurotransmitters and hormones and endocrine organs can even result in cytokines. This new integrative approach allows to investigate the physiologic events and diseases as interactions between the psycho-neuro-endocrine-immune systems. The autoimmune polyendocrine syndromes constitute a heterogeneous group of disorders characterized by loss of immune tolerance to self-antigens. In spite of distinct clinical pictures, molecular genetic studies revealed a common molecular mechanism in the associations of organ-specific diseases. Autoimmune polyendocrine syndrome-1 is characterized by associations at least two out of three cardinal signs: Addison's disease, autoimmune hypoparathyroidism and mucocutaneous candidiasis. This is a rare autosomal recessive syndrome induced by mutations in autoimmune regulator gene. Autoimmune polyendocrine syndrome-2 occurs more frequently and defined as the coexistence of Addison's disease, autoimmune thyroid disease and/or type-1 diabetes mellitus. Autoimmune polyendocrine syndrome-3 is characterized by association of autoimmune thyroid disease and type-1 diabetes mellitus. The HLA and other genes proved to be important in associations of the syndrome-2 and 3 in contrast to autoimmune polyendocrine syndrome-1. Identification of predisposing genetic helps to understand the common mechanisms and provide possibility for early therapy and prevention as well.

Keywords: Immunoendocrine diseases, associations of autoimmune diseases, immunoendocrine regulation, integrative medicine, polyendocrine autoimmune syndrome

(Beérkezett: 2009. június 29.; elfogadva: 2009. július 6.)

Rövidítések

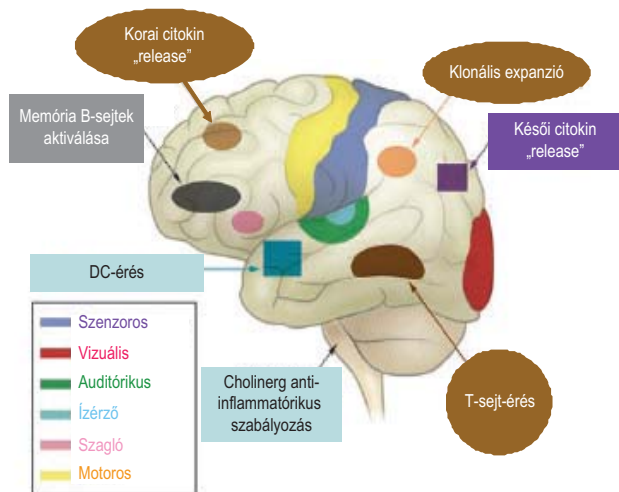
ACTH = adrenokortikotrop hormon; AIRE = auto-immune regulator gene; APECED = autoimmune poly-endocrinopathy, candidiasis, ectodermic dystrophy; APS = autoimmun poliendokrin szindróma; AT = autoimmun thyreoiditis; CTLA-4 = citotoxikus T-lymphocyt-antigén-4; DC = dendritikus sejtek; EMG = elektromiogram; IDDM =

1-es típusú diabetes mellitus; LATS = long acting thyroid stimulator; MHC = (major histocompatibility complex) hisztokompatibilitási komplex; OS = „obese strain” csirke; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TAD = thyroid associated disease; TNF = tumornekrozis-faktor; TPO = pajzsmirigy-eredetű peroxidáz enzim; TRAIL = TNF-related apoptosis-inducing ligands; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

Az elmúlt ötven év legjelentősebb orvostudományi eredményei közé sorolható az autoimmunitás felfedezése. Klinikai megfigyelések és kísérletek bizonyították, hogy a korábban ismeretlen eredetűnek („idiopathiásnak”) gondolt betegségek egész sora az immunrendszer kóros működésére vezethető vissza. 1956-ban *Roitt és mtsai* bizonyították először, hogy a Hashimoto-thyreoiditis betegek savójában a pajzsmiriggyel reagáló antitestek mutathatók ki [1]. Később nyulakban a pajzsmirigykivonat adásával sikerült a Hashimoto-thyreoiditisnek megfelelő kórképet kiváltani. Fordulatot jelentett a Basedow–Graves-kór kutatásában egy immunoglobulin, a LATS (long acting thyroid stimulator) felfedezése, amelyről később kiderült, hogy TSH-receptor elleni antitest, és felelős a pajzsmirigy túlműködéséért [2, 3, 4, 5, 6]. 1957-ben *Witebsky és Rose* fogalmazták meg az autoimmun betegségek kritériumait [5].

Az immunszabályozás, az immungenetika jobb megismerése elősegítette, hogy közelebb kerüljünk az autoimmun betegségek patomechanizmusának megértéséhez. Az immunrendszert egymással sokrétű kapcsolatban lévő sejtek bonyolult hálózata alkotja. Az antigének felismerését a monocyták, makrofágok, dendritikus sejtek (DC) végzik. Ez a felismerés komplex folyamat, amelyben a sejtek által felvett anyagok lebontására, a hasított anyagok epitópjainak analizésére, a róluk kapott információk átadására kerül sor. Az antigének felismerésében és átadásában (prezentációjában) lényeges funkciót töltenek be az úgynevezett fő hisztokompatibilitási komplex (MHC – major histocompatibility complex) molekulái. A felismert információt a thymus- és bursadependens sejteknek (T- és B-lymphocytáknak) adják át. Az előbbieket is két alcsoportra bonthatók, a Th1 (T helper-1) sejtek a celluláris immunreakciókért felelősek, a Th2 (T helper-2) sejtek a humorális immunológiai folyamatokat irányítják. A T-sejtek aktiváló anyagok (mitogének) és antigének jelenlétében osztódnak, úgynevezett blasztos átalakuláson mennek át. Ennek a folyamatnak a során biológiailag aktív anyagokat termelnek, amelyek egy része citotoxikus lehet. A B-lymphocyták hatásukat antitestek révén fejtik ki, amelyek mind felépítésükben, mind funkciójukban eltérőek. Az antitestek egy része a saját egyedi immunoglobulinokhoz (idiotípus) kötődik és létrehozza az úgynevezett idiotípus-antiidiotípus hálózatot, amelynek fontos szerepe van az immunrendszer alapvető feladatának, az individuális integritás megőrzésében. Az antitestek másik része lehet citotoxikus, illetve olyan, amely a sejtek működését fokozza vagy gátolja [6, 7, 8, 9, 10, 11]. A kóros immunreguláció miatt az immunrendszer sejtjei idegennek ismerik fel saját sejtjeiket, illetve az antigenitásban eltérő részeit (epitópjait). Attól függően, hogy az epitópok milyen mértékben közösek az egyes szervekben, alakulhatnak ki szisztémás vagy egyes szervekre lokalizálódó szervspecifikus autoimmun betegségek [11, 12, 13]. A molekuláris biológiai kutatások legújabb eredményei arra is rávilágítottak, hogy ezek a közös epitópok különböző szervekben el-

térő mértékben vannak jelen. Ezzel magyarázható az a klinikai tapasztalat, hogy a szisztémás lupus erythematosus (SLE) gyakran társul más, korábban szervspecifikusnak tartott kórképpel. Az autoimmun folyamatok kialakulásában meghatározóak a szabályozó T-sejtek (T_{reg}) szerepe [12, 14, 15, 16]. A perifériás $CD4^+$ sejtek 5–10%-áról tudjuk, hogy a felületükön Foxp3⁺, CTLA-4 (cytostatic T lymphocyte antigen-4) és DITR (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family related receptor) molekulát is expresszálnak. Egyre több tanulmány bizonyította, hogy a $CD4^+$, $CD25^+$, T_{reg} sejtek kóros működése az autoimmun betegségek egész sorának kialakulásában játszik szerepet (SLE, autoimmun thyreoiditis, 1-es típusú diabetes mellitus, autoimmun bélbetegségek) [14, 15, 17]. Az is tudott, hogy a $CD4^+$, $CD25^+$, T_{reg} sejtek Foxp3⁺ (T_{reg}) döntő fontosságúak a szervezet immunológiai toleranciájának fenntartásában és az autoimmun betegségek megelőzésében [12, 14, 18, 19]. A genetikai kutatásoknak köszönhetően kiderült, hogy az autoimmun betegségek öröklődésében több gén is szerepet játszhat. Ezek közül először az MHC gének szerepére derült fény, a legújabb kutatások más-más kromoszómán található gének – HLA II (6p), CTLA-4 (2q), Foxp3 (10p) autoimmun regulátor gén (AIRE) (21p) – jelentőségét is bizonyították [20, 21, 22, 23]. Az epidemiológiai tanulmányok, az ikreken tett megfigyelések azonban egyaránt azt jelzik, hogy a genetikai tényezőkön kívül mind epigenetikus, mind környezeti tényezők is meghatározóak az immunreguláció károsodásában és az autoimmun betegségek létrejöttében. Ezeknek a faktoroknak a részletes elemzése azonban meghaladná ennek a témakörnek a kereteit, ezért az ezzel kapcsolatos irodalmi adatokra hivatkozunk [16, 24, 25, 26]. Az elmúlt évtized nagy jelentőségű biológiai felismerése volt, hogy a pszicho-neuro-endokrin és az immunrendszer nemcsak kölcsönhatásban áll egymással, hanem közös biokémiai jeleket is használ. Ennek a közös „nyelvnek” a megjelentése a molekuláris biológia és genetika legújabb eredményeinek segítségével vált lehetségessé. Ma még nem ismerjük ennek a sokrétű kölcsönhatásnak minden részletét, azonban jelen ismereteink már elégségesek annak kimondására, hogy nem egymástól elkülönült, hanem egy integrált pszicho-neuro-endokrin-immun rendszer felelős a szervezet homeosztázisának megőrzéséért [27, 28, 29]. Az immunrendszer kölcsönhatásaiért az általuk termelt anyagokat, limfokineket tették felelőssé. Az utóbbi években kiderült azonban, hogy limfokineket nemcsak az immunrendszer, hanem a neuroendokrin rendszer sejtjei is termelnek, ezért ma már ezeket az információt átadó anyagokat citokineknek nevezik. A citokinek olyan polipeptid típusú molekulák, amelyek sejtfelzíni receptorokhoz specifikusan kötődnek és azok működését megváltoztatják. A hormonokkal ellentétben a citokinek hatásukat döntően parakrin vagy autokrin módon fejtik ki. Meg kell azonban említeni, hogy néha átfedés van a hormonok és a citokinek hatásaiban. Ez azt



1. ábra | Az immunrendszer központi idegrendszi szabályozásának fontosabb helyei

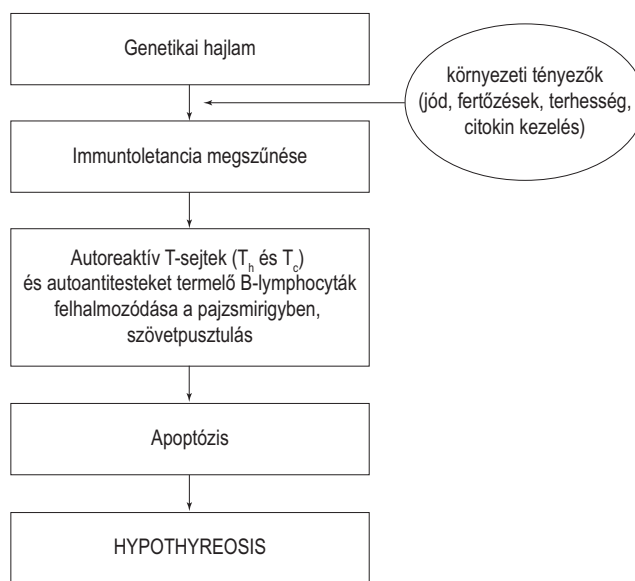
jelenti, hogy a citokinek a perifériás keringésben kimutathatók és hormonként viselkedhetnek (például az interleukin-6 a legintenzívebben stimulálja a hypothalamus-hypophysis tengelyt), másrészt ismertek olyan hormonok (például prolaktin, ACTH, TSH), amelyek citokinként szerepelhetnek a szövetekben. A holisztikus medicina szemléletének alapja, hogy a szervezet fiziológiás és patológiás szabályozómechanizmusait egységes egészként tanulmányozza. Az emberi szervezet regulációját összefoglaló integratív nyelv kódjainak megfejtése új irányt nyitott a medicinában. A mindennapi gyakorlatban a korábban autonómnak vélt rendszerek közötti interakciókra számos példát említhetünk. A hormonok (szteroidok, prolaktin, pajzsmirigy hormonjai) befolyásolják az immunrendszer fiziológiás és kóros működését, a citokinek elleni monoklonális antitestek pedig a napi gyakorlatban már alkalmasak az autoimmun patomechanizmusú endokrin kórképek gyógyítására [21]. A legújabb eredmények azt mutatják, hogy az agy egyes területei eltérő módon koordinálják az immunsejtek érését, működését, és az ennek alapján megalkotott „humunculus” modell jelzi, hogy mely agyi területek irányítják az immunrendszer érését, aktiválódását [24, 27, 28] (1. ábra).

Az autoimmun szervspecifikus endokrin betegségek társulásainak elméleti és klinikai alapjai

A Hashimoto-thyreoiditis olyan idült gyulladás, amelyben az autoimmun (humorális és celluláris) destruktív folyamat a thyreoidea acinussejtjeit károsítja és hypothyreosis kialakulását eredményezheti. A betegség a szervspecifikus autoimmun endokrinopathiák típusos formája, amelyben az autoantitestek jelenlétét először bizonyították. A betegség patomechanizmusának megértése azért lényeges, mert alapul szolgál más autoimmun eredetű

endokrinopathia kialakulásának megértéséhez. Az AT nemcsak kísérletesen váltható ki, hanem spontán is előfordul. Ez a modell segít megismerni azokat az immunológiai és immungenetikai tényezőket, amelyek a betegség kialakulásában jelentősek. Sikertelenül a Cornell csirke törzsből egy olyan törzset kitenyészteni, amelyben 8–10 hetes korban a Hashimoto-thyreoiditishez hasonló megbetegedés jelentkezik és a pajzsmirigy elleni antitestek títtere is emelkedik, az állatok pedig hypothyreosisossá válnak („obese strain”= OS csirke). Ezekben az állatokban a neonatalis bursectomia, az androgén hormon adása megakadályozta, a thymectomia pedig elősegítette a thyreoiditis tünetek korai és súlyosabb kifejlődését. Kiderült az is, hogy a betegség létrejöttét genetikai faktorok is befolyásolják. A B locus, amely csirkékben kódolja a szöveti antigéneket, meghatározó a betegség kialakulásában, ugyanis a BIB1 és BIB4 genotípusú állatokban 6–10 hetes korban feltűnő a pajzsmirigy lymphocytás infiltrációja és ezzel egyidejűleg a Tg elleni antitesttiter emelkedése. A B4B4 genotípusú állatok viszont ritkábban betegednek meg. A humán AT-ről bizonyították, hogy a thyreocyták károsodása komplex, többlépcsős folyamat, amelyben az immunológiai, immungenetikai faktorok mellett az epigenetikai és a környezeti tényezők is szerepet játszanak [6, 7] (2. ábra).

A Tg-n kívül több pajzsmirigyantigénről tudjuk, hogy fontosak az autoimmun patomechanizmusban. A pajzsmirigy-eredetű peroxidáz enzim (TPO), a nátrium-jód szimporter (NIS) és a deiodináz elleni antitestek is szerepet játszanak a gyulladásos folyamatokban. Az autoantitestek közül a Tg elleni antitestekről tudjuk, hogy antitestdependens citotoxicitásuk révén károsítják a pajzsmirigysejteket, a TPO elleni antitestek pedig komplemetent kötnek és direkt toxikusak, másrészt egy részük képes a TPO enzim gátlására is. Egyre több kísérleti adat támasztja alá az autoimmun folyamatok által kiváltott



2. ábra | Autoimmun thyreoiditis patomechanizmusának vázlata

apoptózis (Fas-Fas ligand), illetve a TNF citokin családba tartozó biológiai mediátorok és azokat megkötő anyagok (ligandok) (TRAIL = TNF-related apoptosis-inducing ligands) szerepét [17, 29, 30, 31]. Az AT-ben a genetikai tényezők fontosságát húzták alá azok az irodalmi adatok, amelyek a betegség familiáris halmozódását bizonyították [19]. A HLA antigének vizsgálata megerősítette, hogy az AT-k genetikailag is eltérő csoportokat alkotnak. A Hashimoto-thyreoiditisben a HLA DR3, a post partum thyreoiditisben (PPT-ben), illetve atrophias thyreoiditisben a HLA DR5 frekvenciájának emelkedését találták. Bizonyították, hogy a DR3, DQ8 allélek fogékonyak, a DR2, DR4 és DQ6 allélek pedig rezisztensek a betegséggel szemben. A citotoxikus T-lymphocyt-antigén-4-ről (CTLA-4-ről) tudjuk, hogy lényeges az immuntolerancia kialakulásában, ugyanis a CTLA-4 molekula gátolja a T-sejtek proliferációját. A CTLA-4 gén egyes alléljei (G49) fokozott hajlamot jeleznek az autoimmun betegségre, azonban azt a kérdést, hogy az autoimmun betegségek közül miért AT jön létre, még nem tudjuk megválaszolni, ezért az autoimmunitásért felelős „közös gének” mellett thyreoidespecifikus géneket keresnek, amelyek közül leginkább a Tg-re specifikusak látszanak lényegesnek. Az AT-re fogékony gént a Tg gén helyének (8. kromoszóma) közelében sikerült megtalálni (8q24), és az is kiderült, hogy az egyes Tg-pontmutációk (SNP-k) eltérő mértékben növelhetik a betegség iránti fogékonyt. A genetikai háttér mellett egyre több érv szól az úgynevezett epigenetikai tényezők mellett, amelyek azt bizonyítják, hogy a DNS-szekvenciákban nem kódolt örökletes mechanizmusok is felelősek azért, hogy egy adott betegben melyik autoimmun betegség alakul ki [10, 16, 21, 23, 24]. Ikreken tett legújabb megfigyelések alapján igazoltnak fogadhatjuk el, hogy az AT létrejöttében a környezeti faktoroknak is meghatározó jelentőségük van, ugyanis egyetjű, monozigóta ikrekben a genetikai hajlamot csak 46–89%-ra kalkulálták [19, 20]. A környezeti tényezők közül meghatározó a jód szerepe, mivel a WHO jódhány elleni programja is bizonyította, hogy a jódozással nemcsak a veleszületett jódhányos állapot szűnt meg, de növekedett az AT-ben megbetegedettek száma is. A fokozott jódbevitel thyreoiditist kiváltó hatása részben az autoantigének (például Tg) antigenitásának megváltoztatásával, másrészt az autoantigének fokozott expressziójával és antigén átadásával áll összefüggésben. A vírusos és a bakteriális fertőzésekről feltételezik, hogy képesek a betegséget kiváltani, azonban ezt eddig nem sikerült bizonyítani [17, 20]. Mind elméleti, mind klinikai szempontból jelentősek azok a megfigyelések, amelyek az egyes autoimmun patogenezisű betegségek társulását bizonyítják. A kérdés fontosságát az adja, hogy napjainkig úgy gondoltuk, hogy az autoimmun betegség kialakulásában csak az immunregulációért felelős gének (immune response genes) kóros működése felelős. Az autoimmun poliendokrin szindróma-1 (APS-I) kórkép tanulmányozása során derült fény arra, hogy az úgyneve-

zett autoimmun regulátor gén (AIRE) létezik, és ennek mutációja, illetve alléljei felelősek a betegségek sajátos társulásaiért. Ez a felfedezés elindította a genomikai kutatások azon irányát, amely az egyes endocrinopathiák létrejöttében is keresi az esetleges mutációkat. Az a korábbi vélekedés pedig, hogy az autoimmun betegségek csak egy-egy szervre korlátozódnak, túlhaladottá vált. Gyakran a szisztémás autoimmun betegségek és a szervspecifikus formák sajátos társulása jön létre, amely a betegségek változatosságát, sokszínűségét okozza. E betegségcsoport kutatásának az ad különös gyakorlati jelentőséget, hogy felhívja a gyakorló orvos figyelmét az egyes kórképek gyakran eltérő asszociációjára és ezzel megkönnyíti a diagnózishoz, illetve a kezeléshez vezető, gyakran rögzös utat. Az autoimmun kórképek társulásainak jellemző példája az, amikor az AT-t autoimmun gastritis, anaemia perniciosa, 1-es típusú diabetes mellitus (IDDM), Addison-kór, illetve hypadrenia egyaránt kíséri vagy követheti [17, 30, 31, 32].

Autoimmun poliendokrin szindróma klinikai formái

Az autoimmun poliendokrin szindróma (APS) több autoimmun patogenezisű endokrin betegség társulását jelenti. Ennek megfelelően az 1. táblázatban részletezett beosztást fogadták el.

Az első APS-t minden valószínűséggel még Addison írta le 1855-ben, bár még nem tudta, hogy a betegségek egy sajátos csoportját találta meg. Később az egyes entitások leírása után, 1980-ban Neufeld és Blizzard javasolták a jelenlegi felosztást [32, 33, 34]. Ezeket a betegségeket korábban „idiopathiának” tartották, s csak az autoimmunitás megismerése után történhetett meg a jelenlegi klasszifikáció. A betegség természetének jobb megismerésében alapvető volt Witebsky és Rose, majd Rose és Bona kritériumainak kidolgozása, illetve alkalma-

1. táblázat | Az APS felosztása

– APS-I	Candidiasis, hypoparathyreosis, Addison-kór
– APS-II	Addison-kór + autoimmun pajzsmirigybetegség és/vagy I. típusú diabetes mellitus
– APS-III	Pajzsmirigy autoimmun betegség + a fentebb említett kórképek egyike

2. táblázat | Az autoimmun betegség bizonyítékai

– Direkt bizonyíték(ok):	a betegség passzív átvele vagy az autoantitestekkel, vagy autoreaktív T-sejtekkel
– Indirekt bizonyíték:	a betegség reprodukálása experimentális körülmények között
– Másodlagos bizonyíték(ok):	lymphocytás infiltráció a célszervben, társulás más autoimmun betegséggel, korreláció a HLA antigénnel, az immunreguláció kedvező terápiás hatása

3. táblázat | APS-1 fő összetevői

- Krónikus mucocutan candidiasis (5. év körül manifesztálódik)
- Krónikus hypoparathyreosis
(paraesthesia, Chvostek-Trousseau-tünet, EMG-jelek, száraz bőr, körömdeformitások)
- Addison-kór (6 hónapos és 40. életév között, átlag 14,6 év)
(hiperpigmentáció, hypoglykaemia, fogyás, adynamia, hypotonia, hasmenés, hányinger – kóma)

zása az autoimmun eredetű endokrin kórképekre [5, 6, 7, 35, 36, 37, 38, 39] (2. táblázat).

Az autoimmun háttér megismerése nemcsak a betegségek kialakulásáról, hanem a társulások okairól is új információkat nyújtott. Az egyes betegségekben a közös epitópok elleni sejtes és humorális mechanizmus felelős azért, hogy bizonyos kórképek együtt gyakrabban fordulnak elő.

APS-1

Definíció: a 3. táblázatban felsorolt három megbetegedésből legalább kettő társulását jelenti.

A betegségnek korábban más elnevezései is ismeretek voltak. Ezek közül a leggyakrabban használt az APECED (autoimmune poly-endocrinopathy, candidiasis, ectodermic dystrophy), illetve Whitaker-szindróma volt. A betegség gyermekkorban kezdődik, a legelső jel a krónikus candidiasis, amelyet időben a hypoparathyreosis, majd az Addison-kór tünetei követik [32, 34, 39, 40]. A fő vagy „major” tünetek mellett a 20. életév után a „minor” tünetek jelentkeznek (vitiligo, alopecia areata, coeliakia, autoimmun hepatitis, hypogonadismus, malabsorptio, diabetes mellitus, autoimmun thyreoiditis, idült atrophias gastritis) és alakítják ki a betegség rendkívül színes tünetegyüttesét [39, 40].

Epidemiológia

Az APS-1 ritka betegség. Prevalenciája rendkívül eltérő, az iráni zsidók között 1:9000, Finnországban 1:14 000, Szardíniában 1:25 000, Norvégiában 1:80 000, Észak-Olaszországban 1:200 000, a női/férfi arány 1,0:2,4 [32, 34, 41].

Tünetek

Az esetek közel 100%-ában kezelésre nehezen reagáló mucocutan krónikus candidiasis (CC) mutatható ki, amely már gyermekkorban jelentkezik (3. ábra).

Fontos, hogy a gyermekkorban fellépő CC közel 45%-ának a háttérben az APS-1 áll. A tetania, hypoparathyreosis 79%-ban, az Addison-kór 72%-ban mutatható ki. Más szervspecifikus kórképek (gonadalis hipofunkció, vitiligo, anaemia perniciososa, fogzománc-hypoplasia, körömdystrophia, alopecia) lényegesen ritkábban társulnak a betegséghez. A hypoparathyreosissal járó for-



3. ábra | APS-1-ben szenvedő beteg szájnyálkahártyáján a mucocutan candidiasis jelei

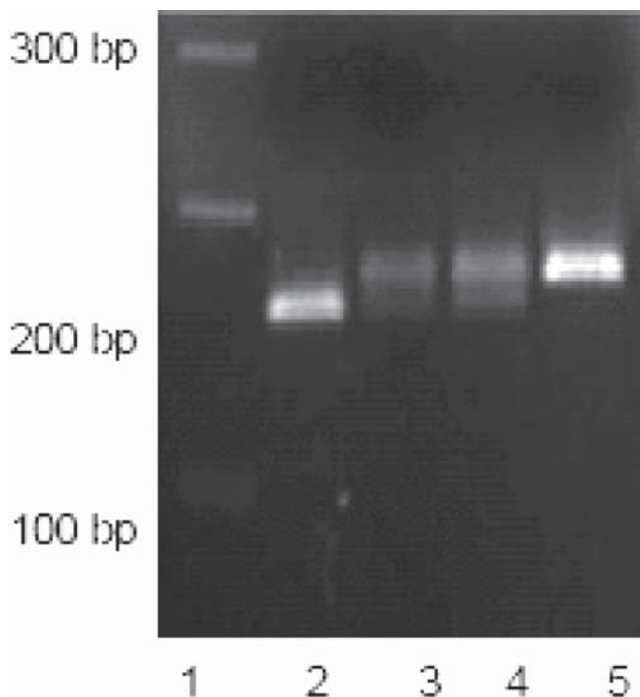


4. ábra | APS-1-ben szenvedő beteg gingivájának fokozott pigmentációja és a fogzománc fejlődési rendellenességei

mákban gondolni kell malabsorptióra is. A nyelvcsőgyulladás fájdalmas lehet és az esetek egy részében hegeseledést okoz, illetve az epithelialis tumorok számának növekedését indukálhatja. A krónikus hypoparathyreosis időben később, átlagosan a gyermekek 3 hónapos és 15. életéve között lép fel. A legjellemzőbb klinikai tünetek: neuromuscularis zavarok, tetaniás jelek, paraesthesia, hypotonia, malabsorptio. Chvostek-tünet (a n. facialis beidegzési területén a szájzug elhúzódása, szemhéj kontrakciója) váltható ki, a Trousseau-tünet (a felkar körülbelül 3–5 perces leszorítására tetaniás kontrakció lép fel) pozitív. A latens tetania EMG segítségével deríthető ki. A hypocalcaemia további tünetei (száraz bőr, vékony haj és körömdeformitások) is észlelhetők. Az Addison-



5. ábra | APS-1 gén lokalizációja (függőleges vonal)



6. ábra | AIRE gén 8. 13 bp deletiójának vizsgálata.
 1. molekulásúlymarker,
 2. APS-1 homozigóta beteg (13 bp deletiója),
 3. APS-1 beteg heterozigóta apja,
 4. APS-1 beteg heterozigóta anyja,
 5. egészséges kontroll

kór tünetei a születés utáni 6. hónap és 40. életév között jelentkeznek, és nem különböznek az APS-től független, úgynevezett monoszisztémás formától. Feltűnő a nagyfokú gyengeség, fogyás, hypotonia, folyadékvesztés, hypoglykaemiás epizódok. Fertőzés, illetve fizikai és szellemi terhelés hatására a beteg krízisbe kerülhet. A gastrointestinalis tünetek közül a hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, hányás a leggyakoribbak. A bőr és a nyálkahártyák (gingiva, száj) fokozott pigmentációja figyelhető meg (4. ábra).

Patomechanizmus

Az autoimmun folyamatok kialakulásáért az immunregulátor gén defektusa a felelős. Az egyes szervek és szövetek ellen autoantitestek képződnek, illetve a T-sejtek károsodott működése miatt gombás megbetegedések alakulnak ki. A betegség már állatkísérleti modelleken is vizsgálható. Ezek az érdekes kísérletek azt mutatták, hogy a genetikai defektussal született néhány hetes egeriek szérumban mind a májszövet, mind a mellékvese elleni autoantitestek mutathatók ki (4. táblázat).

4. táblázat | APS-1 fő tüneteinek immunológiai háttere

- Candidiasis: primer T-sejtes immundeficiencia
- Hypoparathyreosis: parathyreoidea elleni antitestek: kalciumszenzor elleni antitestek
- Addison-kór: Adrenalis cortex elleni antitestek (ACA), 21-hidroxiáz elleni antitestek

5. táblázat | APS-1 minor tüneteinek és kialakulásáért felelős autoantigének elleni antitestek

- Vitiligo
 - melanocyt-antigén
- Coeliakia
 - reticulín, endomysium-antigén
- Hypogonadizmus
 - szteroidtermelő sejtek
 - 17-hidroxiáz-enzim-antigén
 - P450 scc antigén
- Autoimmun hepatitis
 - L-K mikroszóma-antigén
- 1. típusú diabetes mellitus
 - ICA (islet cell antigen)
 - GAD (glutamindekarboxiláz enzim)
 - IA2 antigén
- Autoimmun thyreoiditis
 - TPO (pajzsmirigy peroxidáz enzim)
 - Tg (thyreoglobulin)
- Krónikus atrophias gastritis
 - parietalis sejtek
 - H/K ATP-áz enzim
 - intrinszik faktor
- Alopecia areata
 - Tirozin-hidroxiáz
- Malabsorptio
 - triptofán

Genetika

Az APS-1 autoszomális, recesszív, monogénes, öröklődő betegség, amely a HLA antigénekhez nem társul. Ez is arra utal, hogy a többi autoimmun patogenezisű kórképtől eltérő, önálló entitás. Az AIRE gene (auto-immune regulator) a 21. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el, 14 exonból áll és 13 kb nagyságú (5. ábra).

Ez a gén egy 545 aminosavból álló proteint, az AIRE fehérjét kódolja és kontrollálja a szövetspecifikus antigének expresszióját a thymusban, azaz meghatározza, mely antigénekkal szemben alakul ki immuntolerancia. Az AIRE gén és az általa termelt fehérje magas koncentrációjú a thymus epithelialis sejtjeiben, a dendritikus, illetve antigén-prezentáló sejtekben, alacsony koncentrációjú viszont a lépben, a perifériás mononukleáris sejtekben. Az AIRE gén mutációi, deletiói és inszerciói felelősek a betegség kialakulásáért [41, 42, 43]. Az első és máig legjelentősebb a 6. exonban található R257X-mutáció, amelyet Finnországban a betegek 82%-ában mutattak ki. Az R139X-mutációt Szardíniában, az Y85C-t Perzsiában élő zsidókban figyelték meg leggyakrabban. A fentebb bemutatott betegünk és szüleinek genetikai vizsgálata a 8. exon deletióját mutatta (6. ábra).

A minor tünetek kialakulásáért az autoantigének elleni autoimmun mechanizmus a felelős (5. táblázat).

Diagnózis

A betegség laboratóriumi diagnosztikájában a jellegzetes ion- és hormonális eltérések (hypocalcaemia, hyperphosphataemia, alacsony PTH-szint) mutathatók ki. A betegek 11–68%-ának savójában lehet citotoxikus autoantitesteket detektálni, egy részükben pedig a mellékpajzsmirigy és kalciumszenzor elleni autoantitestek is jelen vannak [33, 40, 43]. A betegség gyanúja esetén az endokrinológiai, immunológiai vizsgálatok mellett genetikai tesztek is szükségesek, amelyek prognosztikus értékűek. Az APS-1 kezelése csak részben megoldott és sok nehézséget jelent. Alapját az esetek többségében a hormonpótlás képezi. A CC gyógyítása a T-sejtek károsodása miatt nehéz feladat, és sikeres esetben is nagy a recidíva veszélye. A ketokonazolkezelés az esetek egy részében sikeres, de gondot jelent, hogy gátolja a kortizol és a tesztoszteron produkcióját is, ezért ronthatja az egyébként is csökkent mellékvese-funkciót. Törekedni kell a kiesett vagy csökkent hormonszintek pótlására. A tetaniás tünetek kalcium- és D-vitamin-derivátumok (kalcitriol, kolekalciferol, dihidrotachisterol) adásával jelentősen csökkenthetők [41, 43]. Az autoimmun hepatitis kezelésében prednizolont és azatioprint használnak, de alkalmazásukat az immundeficiens állapot jelentősen limitálja. Az immunstimuláns készítmények eddig nem állították vissza a károsodott immunválaszt. Az összejtékkel végzett vizsgálatok – bár biztatóak – még egyelőre kísérleti stádiumban vannak.

APS-2

A korábban Schmidt-szindrómának nevezett megbetegedést az Addison-kór és az 1-es típusú diabetes mellitus (IDDM) vagy autoimmun pajzsmirigybetegség társulása jellemzi. A betegség leggyakoribb (100%-ban jelen levő) tünete az Addison-kór, az autoimmun thyreoiditis (vagy Basedow–Graves-kór) az esetek 70%-ában, az IDDM pedig 52%-ában van jelen. A vezető első két betegség társulását más betegség is színezhetheti. A betegség nőkben 2–3-szor gyakrabban fordul elő [25]. A betegség a 30–40. életév között manifesztálódik. A klinikai tünetek az egyes társuló alapbetegségekével egyeznek meg.

Epidemiológia

A betegség prevalenciája függ attól, hogy mely betegségek társulását vizsgálták. Az IDDM-hez az esetek 5,7%-ában társul autoimmun patogenezisű thyreoidea-megbetegedés, 0,5%-ában anaemia pernicioza, 0,1%-ában Addison-kór. Ugyanakkor az Addison-betegek 8–20%-ában IDDM is kimutatható volt. Az életkor

6. táblázat | APS-1 és APS-2 közötti legfontosabb különbségek

APS-1	APS-2
Gyermekkori kezdet	Felnőttkori kezdet
AIRE gén mutációja kimutatható	AIRE gén mutáció nincs
HLA-val nem társul	HLA DR3/4-gyel társul
Immundeficiencia kimutatható	Immundeficiencia nem bizonyított
Mucocutan candidiasis	Mucocutan candidiasis nincs

előrehaladtával az APS-2 gyakorisága növekszik [22, 36, 39, 41].

Genetika

A betegség autoszómális, domináns öröklődésű, inkomplett penetranciával. Az utóbbi évek kutatásai egyértelművé tették, hogy az APS-1-től eltérően ebben a betegségben meghatározóak a HLA antigénjei, illetve a velük kapcsolatba lévő IR (immune response) gének. A HLA-DR3/HLA-DR4 haplotípusú egyénekben szignifikánsan gyakoribb ez a betegség [28]. Bizonyos HLA haplotípusok (DR3 DQA1*0501 DQB1*0202 DRB1*0301 és a DR4 DQA1*0301 DQB1*0302 DRB1*0401) a betegség kialakulásának rizikóját jelentősen fokozzák, viszont mások (HLA DR6 DQA1* DQB1*0503 DRB1*1401) protektív hatásúak [10, 28]. A HLA génekkel társult TNF (tumor necrosis factor) és a CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-4) génekről kimutatták, hogy a betegségek kialakulásában és öröklődésében is fontosak [17, 25]. Az APS-1 és APS-2 közötti lényeges különbségeket a 6. táblázat foglalja össze.

APS-3

Neufeld ezt a kórképet eredetileg úgy definiálta, mint a Hashimoto-thyreoiditis, a Basedow–Graves-kór, a Graves-orbitopathia, pretibialis myxoedema és az alábbiak közül még egy autoimmun betegség társulását [34]:

- IDDM,
- atrophias gastritis,
- anaemia pernicioza,
- vitiligo,
- alopecia,
- myasthenia gravis.

Kiderült azonban, hogy ez a betegségcsoport lényegesen összetettebb, mivel a pajzsmirigy autoimmun betegségeihez (TAD = thyroid associated disease) 28%-ban más autoimmun betegség – Sjögren-kór, coeliakia, myasthenia, SLE – is társult. Azt a megfigyelést tették, hogy a TAD-betegek több mint felében több autoimmun kórkép inkomplett formában van jelen. Mivel a TAD-ban szenvedő betegek a lakosság 7–8%-át teszik ki, ezért új csoportosítást végeztek, amelynek lényege, hogy

7. táblázat | A pajzsmirigy autoimmun betegségeihez társult kórképek (TAD) felosztása

Autoimmun pajzsmirigybetegségek (TAD) (Hashimoto-thyreoiditis, Basedow-Graves-kór, Graves-orbitopathia)			
IDDM	Autoimmun gastritis	Vitiligo	MCTD
Hirata-betegség	Anaemia perniciosa	Alopecia areata	RA
Hypophysitis	IBD	ITP	SLE
Addison-kór	Autoimmun hepatitis	Myasthenia gravis	Sjögren-kór
Hypoparathyreosis	Primer biliaris cirrhosis	Sclerosis multiplex	Vasculitis
TAD-3/A	TAD-3/B	TAD-3/C	TAD-3/D
(endokrin)	(gastrointestinalis)	(hematológiai/bőr/ idegrendszeri)	(szisztémás-kollagén)

a manifeszt és szubklinikus betegségeket is lehet klasszifikálni [17, 26, 32, 34, 44] (7. táblázat).

Az APS differenciáldiagnosztikája

Tekintettel arra, hogy az egyes APS-formákban megfigyelt entitások társulási eltérések, ezért differenciáldiagnosztikai nehézségek merülhetnek fel. A kromoszomális megbetegedések közül a Turner-szindróma okozhat diagnosztikus problémát, mivel ebben a betegségben autoimmun thyreoiditis (30%-ban) és más endocrinopathiák is előfordulhatnak. A Kearns-Sayre-szindrómában hypoparathyreosis, primer hypogonadismus, IDDM, hypopituitarismus egyaránt megfigyelhető, azonban a kórkép előterében a myopathia áll. A Wolfram-szindróma (diabetes mellitus, diabetes insipidus, opticusatrophia, idegi eredetű sükettség) ritka congenitalis kórkép, amely már gyermekkorban kezdődik. Diagnosztikus gondot jelenthet felnőttekben a POEMS-szindróma (plazmasejt-abnormitás, organomegalia, endocrinopathiák, M-protein jelenléte és bőrelváltozások). A plazmasejtek abnormalitása, az M gradiens megjelenése segít a kórismézésben [44].

Diagnosztikus protokoll

A diagnosztikában meghatározó a klinikai kép, illetve a kórlefolyás. A laboratóriumi adatok azonban segítséget adnak a betegségek korai felismerésében. A következő tesztek elvégzése ajánlatos: TPO, Tg, TSH-R, GAD65, 17-hidroxiáz és 21-hidroxiáz elleni antitestek kimutatása. A kvantitatív immunoelektroforézis M gradiens jelenlétét, illetve IgA hiányát mutathatja ki. A célszervek hormonjainak meghatározása, szintjének követése mindenképpen szükséges nemcsak a diagnózishoz, hanem a terápia helyességének monitorozásához is.

Terápia, gondozás

A kezelés alapját az immunrendszer kóros működésének befolyásolása és a károsodott funkciók javítása, a hormonhiány pótlása képezi. A patomechanizmus alap-

ján az autoantigenitás megszüntetésére kelle(ne) törekednünk. Ez a probléma még csak részben megoldott. A hormonok bevitelével (például a pajzsmirigy hormonjai, inzulin) gátoljuk a célszervek felületén a HLA-DR molekulák expresszióját és csökkentjük az autoimmun folyamatot. Ennek az úgynevezett izohormonális kezelésnek a lényege leginkább az autoimmun thyreoiditis kezelése során érthető meg. A TSH képes a HLA-DR molekulák expresszióját fokozni, ezért az idejében alkalmazott T4- és T3-kezelés a TSH-szint csökkentése révén nemcsak a hormonok pótlását jelenti, hanem gátolja az autoimmun folyamatot is. A pajzsmirigy működését gátló készítmények nemcsak az euthyreosis kialakulásában játszanak szerepet, hanem az autoantigének gátlása révén az autoimmun folyamatot is gátolják. Az idejében elkezdett inzulinterápia szintén gátolja a béta-sejtek HLA-DR expresszióját és fékezi a sejtek pusztulását. A hormonális pótlókezelések egy részében az immunmoduláns hatás nem bizonyított (például a hypoparathyreosisban alkalmazott D-vitamin fokozott bevitele). A fentiekből következik a betegek gondozásának és a prevenciónak a fontossága.

A betegek életkilátásai a megfelelő és egész életartamra kiterjedő gondozással javulhatnak, ennek egyik fő eleme a beteg felvilágosítása betegségének természetéről és arról, hogy bizonyos stresszhelyzetekben az alkalmazott gyógyszerelés módosítása elkerülhetetlen. A megfelelő hormonális kezelés mellett az addig infertilis nők gyermeket szülhetnek, a terhesség alatt és a szülést követően azonban fokozott ellenőrzés indokolt. A gondozás célja és egyben eredménye, hogy a betegek életkilátásai ne romoljanak, másrészt az életminőségük tegye lehetővé, hogy megfelelő munkakör választása után teljes értékű életet élhessenek [44].

Irodalom

- [1] Roitt, I. M., Doniach, D., Cambell, P. N. és mtsai: Autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*, 1956, 2, 820-824.
- [2] Rose, N. R., Witebsky, E.: Studies in organ specificity. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J. Immunol.*, 1956, 76, 417-427.
- [3] Adams, D. D., Purves, H. D.: Abnormal response in the assay of thyrotropin. *Proc. Univ. Otago Med. School*, 1956, 32, 11-12.

- [4] *Kriss, J. P.*: Inactivation of long-acting thyroid stimulator (LATS) by anti-kappa, anti-lambda antisera. *Clin. Endocrinol.*, 1968, 28, 1440–1444.
- [5] *Witebsky, E., Rose, N. R., Terplan, K. és mtsai*: Chronic thyroiditis in autoimmunization. *JAMA*, 1957, 164, 1439–1447.
- [6] *Witebsky, E., Kite, J. H., Wick, G.*: Spontaneous thyroiditis in the obese strain chickens. Demonstration of circulating antibodies. *J. Immunol.*, 1970, 103, 708–712.
- [7] *Wick, G., Kite, J. H., Witebsky, E.*: Spontaneous thyroiditis in the obese strain of chickens. The effect of thymectomy and thymobulectomy on the development of the disease. *J. Immunol.*, 1970, 104, 54–59.
- [8] *Kaczur, V., Vereb, Gy, Balázs, Cs. és mtsai*: Effect of anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies on TPO activity measured by chemiluminescence assay. *Clin. Chem.*, 1997, 43, 1392–1399.
- [9] *Kifor, O., McElduff, A., Leboff, M. S és mtsai*: Activating antibodies the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *J. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 548–556.
- [10] *Ludgate, M.*: The molecular genetics of three thyroid autoantigens: thyroglobulin, thyroid peroxidase and thyrotropin receptor. *Autoimmunity*, 1990, 7, 201–205.
- [11] *Mayer, A., Ploix, C., Orgazzi, J. és mtsai*: Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4484–4488.
- [12] *Zhang, B., Sun, Ch, Qu, Y. és mtsai*: Deficiency of mouse CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in xenogeneic pig thymus-grafted nude mice suffering from autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Immunology*, 2008, 5, 325–332.
- [13] *Wang, P., W, Liu, R. T., Hank, S. H. és mtsai*: Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphism and relapse of Graves' hyperthyroidism after antithyroid withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 169–173.
- [14] *Fountoulakis, S., Vartolomantos, G., Kolaitis, N. és mtsai*: HLA-DR expressing peripheral T regulatory cells in newly diagnosed patients with different forms of autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2008, 11, 1–6.
- [15] *Grimm, M., Spiecker, M., Cartina, R. és mtsai*: Inhibition of major histocompatibility complex (MHC) class II gene transcription by nitric oxide and antioxidants. *J. Biol. Chemistry*, 2002, 277, 26460–26467.
- [16] *Adrian, L., Daniel, H. D., Lesage, S. és mtsai*: Gene dosage-limiting role of aire in thymic expression, clonal deletion, and organ-specific autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2004, 200, 1015–1026.
- [17] *Villano, M. J. B., Huber, A. K., Greenberg, D. A. és mtsai*: Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 1458–1466.
- [18] *Bednarczuk, T., Gopinath, B., Ploski, R. és mtsai*: Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for needle in a haystack? *Clin. Endocrinol.*, 2007, 67, 3–19.
- [19] *Aust, G., Krohn, K., Morgenthaler, N. G. és mtsai*: Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissue. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154, 13–20.
- [20] *Betterle, C., Lazzarato, F., Presotto, F.*: Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, 137, 225–233.
- [21] *Eisenbarth, G. S., Jackson, R. A.*: Immunogenetics of polyglandular failure and related disease. In Farid, N. R. (ed.): *HLA in endocrine and metabolic disorders*. Academic Press, New York, 1984, 235–264.
- [22] *Elfström, P., Montgomery, S. M., Kampe, O. és mtsai*: Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 3595–3598.
- [23] *Yarman, S., Oguz, F., Carin, M.*: HLA-DRB1*03 is a susceptibility gene in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy. *Internat. J. Immunogenetics*, 2007, 34, 23–25.
- [24] *Ogren, M. P., Lombroso, P. J.*: Epigenetics: behavioral influences on gene function, Part II: Molecular mechanism. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008, 48, 374–378.
- [25] *Esteller, M.*: Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 13, 1148–1158.
- [26] *Strickland, F. M., Richardson, B. C.*: Epigenetics in human autoimmunity. *Epigenetics in autoimmunity – DNA methylation in systemic lupus erythematosus and beyond*. *Autoimmunity*, 2008, 41, 278–286.
- [27] *Klecha, A. J., Barreiro-Arcos, M. L., Frick, L. és mtsai*: Immuno-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation*, 2008, 15, 68–75.
- [28] *Silverma, M. N., Sternberg, E. M.*: Neuroendocrine immune interactions in rheumatoid arthritis: mechanism of glucocorticoid resistance. *Neuroimmunomodulation*, 2008, 15, 19–28.
- [29] *Kadioglu, P., Acbay, O., Demir, G. és mtsai*: The effect of prolactin and bromocriptine on human peripheral immune status. *J. Endocrinol. Invest.*, 2001, 24, 147–151.
- [30] *Ahonen, P., Myllarniemi, S., Sipilä, I. és mtsai*: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1829–1836.
- [31] *Bensing, S., Fetisov, S. O., Mulder, J. és mtsai*: Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *PNAS*, 2007, 104, 949–954.
- [32] *Betterle, C., Zanchetta, K.*: Update on autoimmune polyendocrine syndrome (APS). *Acta Biol. Med.*, 2003, 74, 9–33.
- [33] *Blizzard, R. M., Chee, D., Davis, W.*: The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypothyroidism. *Clin. Exp. Immunol*, 1966, 1, 119.
- [34] *Neufeld, M., Maclaren, N., Blizzard, R.*: Autoimmune polyendocrine syndromes. *Pediatr. Ann.*, 1980, 9, 154–162.
- [35] *Dultz, G., Metheis, N., Dittmar, M. és mtsai*: CTLA-4 CT60 polymorphism in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Horm. Metab. Res.*, 2009, 41, 426–429.
- [36] *Wielosz, E., Majdan, M. M., Zychowska, I. és mtsai*: Coexistence of five autoimmune diseases: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rheumatol. Int.*, 2008, 28, 919–923.
- [37] *Elfström, P., Montgomery, S. M., Kampe, O. és mtsai*: Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 3595–3598.
- [38] *Gianani, R., Eisenbarth, G. S.*: Autoimmunity to gastrointestinal endocrine cells in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 1442–1444.
- [39] *Ballarini, A., Lee-Kirsch, M. A.*: Genetic dissection of autoimmune polyendocrine syndrome type 2: common origin of a spectrum of phenotypes. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 2007, 111, 169–165.
- [40] *Alimohammadi, M., Björklund, P., Hallgren, A. és mtsai*: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1018–1028.
- [41] *Ströbel, P., Murumägi, A. R., Klein, R. és mtsai*: Deficiency of the autoimmune regulator AIRE in thymomas is insufficient to elicit autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS-1). *J. Pathol.*, 2007, 21, 563–571.
- [42] *Dittmar, M., Ide, M., Wurm, M. és mtsai*: Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, 159, 55–60.
- [43] *Wolff, A. S., Erichsen, M. M., Meager, A. és mtsai*: Autoimmune poly-endocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 595–603.
- [44] *Kahaly, G. J.*: Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, 161, 11–20.

(Balázs Csaba dr.,
Budapest, Frankel L. u. 4., 1029
e-mail: drbalazs@irgalmas.hu)