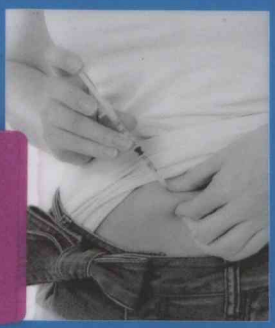
SpringMed

ORVOSI ESETTANULMÁNYOK®

DIABETOLÓGIA



25 érdekes és tanulságos eset

szerkesztette:
Winkler Gábor

SPRINGMED KIADÓ

SpringMed Orvosi Esettanulmányok®
Diabetológia
szerkesztette: Winkler Gábor

X 234494

SpringMed

ORVOSI ESETTANULMÁNYOK®

DIABETOLÓGIA

szerkesztette:
Winkler Gábor

SPRINGMED KIADÓ

X 234494

© SpringMed Kiadó, 2016
© Prof. dr. Winkler Gábor, 2016

Lektorálta: Prof. dr. Barkai László

SpringMed Orvosi Esettanulmányok®
DIABETOLÓGIA
szerkesztette: Winkler Gábor
ISBN: 978-615-5166-61-7

Minden kiadói jog fenntartva. A mű egészének vagy részleteinek nyomtatott vagy digitális formában történő sokszorosítása, másolása, online megjelenítése kizárólag a Kiadó előzetes írásos engedélyével lehetséges. A SpringMed Kiadó az 1795-ben alapított Magyar Könyvkiadók és Könyvterjesztők Egyesületének tagja.

SpringMed Kiadó
1519 Budapest, Pf. 314
www.springmed.hu

Felelős kiadó: Dr. Böszörményi Nagy Klára
Felelős szerkesztő: Dr. Takács Éva
Borító és tördelés: Hakucsák Róbert
Terjesztés: Végh Rita
Webáruház: Peller Judit
Nyomda és kötészet: Belvárosi Nyomda Zrt.
Felelős nyomdai vezető: Derecskey László

X 234494

Tartalom

A könyvben megbeszélt eseteket téma szerint is igyekeztünk csoportosítani. Egy-egy bemutatás több csoportba is besorolható, ezért az alábbi felsorolás az eset legjellemzőbb sajátosságát vette figyelembe.

A kötet szerzői 9
A könyvben szereplő rövidítések 15
Előszó 23

A klasszifikáció buktatói

1. Amikor egy kórkép lefolyása nem ismeri az irodalmi leírásokat. Halmozott szövődmények egy GCK-MODY családban (dr. Gaál Zsolt–dr. Kántor Irén) 29
2. Inzulinnal kezelt gyermekek sikeres átállítása szulfanil-ureára. Az első sikeres hazai terápiaváltások neonatális diabetesben (dr. Kántor Irén–dr. Gaál Zsolt) 36
3. Lehetséges örökletes ok a cukorbetegség és ismeretlen etiológiájú neuropathia hátterében (dr. Molnár Gergő Attila–dr. Hadzsiev Kinga–dr. Erhardt Éva–dr. Wittmann István) 48
4. Autoimmun hepatitis, diabetes és Crohn-betegség együttes előfordulása (dr. Körner Anna–dr. Veres Gábor) 57
5. Diabetes különböző formáinak megjelenése monozigóta, HLA-identikus, autoimmun poliglanduláris szindróma 2-es típusában szenvedő ikerpárban (dr. Csajbók Éva–dr. Magony Sándor–dr. Sepp Krisztián–dr. Várkonyi Tamás–dr. Valkusz Zsuzsanna–dr. Lengyel Csaba) 65
6. 86 éves korban manifesztálódó „juvenilis diabetes" (dr. Gaál Zsolt–dr. Herczeg Gabriella–dr. Polocsányi Béla) 82

7. Diabetest jelent-e minden jelentős hyperglykaemia? (DR. POLOCSÁNYI BÉLA–DR. HERCZEG GABRIELLA–DR. GAÁL ZSOLT) 87
8. Iatrogén komponens által provokált diabetes mellitus és kezelése (DR. WITTMANN ISTVÁN) 94

SPECIÁLIS MEGFONTOLÁSOK INZULINKEZELÉS ESETÉN

9. „Brittle" diabetes – edukációs hiány vagy technikai hiba? (DR. FÖLDESI IRÉN) 105
10. „Vissza a kezdetekhez" avagy amikor az analóg inzulinokkal felépített intenzív inzulinkezelés sem segít. Három évtizedes sikertelen terápiás próbálkozások elhízott 2-es típusú cukorbeteg esetében (DR. GRÓSZ ANDREA–DR. WINKLER GÁBOR) ... 112

A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES SZEKVENCIÁLIS VÉRCUKORCSÖKKENTŐ KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI

11. A vércukorcsökkentő kezelés tervezésének speciális szempontjai újonnan felismert 2-es típusú diabetesben colitis ulcerosában szenvedő betegen (DR. WINKLER GÁBOR) 125
12. Kihívások Cushing-szindróma miatt mellékveseadenoma-eltávolításon átesett 2-es típusú cukorbeteg kezelésében (DR. PÁLL ISTVÁN–DR. CSAJBÓK ÉVA–DR. VÁRKONYI TAMÁS–DR. LENGYEL CSABA) 136
13. Veseelégtelenséghez adaptált antidiabetikus kezelés 82 éves dializált férfibetegben (DR. HAVASI ANETT–DR. VÁNDORFI GYŐZŐ) .. 150
14. Empagliflozin kezelés hatása súlyos obstruktív alvási apnoéval és szívelégtelenséggel társult 2-es típusú diabetesben (DR. KERESZTES KATALIN–DR. KEMPLER PÉTER) 157
15. Metforminnal kiegészített bázisinzulin-GLP-1-receptor-agonista fix kombináció (Xultophy®) sikeres alkalmazása hosszú ismert tartamú 2-es típusú cukorbetegségben (DR. WINKLER GÁBOR) 169

16. Korai, átmeneti, vagy végleges inzulinkezelés? (DR. FÖLDESI IRÉN) 181
17. Elhízott, nagy inzulinigényű 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg kezelésének nehézségei (DR. GYIMESI ANDRÁS–DR. TAYBANI ZOLTÁN) 189
18. Extrém elhízáshoz társult diabetes kezelése műtéttel (DR. VÁNDORFI GYŐZŐ–DR. MOHOS ELEMÉR) 201
19. A gondozásban megjelentő 2-es típusú diabetes egy gyakori példája. Így kell lennie? (DR. WINKLER GÁBOR) 212

SZÖVŐDMÉNYEK

20. 1-es típusú diabetes, coeliakia és hypothyreosis szövődményeként kialakult súlyos zsírmáj és diabéteszes nephropathia – Mauriac-szindróma (DR. KÖRNER ANNA) 223
21. Down-szindrómában fellépő 1-es típusú diabetes és hyperthyreosis (DR. KÖRNER ANNA–DR. HALÁSZ ZITA) 231
22. Súlyos proximális izomatrophia kapcsán felismert 2-es típusú diabetes (DR. KERESZTES KATALIN–DR. KEMPLER PÉTER) 239
23. Sorozatos eszméletvesztést és elesést okozó súlyos diabéteszes polyneuropathia 1-es típusú diabetesben (DR. KERESZTES KATALIN–DR. KEMPLER PÉTER) 250
24. A cukorbetegek proteinuriája nem biztosan diabéteszes eredetű (DR. CZIROK SZABINA–DR. HARSÁNYI JUDIT–DR. VÖRÖS PÉTER) 261
25. Obliteráló érszűkület talaján kialakult, septikaemiához társuló veseelégtelenség 2-es típusú cukorbetegségben (DR. SZÁSZ MÁTÉ–DR. CZIROK SZABINA–DR. VÖRÖS PÉTER) 272

A SpringMed Kiadó könyvajánlója 282

A kötet szerzői

Dr. Czirok Szabina
adjunktus
Egyesített Szent István és
Szent László Kórház Rendelőintézet
a Pécsi Tudományegyetem Általános
Orvostudományi Kar Oktatókórháza
II. Belgyógyászat-Nefrológia-
Diabetológia
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1. C ép.
szabina.czirok@gmail.com

Dr. Csajbók Éva
klinikai főorvos
Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
ecsajbok@yahoo.com

Dr. habil. Erhardt Éva
PhD, egyetemi adjunktus
Pécsi Tudományegyetem Általános
Orvostudományi Kar Gyermek-
gyógyászati Klinika
7623 Pécs, József Attila u. 7.
erhardt.eva@pte.hu

Dr. Földesi Irén
főorvos
Csongrád Megyei Dr. Bugyi István
Kórház
Diabetológia Szakrendelés
6600 Szentes, Sima Ferenc u. 44–58.
foldesi.iren@szentesi-korhaz.hu

Dr. Gaál Zsolt
osztályvezető főorvos
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kór-
házak és Egyetemi Oktatókórház
Jósa András Oktatókórház
IV. Belgyógyászati Osztály
4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.
dr.gaal.zsolt@szszbmk.hu

Dr. Grósz Andrea
főorvos
Betegápoló Irgalmasrend
Budai Irgalmasrendi Kórház
Diabetológiai Szakambulancia
1023 Budapest, Frankel Leó út 54.
groszandrea19@t-online.hu
grosz.andrea@irgalmas.hu

SZTE Klebelsberg Könyvtár
SZEGED
2.

Dr. Gyimesi András
osztályvezető főorvos
Dr. Réthy Pál Kórház,
Belgyógyászat-Diabetológia-Endokrinológia
5600 Békéscsaba, Gyulai út 18.
gyimesiandras1950@gmail.com

Dr. Hadzsiev Kinga
PhD, egyetemi adjunktus, intézet-igazgató-helyettes
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai és Fejlődéstani Intézet
7624 Pécs, Szigeti út 12.
hadzsiev.kinga@pte.hu

Dr. Halász Zita
PhD, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem
I. Gyermekgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Bókay János u. 53.
halasz.zita@med.semmelweis-univ.hu

Dr. Harsányi Judit
orvosigazgató
FMC Dialízis Centrum
Egyesített Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet
a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Oktatókórháza
II. Belgyógyászat-Nefrológia-Diabetológia
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1. C ép.
judit.harsanyi@fmc-ag.com

Dr. Havasi Anett
adjunktus
B Braun Avitum Zrt. 3. sz. Dialízis központ
8200 Veszprém, Kórház u. 1.

Vanderlich Egészségcentrum
8200 Veszprém, Wartha Vince u. 4.
havasianett@gmail.com

Dr. Herczeg Gabriella
szakorvos
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Jósa András Oktatókórház
IV. Belgyógyászati Osztály
4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.
killervidra@yahoo.co.uk

Dr. Kántor Irén
főorvos
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Jósa András Oktatókórház
Gyermekosztály
4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.
kantoriren@index.hu

Prof. Dr. Kempler Péter
DSc, egyetemi tanár
SE ÁOK I. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
kempet@bel1.sote.hu

Dr. Keresztes Katalin
PhD, főorvos
Egyesített Szent István és Szent László Kórház
1096 Budapest, Lenhossék u. 40. 2/7.
kkeresztes30@gmail.com

Dr. habil. Körner Anna
DSc, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem
I. Gyermekgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Bókay János u. 53.
korner.anna@med.semmelweis-univ.hu

Dr. habil. Lengyel Csaba
PhD, egyetemi docens
Szegedi Egyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
lecs.in1st@gmail.com

Dr. Magony Sándor
klinikai főorvos
Szegedi Egyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
magonysandor@gmail.com

Dr. Mohos Elemér
PhD, centrumvezető főorvos
Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház
Sebészeti Centrum
8200 Veszprém, Kórház u. 1.
mohose@freemail.hu

Dr. Molnár Gergő Attila
PhD, adjunktus
Pécsi Egyetem Klinikai Központ
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
molnargergo2000@yahoo.hu

Dr. Páll István
szakorvos
Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet
II. Belgyógyászati Osztály – Gastroenterológia
1204 Budapest, Köves u. 1.
pall_istvan@yahoo.com

Dr. Polocsányi Béla
szakorvos
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei

Kórházak és Egyetemi Oktatókórház
Jósa András Oktatókórház
IV. Belgyógyászati Osztály
4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.
pbsdab@gmail.com

DR. SEPP KRISZTIÁN
egyetemi tanársegéd
Szegedi Egyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi Sándor fasor 8–10.
seppkr01@gmail.com

Dr. Szász Máté
PhD
Egyesített Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet
a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Oktatókórháza
II. Belgyógyászat-Nefrológia-Diabetológia
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1. C ép.
mate.szasz525@gmail.com

Dr. Taybani Zoltán
adjunktus
Dr. Réthy Pál Kórház
Belgyógyászat-Diabetológia-Endokrinológia
5600 Békéscsaba, Gyulai út 18.
taybanizoltan@gmail.com

Dr. Valkusz Zsuzsa
PhD, klinikai főorvos
Szegedi Egyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi Sándor fasor 8–10.
valkusz.zsuzsanna@med.u-szeged.hu

Dr. Vándorfi Győző
intézményvezető főorvos
Vanderlich Egészségcentrum
8200 Veszprém, Wartha Vince u. 4.
vandorfi.gy@gmail.com

Dr. habil. Várkonyi Tamás
PhD, egyetemi docens
Szegedi Egyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi Sándor fasor 8–10.
varkonyitamas@gmail.com

Dr. habil. Veres Gábor
DSc, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem
I. Gyermekgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu

Dr. Vörös Péter
PhD, osztályvezető főorvos
Egyesített Szent István és Szent László

Kórház Rendelőintézet
a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Oktatókórháza
II. Belgyógyászat-Nefrológia-Diabetológia
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1. C ép.
vorosdr@freemail.hu

Prof. Dr. Winkler Gábor
DSc, osztályvezető főorvos, egyetemi tanár
Szent János Kórház
II. Belgyógyászat-Diabetológia
1125 Budapest, Diósárok 1–3.
gabor.winkler@janoskorhaz.hu

Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar
Elméleti Egészségtudományi Intézet
Miskolc, Egyetemváros, B2-3. épület

Prof. Dr. Wittmann István
DSc, intézetvezető egyetemi tanár
Pécsi Egyetem Klinikai Központ
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
wittmann@bel2.pote.hu

Lektor

Prof. Dr. Barkai László
DSc, egyetemi tanár, igazgató
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház
Velkey László Gyermekegészségügyi Központ
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.

5. Diabetes különböző formáinak megjelenése monozigóta, HLA-identikus, az autoimmun poliglanduláris szindróma 2-es típusában szenvedő ikerpárban

DR. CSAJBÓK ÉVA–DR. MAGONY SÁNDOR–DR. SEPP KRISZTIÁN–
DR. VÁRKONYI TAMÁS–DR. VALKUSZ ZSUZSANNA–DR. LENGYEL CSABA

Esetismertetés

Az alábbiakban olyan, azonos helyen élő, monozigóta női ikerpár esetét ismertetjük, akik az *autoimmun poliglanduláris szindróma* (APS) 2-es típusában (APS-2) szenvednek, de egyik tagjuknál *1-es típusú,* míg másikuknál *gesztációs diabetes* igazolódott.

A lányok 1979-ben, szövődménymentes terhességből születtek normális súllyal és Apgar-értékkel. Peripartum károsodást nem észleltek. A családban nem volt ismert halmozódó betegség. Az ikerpár egyik tagjánál (KDN) az APS klinikai megjelenése Hashimoto-thyreoiditis okozta hypothyreosissal indult 2002-ben. Két évvel később spontán vetélés miatt részletes immunológiai kivizsgálás történt, amely egyéb autoimmun betegséget nem igazolt. Néhány hónap múlva azonban *Addison-krízis* miatt kórházi felvételre került, a bevezetett glükokortikoid-pótlás mellett panaszmentessé vált. Ismételt terhessége során rutinszerűen végzett OGTT *gesztációs diabetes*t (GDM) igazolt. Egészséges gyermeknek adott életet, a szülést követően a továbbiakban normális szénhidrát-anyagcsere igazolódott, annak ellenére, hogy testtömegindexe magas volt (BMI: 34,18 kg/m^2).

Ikertestvérének (NDN) 2002-ben és 2003-ban mélyvénás thrombosisa zajlott, amely hátterében thrombophilia nem igazolódott. 2004-ben súlyos hyperglykaemia kapcsán fedezték fel *1-es típusú cukorbetegségét* (T1DM).

Részletes immunológiai kivizsgálása szisztémás lupus erythematosus (SLE) fennállásának lehetőségét is felvetette, ami utóbb ismételt vizsgálatokkal nem igazolódott. 2005-ben spontán terhességből – rosszul kontrollált szénhidrát-anyagcseréje ellenére – egészséges gyermeke született. 2009 elején került osztályunkra, ahol a „törékeny" (brittle) diabetes és a hyponatraemia hátterében az ő esetében is *Addison-kór* igazolódott. Testtömegindexe ekkor 19 kg/m^2 volt. Vércukorértékei glükokortikoid- és levotiroxinpótlás mellett sem stabilizálódtak, testsúlya sem változott érdemben. Az egyes betegségek manifesztációjának idejét az *5.1. táblázat*ban tüntettük fel.

A fent részletezett klinikum alapján felvetődött, hogy az ikrek az autoimmun poliglanduláris szindróma 2. típusában szenvednek, annak ellenére, hogy testösszetételük és a diabetes tekintetében is diszkordánsak. Az APS bizonyítására autoantitest-meghatározást és a – szervi elégtelenség felmérésére – funkcionális endokrin teszteket használtunk.

Ismert, hogy bizonyos humán leukocita antigének (HLA) hordozása hajlamosít APS-re. Az ikrek e vonatkozásban *HLA-identikus*nak bizonyultak. A mindkettőjükben jelen levő HLA B8/DR3/DR4 allélek hordozása *Addison-kór*ra és *autoimmun pajzsmirigy-betegség*re (AITD), valamint *APS-2*-re is hajlamosító té-

▼ ***5.1. táblázat*** Az APS 2-es típusának klinikai megjelenése az általunk vizsgált ikerpárban

	1. beteg (KDN)	2. beteg (NDN)
Az első elváltozás időpontja	2002	2004
Első elváltozás	*Hashimoto-thyreoiditis*	*T1DM*
Társuló betegségek	Vetélés (2004) Addison-kór (2004)	Hashimoto-thyreoiditis (2004) Addison-kór (2009) Thrombosis (Leyden-negatív)
Diabetes típusa	*GDM (2005)*	*T1DM (2004)*

nyezőként szerepelt. Felvetődött annak lehetősége is, hogy az APS-2 diabetes szempontjából diszkordáns megjelenésének hátterében egyéb genetikai ok is állhat, ami miatt genetikai vizsgálatot (DNS és RNS chip) végeztünk. Ez a két beteg között lényegi genomeltérést nem igazolt. A fentiek felvethetik annak lehetőségét, hogy a különböző megjelenésért elsősorban *epigenetikai okok* felelősek.

Az eset kapcsán felmerülő kérdések

- Milyen APS-formák ismertek?
- Melyik APS-típusban jelenik meg T1DM, és ez hogyan befolyásolhatja a kezelést?
- Hogyan bizonyítsuk, hogy APS-ről van szó?
- Mire kell figyelnünk a kezelés beállítása során?
- Esetünkben mi lehet az oka a diabetes diszkordáns megjelenésnek?

Milyen APS-formák ismertek?

- *Autoimmun poliglanduláris szindróma*ról (APS) definíció szerint akkor beszélünk, ha legalább két endokrin szerv autoimmun betegsége társul egymással. Az irodalom eddig négy APS típust különít el.
- *APS-1*-ben a három leggyakoribb kórkép a mukokután candidiasis, az Addison-kór és a hypoparathyreosis.
- *APS-2*-ben Addison-kór társul általában autoimmun pajzsmirigybetegséggel (AITD) és 1-es típusú diabetesszel (T1DM).
- *APS-3* is ismeretes felnőtteken; ez nem jár sem mellékvesekéreg-, sem parathyreoidea-érintettséggel, de T1DM, AITD, atrófiás gastritis és más autoimmun betegségek jelentkezhetnek.
- *APS-4*-ről akkor beszélünk, ha két vagy több autoimmun kórkép társul, ami nem illik bele az APS többi típusába.

Az APS patogenezisében a sejtmediált immunfolyamatok játszanak fontos szerepet. A naív CD4+ T-sejtek antigén jelenlétében effektor sejtekké alakulnak (Th1, Th2, Th17) és citokineket termelnek. A Th- sejtek IFNγ-t és TNFα-t termelnek, és az antigénprezentációt szabályozzák. A Th2-sejtek IL4-et, IL5-öt és IL13-at termelnek és a humorális immunválaszt irányítják, ami főleg a paraziták elleni védekezésben és az allergiás betegségekben fontos. A Th17-sejtek IL17-et, IL-21-et és IL22-t termelnek és a gyulladásos és autoimmun betegségekben van szerepük.

E rendszerek részben egymást átfedően működnek, hiszen pl. a Th17 differenciálódásában az IL12, az IL4 és az IFNγ is fontos szerepet játszik. Míg például Basedow-kórban a Th2, addig T1DM-ben a Th1-immunválasz károsodása az elsődleges.

Az *APS-1* általában 3–5 éves korban jelentkezik és krónikus *mukokután candidiasis* kíséri, ezért multiplex autoimmun endokrin elégtelenség. *Candidiasis-szindrómának* (multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis syndrome) is nevezik. Zárt etnikai közösségekben gyakoribb (ilyen pl. az iráni zsidó populáció ahol a gyakoriság 1: 600–900, vagy a finnek, ahol az előfordulás 1: 25 000), mint az átlagos népesség körében, ahol igen ritka. Ikrekben azonban gyakrabban fordul elő. A betegség autoszomális recesszív öröklésmenetet mutat. Oka az AIRE gén (autoimmune regulator gene) mutációja.

Ez a gén a 21q22.3 kromoszómarégióban helyezkedik el. Főleg a thymusban, illetve a nyirokcsomókban expresszálódik, az érett T-sejteken nem. A gén expressziója és működése fontos az immuntolerancia kialakításában; a betegségokozó mutációk az immuntolerancia elvesztéséhez és a célszervek végleges destrukciójához vezetnek. A thymusban az AIRE gén mutációja kapcsán bizonyos perifériás antigének expressziója elvész, így az ezeket az antigéneket targetáló autoreaktív T-lymphocyták deléciója elmarad, vagy csökken. Ezekben az esetekben a mukokután candidiasis kialakulása – amennyiben nem szisztémás candidasis része – az anticitokin antitestek jelenlétével függ össze (anti- IL17A, IL17F, IL22).

APS-1-ben a defektus valószínűleg a citokintermelés kóros eltolódásának a következménye, és a Th2-defektus autoimmun folyamathoz, míg a Th1-defektus candidainvázióhoz vezet. A patofiziológiai folyamat legvalószínűbb oka az, hogy a genetikusan prediszponált egyén – miután találkozott egy külső antigénnel – képes olyan autoimmun folyamatot elindítani, ami a saját MHC antigénekkel kialakult keresztreakció révén ellenük antitestet termel. A csökkent T-szupresszor-aktivitás következtében a centrális immuntolerancia elvész, a folyamat krónikussá válik.

Az APS-1 betegek 100%-ában van jelen az IFNΩ elleni antitest. A szindrómához társuló leggyakoribb endokrin kórkép az Addison-kór és hypoparathyreosis, de számos más autoimmun betegség is kísérheti, pl. autoimmun hepatitis, AITD, malabszorpciós szindróma, vitiligo, alopecia, anaemia perniciosa, primer hypogonadismus, primer ovariumelégtelenség, pericarditis, asplenia, polyneuropathia is.

Az APS 2-es típus (*Schmidt-szindróma*) prevalenciája 1:20 000, gyakrabban fordul elő nőkben (férfi-nő arány: 1:3), általában 20 és 60 éves kor közt jelenik meg, leginkább a 20-as, 30-as életévekben, és egy családon belül általában több generációt is érint.

Az APS-2 oka jelenleg még nem ismert teljes bizonyossággal, de számos teória látott napvilágot. A DNS-t tartalmazó antigének képesek a főleg B-sejteken, macrophagokon és dendritikus sejteken elhelyezkedő ún. toll-like receptorokon (TLR) keresztül az immunválasz elindítására. A TLR9-aktiváció a Th1 irányba tolja az immunválaszt, ami a tolerancia elvesztéséhez vezethet. A DNS-tartalmú antigénkomplexek képesek az autoantitest-termelés beindítására és a B-sejtek aktiválására a nélkül, hogy szükségük lenne Th-sejtekre (ún. single-handed B-cell activation). Például az inzulinellenes antitestetek is polireaktívak, kötődhetnek a tireoglubulinhoz,az IgG-hez és a DNS-hez is. Ilyen komplexek TLR9-koaktivációt is elindíthatnak.

Az APS-2 kialakulásában elsősorban a 6. kromoszómán elhelyezkedő HLA gének játszanak szerepet. Bizonyos családokban specifikus HLA haplotípusok esetén autoszomális domináns öröklődés fordulhat elő, egyértelműen meghatározott öröklésmenet azonban általában nincs. Erős összefüggés igazolódott a HLA DR3/DQ2 (DQ2:DQA1*0501, DRB1*0201) és a HLADR4/DQ8 (DQ8:DQA1*0301, DQB1*0302) és a DRB1*0404 haplotípusokkal. Számos, az APS-2 részeként megjelenő betegség – így az Addison-kór is – erős asszociációt mutat a HLA DR3 és DR4 allélhordozással (szemben az APS-1-ben megjelent formával).

A klinikai kép változatos lehet, az egyes betegségek megjelenése között akár évek telhetnek el, mivel a sejtdestrukció lassan vezet az adott szerv teljes elégtelenségéhez. A szindróma részeként AITD, Addison-kór, T1DM jele-

nik meg leggyakrabban, de társulhat hypoparathyreosis, vitiligo, coeliakia, B12-hiányos anaemia, hipophysitis és alopecia is. Az APS-1 és APS-2 jellemzőit az *5.2. táblázat*ban soroltuk fel.

▼ ***5.2. táblázat*** Az autoimmun poliglanduláris szindróma (APS) jellemzői

	APS-1	APS-2
Prevalencia	Nagyon ritka	Relatíve gyakori
Incidencia	*1:100 000/év*	1–2:10 000/év
Férfi/nő arány	3:4	1:3
Megjelenés	Gyermekkor	Gyermekkortól felnőttkorig
Öröklődés	Monogénes (AIRE gén)	Poligénes (HLA)
Autoimmun manifesztáció	Hypoparathyreosis (80–85%) Addison-kór (60–70%) T1DM (20%) Hypogonadismus (12%) AITD (10%) Alopecia Vitiligo Immungastritis Coeliakia B_{12}-hiányos anaemia Autoimmun hepatitis Pericarditis Primer ovariális elégtelenség (POI)	AITD (70–75%) T1DM (50–60%) Addison-kór (40%) Hypoparatyreosis (3%) Hypopituitarismus (0–2%) Alopecia Vitiligo Immungastritis Coeliakia B_{12}-hiányos anaemia SLE Reumatoid arthritis Hypophyisitis
Kísérő betegség	Mukokután candidiasis (70–80%) Asplenia	Nincs candidiasis Miasthenia gravis Stiff-man szindróma Parkinson-betegség Serositis

A rövidítések feloldását ld. a szövegben, illetve könyvünk rövidítésjegyzékében

Melyik APS-típusban jelenik meg T1DM, és ez hogyan befolyásolhatja a kezelést?

Felnőttekben egy autoimmun betegség megjelenése mindig magában hordja egyéb autoimmun folyamat társulásának lehetőségét, így bármely APS formájában megjelenhet T1DM is. *APS-1*-ben elsőként általában a mukokután candidiasis jelenik meg, amit a hypoparathyreosis és az Addison-kór követ, de az esetek kb. 20%-ában kialakulhat T1DM is. *APS-2*-ben leggyakrabban T1DM az elsőként fellépő kórkép.

Egy klinikai vizsgálatban a T1DM-es betegek 27%-ában mutattak ki többszervi érintettséget: 4%-ukban vitiligót, 2%-ukban pedig immungastritist. 15 000 véletlenszerűen kiválasztott endokrin beteg 1%-ában igazolódott APS. Az egyes tünetek, illetve betegségek manifesztálódása között sokszor évek, sőt évtizedek is eltelhetnek.

A leggyakrabban társuló autoimmun kórképek gyakorisága a következő sorrendet mutatja: T1DM+AITD 41%, T1DM+Addison-kór 14,6%, T1DM+vitiligo 9,9%, AITD+vitiligo 9,9%, T1DM+ AITD+anaemia perniciosa 5,3%, hypogonadismus+alopecia 5,3%, T1DM+ Addison-kór 3,3%.

Amennyiben korábban viszonylag stabil szénhidrát-anyagcseréjű T1DM-es betegnél gyakoribbá válnak a hipoglikémiás epizódok, mindenképpen gondolnunk kell olyan társuló autoimmun betegségre, mint a coeliakia, a hypothyreosis vagy az Addison-kór. Figyelnünk kell arra is, hogy abban az esetben, ha a kialakult hypothyreosis miatt szükségessé válik a levotiroxin pótlása, az inzulinigény megnő. Amennyiben a kezelés mellett a testsúly csökken, az inzulinszükséglet ismét megváltozhat. Addison-kór és T1DM társulása esetén is előfordulhat hypoglykaemia a glükoneogenezis gátlása és a megnövekedett inzulinérzékenység miatt. Vitiligo megjelenése esetén mindig gondoljunk társuló AITD lehetőségére is!

Hogyan bizonyítsuk, hogy az APS-ről van szó?

Az APS diagnosztikája a klinikai gyakorlatban az *autoantitestek* kimutatásán és a *funkcionális endokrin teszteken* alapul, de néhány centrumban *genetikai vizsgálatok* is segíthetik a diagnózis felállítását. A vizsgálatok elvégzésére,

a betegek követésére és kezelésére speciálisan felkészült egészségügyi centrumok a legmegfelelőbbek.

Az *antitestek* lehetnek serkentő (pl. Basedow-kórban a TSH-receptor elleni antitest: TRAK), vagy *gátló* hatásúak (pl. miasthenia gravisban az acetilkolin-ellenes antitest), és lehetnek ún. *„csendes"* antitestestek (pl. a szigetsejt elleni antitest: ICA). APS gyanúja esetén mindenképpen meg kell határoznunk a már manifesztálódott kórképpel összefüggésbe hozható antitestet (ld. AITD-ben anti-TPO és anti-TG), de gondolván a potenciális kísérőbetegségekre, érdemes más szervspecifikus antitesteket is megvizsgálnunk (*5.3. táblázat*). Az autoantitest-pozitivitás önmagában nem jelent manifeszt betegséget, jelen-

▼ ***5.3. táblázat*** Autoantigén lokalizáció és a vonatkozó betegség

Betegség	Autoantigén	Szövet/sejt
T1DM	GAD65, IA-2	Szigetsejt/inzulin/ β-sejt
Basedow-kór	TSH-receptor	Pajzsmirigy
Hashimoto-tihyeoiditis	TPO/Tg	Pajzsmirigy
Hypoparathyeosis	Ca-érzékelő receptor	Mellékpajzsmirigy
Addison-kór	21-OH, 17-OH, P450scc	Mellékvesekéreg
Hypogonadismus	17-OH, CYP450scc	Leydig/theca-sejt
Immungastritis	HC, KC-ATP-áz	Gyomor parietális sejt
Anaemia perniciosa	Intrinsic faktor	Gyomor fősejtek
Coeliakia	Transzglutamináz, gliadin	Vékonybél
Immunhepatitis	P450D6, 2C9, P4501A2	Máj
Alopecia areata	Tirozin-hidroxiláz	Hajhagyma
Vitiligo	Tirozináz	Melanocita

GAD: glutaminsav-dekarboxiláz, **IA2:** protein-tirozin-foszfatáz, 17-OH, 21-OH, 17-, 21-alfa-hidroxiláz (steroidogenic P450 enzim), **scc:** oldalláncHasító enzim (steroidogenic P450 enzyme), **Tg:** tireoglubulin, **TPO:** tireoperoxidáz

tősége sokszor a később várható betegség előrejelzésében áll. A 21-hidroxiláz enzim elleni antitest például APS-2-hoz társuló Addison-kórban a betegek 85%-ában jelen van, ezért annak megjelenése esetén nagy a valószínűsége annak, hogy rövidesen a betegség klinikailag is manifesztálódik. Ezzel szemben az anti-TPO (anti-thyreoidea-peroxidáz) jelenléte az APS-es betegek 50%-ában bizonyítható, az antitestek megjelenése és a pajzsmirigybetegség kifejlődése között azonban viszonylag hosszú idő telhet el. Addison-kór esetén mindenképpen javasolt egyéb autoimmun betegség irányában is vizsgálatokat végezni, ugyanis a betegek 5–7%-ában klinikailag manifeszt diabetes nélkül is találhatunk anti-GAD (anti-glutamát-dekarboxiláz) -pozitivitást. Ilyen esetben fontos a betegek további szoros klinikai és szerológiai követése.

Ha az anti-GAD antitest pozitív, de az éhomi vércukor normális, cukorterhelés (75 g glükózzal történő OGTT) jöhet szóba. Még ha a betegek anti-TPO, anti-TG, anti-GAD antitestjei eleinte negatívak is, meghatározásukat legalább 2-3 évente, a klinikai jelek megjelenése esetén pedig azonnal ismételjük meg. T1DM-ben különösen érdemes egyéb autoantitestek meghatározását is elvégezni, mert a fel nem ismert társuló betegségek labilissá tehetik az amúgy is sokszor nehezen kontrollálható cukorbetegséget.

Az egyes endokrin szervek működését különböző tesztekkel vizsgálhatjuk. A pajzsmirigyfunkció megítélésében a TSH a legfontosabb. Normális TSH-szint euthyreosist jelez, de néha előfordul, hogy anti-TPO-pozitív betegekben a még normális TSH-érték mellett már alacsonyabb FT_4-szint igazolódik. Ekkor a TSH rendszeres ellenőrzése javasolt. A magas TSH hypothyreosisra utal, az alacsony hyperthyreosist jelezhet.

Amennyiben a TSH meghaladja a kornak megfelelő normális értéket, levotiroxin-szupplementáció indítandó.

Szupprimált TSH esetén, annak eldöntésére, hogy manifeszt hyperthyreosisról van-e szó, mindenképpen meg kell határozni az FT_3- és az FT_4-szinteket. Amennyiben ezek magasak, hyperthyreosis igazolható. Ilyen esetben a TSH-receptor elleni antitest (TRAK /ugyancsak használatos nómenklatúra szerint: TRAb/) meghatározása javasolt. TRAK-pozitivitás, alacsony TSH és magas FT_3, FT_4 Basedow-kórt támogat. Ha szupprimált TSH mellett normális FT_3- és FT_4-szintek igazolódnak, TRH-terhelés végzése jön szóba. Amennyiben a terhelés hatására a TSH normális tartományba kerül, euthyreosis igazolható. Kezelés

nem, de a beteg klinikai követése szükséges. Amennyiben TRH adására a TSH nem kerül normális tartományba, hyperthyreosis jön szóba.

A mellékvesekéreg-funkció megítélésére elsősorban a reggel 8 órakor levett szérumkortizol-értéket használjuk. Alacsony szintje hypadrenia lehetőségét veti fel. Ilyenkor ACTH meghatározásra is szükség lehet annak eldöntésére, hogy a hypadrenia oka centrális vagy perifériás. APS-ben, amennyiben a 21-hidroxiláz elleni antitest pozitív, és a reggeli kortizolszint normális, ACTH-terheléssel ítélhetjük meg a mellékvesekéreg rezerv kapacitását. Ha a stimulációra adott kortizolválasz normális, gyógyszeres kezelés nem szükséges, de évente antitest, szérumkortizol és szükséges esetén ismételt ACTH-stimulációs teszt végzendő (*5.4. táblázat*). A fel nem ismert, nem megfelelően kezelt Addison-kór akár fatális is lehet.

▼ ***5.4. táblázat*** Diagnosztikus tesztek poliglanduláris autoimmun szindrómában

Autoantitestek
• ICA (szigetsejt elleni antitest), GADA, (opcionális: IA2)
• anti-TPO, TSH-receptor (TRAb /TRAK/)
• anti-citokróm p450 (főleg 21-hidroxiláz)
• anti-HC-KC-ATP-áz: parietális sejt, illetve intrinsic faktor elleni antitest
• anti-transzglutamináz, (opcionális: anti-gliadin)
Endokrin szervműködést felmérő tesztek
• TSH, FSH, LH, FT4, tesztoszteron, ösztradiol, vércukor
• reggeli szérumkortizol
• ACTH-stimuláció (ha a 21-hidroxiláz elleni antitest pozitiv)
• szérum-Na, -K, -Ca, vérkép
Genetika AIRE gén (APS1)
HLA-meghatározás (opcionális)

AIRE gén: autoimmun regulátor gén; **GADA:** glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest; **IA2:** protein-tirozin-foszfatáz; **TPO:** tireoperoxidáz

T1DM-ben az autoantitestek jelenléte mellett a mérhetetlenül alacsony szérum inzulin-, valamint C-peptid-szint is bizonyító erejű. Perifériás hypogonadismust támogatnak az alacsony perifériás és a magas hipofizeális hormonszintek. Ebben az esetben férfi-

aknál a magas FSH- és LH-értékkel alacsony tesztoszteron, nőknél alacsony ösztradiol társul. Amennyiben nőkben ez 40 éves kor alatt jelenik meg, korai petefészek-elégtelenségről (premature ovarian insulfficinecy, POI) van szó. A POI esetek egy része Addison-kórral társul, így mindkét kórkép önálló megjelenése esetén a másikat is keresnünk kell! POI-val társulhat AITD is, de az AITD betegek vizsgálata POI irányban rutinszerűen nem szükséges. POI mellett szól az anti-Müller hormon (AMH) alacsony szintje is, ami a petefészek petesejtrezervjének jelzője.

A hypophysitis felismerése sokszor nehéz, gyakran első jele lehet a diabetes insipidus, amihez a későbbiekben centrális hypogonadismus, centrális hypadrenia és hypothyreosis, de akár hGH-hiány is társulhat. A hypophysis elleni antitest meghatározása rutinszerűen nem lehetséges.

Autoimmun hypoparatyreosis gyanúját kelti a többször mért alacsony szérumkalcium-szint. Igazolt APS-ben szenvedő betegeink egészséges hozzátartozóit érdemes rendszeresen szűrni, hiszen az APS-es betegek elsőfokú rokonai körében hét személyből egynek biztosan van fel nem ismert endokrin eltérése. Esetükben a magasabb autoantitest-titerek megjelenése – már manifeszt betegség nélkül is – szoros klinikai követést tesz szükségessé.

Az *ikerpár* mindkét tagjánál APS-2-t feltételeztünk. Az APS-1 lehetőségét a fiatal felnőttkori megjelenés, a mukokután candidiasis hiánya, valamint a későbbiekben elvégzett genetikai vizsgálat (az AIRE gén mutáció negativitása) sem támogatta. Az APS-2 miatt részletes immunológiai kivizsgálás indult, amely során az alábbiakat igazoltuk:

- Az 1. betegben (KDN) sikerült kimutatni a 21-hidroxiláz elleni antitest jelenlétét, illetve a magas anti-TPO-titer Hashimoto-thyreoiditist támogatott. E beteg esetében a későbbiekben GDM igazolódott, az ICA és az anti-GAD vizsgálat egyértelműen negatív volt.
- A 2. betegben (NDN) az AITD okaként az anti-TPO-pozitivitás szintén Hashimoto-thyreoiditist bizonyított, diabetese hátterében a T1DM-re jellemző autoimmun markerek pozitivitást (ICA: 10 JDFU /az ICA titer nagyságát jelző egység: Juvenile Diabetes Foundation Unit/, anti-GAD: 3,21 U/ml) mutattak. Itt felvetődött az SLE lehetősége is, amit a későbbi vizsgálatok nem igazoltak. A szélsőségesen ingadozó vércukorértékek okán felvetődött a coeliakia lehetősége is, amit kizártunk. A „törékeny" diabétesszel a későbbiekben társuló hyponatraemia felvetette

az Addison-kórt, amit a funkcionális endokrin tesztek megerősítettek. Ebben az esetben sajnos nem volt lehetőségünk a 21-hidroxiláz elleni antitest meghatározására (*5.5. táblázat*).

▼ ***5.5. táblázat*** Autoantitestek az általunk vizsgált ikerpárban

	1. beteg (KDN)	2. beteg (NDN)
anti-TPO	poz.	poz.
anti-TG	poz.	poz.
21-hidroxiláz elleni Ab	poz.	?
anti-SSA, SSB, ENA	neg.	poz.
anti-dsDNS	neg.	poz.
anti-SM	neg.	poz.
ANF	jelzett poz.	neg.
c/p ANCA	neg.	neg.
RF	neg.	neg.
ICA/anti-GAD	neg.	poz.
Perietális sejt elleni Ab	neg.	neg.
Transzglutamináz elleni Ab	neg.	neg.

Ab: antibody (antitest), **ICA:** szigetsejt elleni antitest, **GADA:** glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest, **ANF:** antinukleáris faktor, **RF:** reumafaktor, **TPO:** tireoperoxidáz, **TG:** tireoglobulin, **?:** nem történt meghatározás, **poz.:** a minta pozitív eredményt adott, **neg.:** a meghatározás negatív lett

A *genetikai vizsgálat* célja APS-1 gyanú esetén az AIRE gén mutációjának bizonyítása, míg APS-2-ben a hajlamosító *HLA lókuszok* azonosítása. Betegeinkben nem észleltünk APS-1-re utaló egyértelmű klinikai eltérést, ennek lehetőségét a genetikai vizsgálat is kizárta.

Jól ismert, hogy APS-ben az egyes betegségek klinikai megjelenése között évek telhetnek el. Az a megfigyelés azonban, hogy egy monozigóta ikerpár mind a testtömegindex, mind

pedig a diabetes típusa szempontjából diszkordáns megjelenést mutasson, merőben szokatlan. Az APS-2-es betegekre jellemző a HLA B8, valamint a DR3 és DR4 antigén hordozása. A DR3 allél szorosan összefügg számos autoimmun betegséggel. A DR3/4 DQ2/8 DRB1* 0404 hordozás hajlamosít leginkább Addison-kórra (akár önálló kórképként, akár APS-2 részeként), de bizonyos családokban a HLA B8 alléllal is találtak összefüggést. Megfigyelték azt is, hogy az T1DM is erős HLA DR4/BQ8-, illetve DR3-BQ2-asszociációt mutat. Szignifikáns összefüggés igazolódott a HLA DR3-hordozás és a Hashimoto-thyreoiditis között is. A TNFα K308A genotípusban az A/G polimorfizmus szorosan összefügg a TG és TPO elleni antitestek és a HLA-DRB1 allél jelenlétével. A TNFα-blokádnak ezért a későbbiekben még szerepe lehet az AITD és az APS terápiájában is.

Betegeinknél az alábbi HLA genotípus igazolódott: HLA A1,3; B 7,8; C Cw7; DR 3,4; DQ2 (*5.6. táblázat*). Mindkét betegünk hordozta tehát mind a B8, mind a DR3 és DQ2 antigént, ami az Addison-kórra és a T1DM-re is hajlamosította őket. A fenti HLA-konstelláció a T1DM-re is prediszponálhatná az ikerpár mindkét tagját. Ezért is figyelemre méltó, hogy ez csak az egyikükben alakult ki, míg a másik esetben gesztációs diabetes igazolódott.

▼ ***5.6. táblázat*** Az ikerpár HLA lókuszai

	1. beteg (KDN)	2. beteg (NDN)
HLA A	1,3	1,3
HLA B	7,8	7,8
HLA C	Cw7	Cw7
HLA DR	3,4	3,4
HLA DQ	2,3	2,3

Mire figyeljünk a kezelés beállítása során?

Az APS-es betegekben az endokrin szervek elégtelen működésével összefüggő hormonhiány pótlására perifériás hormonkészítményeket alkalmazunk. Kiemelten fontos, hogy Addison-kóros betegben akár lelki, akár fizikai stressz-

szituáció esetén a glükokortikoid napi adagját növelni kell, és eszméletlen vagy táplálhatatlan beteg esetén parenterális glükokortikoid adagolásra van szükség. A levotiroxin pótlása hypothyreosis és Addison-kór társulása esetén csak akkor kezdhető meg, ha a glükokortikoid-pótlás megfelelő. A levotiroxin növeli a kortizol lebomlását, ezért elégtelen glükokortikoid-pótlás mellett adott pajzsmirigyhormon-kezelés hipadréniás krízishez vezethet. Hypogonadismus esetén férfiakban tesztoszteronpótlás, nőkben ösztogén +/– gesztagén pótlás szükséges, ezek megkezdése előtt azonban – lehetőség szerint – ivarsejt-krioprezerváció is szóba jön. Hypophyisitis esetén a megjelent betegségek kezelése szükséges.

Mi lehet az oka esetünkben a diabetes diszkordáns megjelenésének?

Jól ismert, hogy APS-ben az egyes betegségek klinikai megjelenése között évek telhetnek el, de mind a testtömegindex, mind a diabetes szempontjából diszkordáns megjelenés ikreinkben merőben szokatlan.

Az APS 1-es típusát az AIRE (atoimmune regulator gene) gén mutációja okozza. A gén a 21q22.3 kromoszómarégióban helyezkedik el. A gén expressziója és működése nagyon fontos az immuntolerancia kialakításában: a betegségokozó mutációk az immuntolerancia elvesztéséhez és a célszervek végleges destrukciójához vezetnek. Az APS 2-es típusára elsősorban bizonyos HLA antigénkonstellációk hajlamosítanak, de számos egyéb gén szerepe is felmerült, mint pl. a CTLA-4- (citotoxikus T-lymphocyta-asszociált antigén) és a protein-tirozin-foszfatáz non-receptor 22 (PTPN22) gén. A CTLA-4-gén által kódolt T-sejt felszíni antigén a CD 80- és CD 86-pozitív antigénprezentáló sejtekkel reagálva az IL2-termelés gátlása révén leállítja a további T-sejt-aktivációt, így összefüggést mutat Basedow-kórral és a Hashimoto-thyreoditisszel is (OR:1,5, ill. 1,6). A PTPN22 génnek negatív szabályozó szerepe van a T-sejt-aktiválásban.

Az ikreken végzett saját genetikai vizsgálataink célja a genomikai és transzkriptomikai eltérések detektálása volt. Az analízishez DNS-t, RNS-t és cDNS-t használtunk. Saját eredményeink a DNS chip alapján a mindkét ikerben a 12. kromoszómán q21.1 inzerciót és több „loss of heterozigozity"-t találtunk, ami nem magyarázta a kettőjük közti különbséget.

Ha az APS kialakulásában kizárólag genetikai tényezőknek lenne szerepe, akkor monozigóta ikreknél azonos klinikai megjelenést észlelnénk. Saját betegeinknél ennek ellenkezőjét tapasztaltuk, tehát bizonyos, hogy környezeti

faktorok (pl. vírus- vagy bakteriális infekció), epigenetikai eltérések is befolyásolhatják a betegség kialakítását.

A közelmúltban publikálták a DISCOTWIN Consortium által, közel 35 000 ikerpáron végzett vizsgálat eredményeit, amelyben a T2DM diszkordanciáját vizsgálták 45 évnél idősebb, azonos nemű ikrek közt 7 ország ikerregiszterének adatai alapján. A vizsgálatban 34 166 egynemű ikerpár vett részt, akik közül 13 970 volt monozigóta.

A T2DM diagnózisát vagy önbevalláson alapulva, vagy a gyógyszerhasználat, vagy az éhomi vércukor- és inzulinértékek, illetve a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció alapján állították fel. A T2DM prevalenciája 2,6–12,3% volt a kortól, a BMI-től és a nemzeti hovatartozástól függően. A monozigóta azonos nemű ikrek közt a diszkordanciaráta alacsonyabb volt (átlag:5,1%; 2,9–11,2%), mint a dizigóta azonos neműek között (átlag: 8,0%; 4,9–13,5%). Összesen 720, a diabetes szempontjából diszkordáns ikerpárt sikerült azonosítani. A nagyon idős dán kohorszt kivéve az öröklődési esély közepesen emelkedettnek (0,47 0,77) mutatkozott. Az összes rendelkezésre álló adat metaanalizise alapján az öröklési hajlam 72%-nak bizonyult (CI 95%; 61–78%). Azt találták tehát, hogy a T2DM öröklésére való hajlam – és így a prevalencia is – magas az ikrek körében.

Egy másik, szintén 2015-ben közölt vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a valamilyen betegség szempontjából diszkordáns ikrek közti fenotipikus különbséget nem a genom kódoló régóiban történő szomatikus mutációk okozzák, hanem nagy valószínűséggel single-nucleotid változások, copy-number variációk, illetve epigenetikai változások. Ebben a vizsgálatban sajnos diabetes szempontjából diszkordáns ikrek vizsgálatára nem került sor.

Összefoglalás

Beszámolónkban autoimmun poliglanduláris szindróma 2-es (APS-2) típusában szenvedő HLA-identikus monozigóta ikerpár kórtörténetét ismertettük, akikben a szindróma diabetes szempontjából diszkordáns formában jelent meg. A pár egyik tagjánál T1DM, másik tagjánál GDM alakult ki. A HLA antigén típusuk (HLA B8, DR3, DR4) alapján mindketten hajlamosak lehettek volna T1DM-re kialakulására, ennek ellenére a GDM-es betegben a későbbiek során sem találtunk szigetsejtellenes és anti-GAD antitesteket. Mindkettejüknél

manifesztálódott a Hashimoto-thyreoiditis és az Addison-kór is, ami a fenti HLA-allélek hordozása mellett gyakran alakul ki. Az APS részeként megjelenő egyes betegségek náluk is jelentős időbeli különbséggel manifesztálódtak.

Fontos, hogy egyes autoimmun betegségek esetén gondoljuk arra, hogy a későbbiekben más szervet érintő autoimmun folyamat is megjelenhet, különösen T1DM-ben szenvedő betegeinknél, hiszen esetükben – a társuló betegségek megjelenése okán – a vércukorszintek nagyon ingadozóvá válhatnak. A fel nem ismert vagy nem megfelelően kezelt Addison-kór esetükben akár fatális következményekkel is járhat.

Saját genetikai vizsgálataink is megerősíteni látszanak, hogy ikrekben a bizonyos betegségek szempontjából diszkordáns manifesztáció elsősorban nem genetikai, hanem vélhetően epigenetikai okokból jön létre.

Irodalom

1. Cutolo M: Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmunity Reviews 2014; 13: 85-89.
2. Aaltonen J, Björses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L: An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. Nat Genet 1994; 8: 83-87.
3. Villasenor J, Benoist C, Mathis D: AIRE and APECED: molecular insights into an autoimmune disease. Immunol Rev 2005; 20: 156-164.
4. Gombos Z, Hermann R, Kiviniemi M, Nejentsev S, Reimand K, Fadeyev V et al: Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. Eur J Endocrinol 2007; 157: 757-761.
5. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y: Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms; Endocr Rev 2008; 29: 697-725.
6. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T: HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. Horm Metab Res 2003; 35: 120-124.

7. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalga C et al: The concordance and heritability of type 2 diabetes in 34,166 twin pairs from international twin registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium; Twin Research and Human Genetics. 2015; 18 (6): 762-771.
8. Zhang R, Thiele H, Bartmann P, Hilger AC, Berg C, Herberg U et al: Whole-exome sequencing in nine monozygotic discordant twins. Twin Research and Human Genetics. 18 (2015), available et CJO. http://dx.doi.org/10.1017/thg.2015.93
9. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ: Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. World J Diabetes 2015; 6 (1): 67-79.