

IMPORTANȚA APRECIERII MARKERILOR AUTOIMUNI SUPRARENALIENI ÎN UNELE ENDOCRINOPATII AUTOIMUNE

Carolina Piterschi² – cercet. șt.,
Lorina Vudu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Stela Vudu¹ – secundar clinic,

¹Catedra de endocrinologie, ²Laboratorul de endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 069342019, piterschicarolina@gmail.com

Rezumat

Insuficiența corticosuprarenală cronică primară este o boală rară, dar complicată atât prin evoluția sa, cât și prin asocierea cu alte patologii autoimune. Scopul studiului a fost de a determina prezența anticorpilor anti adrenali (ACA) la pacienți cu endocrinopatii autoimune, fără afectarea corticosuprarenalelor. În studiu au fost înrolați 158 pacienți, dintre care 32 cu boala Addison idiopatică și 126 cu altă patologie autoimună endocrină, dar fără afectarea corticosuprarenalelor. Au fost depistați ACA la 20 din 32 pacienți cu boala Addison idiopatică, la 13 din 36 pacienți cu boala Graves, la 11 din 32 pacienți cu hipotiroidie de etiologie autoimună și la 9 din 47 pacienți cu diabet zaharat tip 1. Prezența ACA este un marker precoce și specific de afectare a corticosuprarenalelor, care poate deveni simptomatică pe parcursul a câtorva luni sau ani. De aceea, pacienții cu ACA pozitivi necesită a fi investigați atât clinic, cât și paraclinic, evaluați în dinamică, pentru depistarea precoce a bolii Addison.

Cuvinte-cheie: anticorpi anti adrenali, boala Addison, endocrinopatii autoimune

Summary. The importance of dosage of adrenal autoimmune markers in some autoimmune endocrinopathies

Addison's disease is a rare but complicated disease, by its unpredictable evolution and association with other endocrinopathies. The purpose of this study was to determine the presence of adrenal cortex antibodies (ACA) in patients with autoimmune endocrinopathies, with or without affected adrenal glands. The study involved 158 patients, including 32 with idiopathic Addison's disease and 126 with autoimmune endocrinopathies, but without affecting the adrenal glands. ACA were detected in 20 of 32 patients with idiopathic Addison's disease, 13 of 36 patients with Graves-Basedow disease, 11 of 32 patients with autoimmune hypothyroidism, 9 of 47 patients with type 1 diabetes mellitus. The presence of ACA is an early and specific marker of latent impairment of the adrenal gland that can become symptomatic over several months or years. Therefore, patients with positive ACA need to be investigated and evaluated clinically as well as laboratory analyses performed for early detection of Addison's disease.

Key words: adrenal cortex antibodies, Addison disease, auto-immune endocrinopathies

Резюме. Значимость определения аутоиммунных маркеров к надпочечникам при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность это редкое, но сложное заболевание, из-за своего течения и ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. Цель данного исследования было определить присутствие антител к надпочечникам у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями без поражения надпочечников. Данное исследование было проведено на 158 пациентах, из которых 32 с идиопатической формой болезни Аддисона, и 126 с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями, но без поражения надпочечников. Антитела к надпочечникам были выявлены у 20 из 32 пациентов с идиопатической формой болезни Аддисона, у 13 из 36 пациентов с болезнью Грейвса, у 11 из 32 с аутоиммунным гипотиреозом, и у 9 из 47 пациентов с сахарным диабетом первого типа. Присутствие антител к надпочечникам - это ранний и специфический маркер латентного поражения коры надпочечников, которое может стать симптоматичным в последующие месяцы или годы. Поэтому пациенты с положительными антителами к надпочечникам должны быть обследованы клинически и параклинически для раннего выявления болезни Аддисона.

Ключевые слова: антитела к надпочечникам, болезнь Аддисона, аутоиммунные эндокринопатии

Introducere

Insuficiența corticosuprarenală cronică primară (boala Addison) este o boala rară, dar cu incidența în permanentă creștere. Astfel, studiile indică că prevalența acesteia către anii 2030 va fi de 220-285 cazuri la un milion pe an [1].

Boala Addison este definită ca un proces patolo-

gic la nivelul cortexului adrenal, cu dezvoltarea ulterioară a unui deficit de producere a glucocorticoizilor, mineralocorticoizilor și steroizilor sexuali [2]. Această maladie se caracterizează prin progresivitate și latență, stadiul preclinic al bolii fiind variabil pentru fiecare pacient, cu o revelație frecventă prin decompensare acută, care prezintă o urgență medicală [3].

Deficitul hormonal devine simptomatic doar atunci când este afectat nu mai puțin de 90% din țesutul glandular [2]. Astfel 50% din pacienți suportă simptomele bolii pe parcursul a mai mult de un an până la stabilirea diagnosticului [4].

Există mai multe cauze care duc la dezvoltarea bolii Addison, cea mai frecventă fiind suprarenalita de geneză autoimună (83%) [5]. Este cunoscut faptul că lanțul de distrugere autoimună este declanșat de autoagresiunea anticorpilor către cortexul suprarenalelor, însă mecanismele etiopatogenetice nu sunt pe deplin elucidate [6]. Nivelul anticorpilor diminuează în timp și dispar după distrugerea totală a cortexului suprarenal. Anticorpii către cortexul suprarenal au fost depistați și la persoane aparent sănătoase (0,2-0,8%). Adulții aparent sănătoși cu anticorpi pozitivi au un potențial de dezvoltare a bolii de 30% pe parcursul a următorilor 10 ani. 50% din aceste persoane, au indicii biochimici sugestivi pentru o afectare corticosuprarenaliană [14]. Există date, care indică că la persoanele aparent sănătoase, dar cu anticorpi pozitivi, anticorpii pot dispărea în timp, spontan sau după corticoterapie [7].

Boala Addison poate evolua izolat, sau concomitent cu alte patologii endocrine sau non-endocrine de geneză autoimună, fiind una din componentele majore ale sindromului autoimun poliglandular (SAP) tip 1, tip 2 și cea de bază al SAP tip 4 [8].

Scopul studiului a fost de a determina anticorpii anti adrenali (ACA) la pacienții cu patologii autoimune endocrine, dar fără semne de afectare a suprarenalelor, în vederea diagnosticării precoce a bolii Addison.

Material și metode

A fost studiat un lot constituit din 158 pacienți (127 femei (80,4%) și 31 bărbați (19,6%)), cu vârstă medie – 48,42 ani. Lotul a fost divizat în 4 grupuri: grupul 1 – 32 pacienți cu boala Addison idiopatică, grupul 2 – 36 pacienți cu boala Graves, grupul 3 – 43 pacienți cu hipotiroidie de etiologie autoimună, grupul 4 – 47 pacienți cu diabet zaharat tip 1. Pacienții din grupul 2, 3, 4 nu prezentau semne de afectare a suprarenalelor.

Toți pacienții incluși în studiu aveau vârsta mai mare de 16 ani, și au semnat acordul informat.

Evaluarea cazurilor a inclus examenul clinic și paraclinic.

Din punct de vedere paraclinic pacienții au fost investigați prin:

- aprecierea statutului imun humoral: anticorpi anti adrenali (ACA);
- dozarea hormonilor serici: hormonul adrenocorticotrop (ACTH), cortizol.

Pentru dozarea anticorpilor ACA a fost utilizată

trusa Human Adrenal Cortex antibody (ACA) ELISA Kit. Au fost considerate ca pozitive, valorile superioare sau egale cu 5,3 ng/ml. Dozarea cortizolului, ACTH a fost realizată prin metoda imunochimică (electrochemiluminiscentă - ECLIA). Valorile de referință: cortizol – 171-536 nmol/L, ACTH – 7,2-63,3 pg/mL.

Rezultate

Rezultatele obținute în cele patru grupuri sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor paraclinice

	ACA >5,3 ng/ml	ACA <5,3 ng/ml	Corti- zol <171 nmol/L	ACTH > 63,3
Grup 1: boala Addison (n=32)	20	12	28	16
Grup 2: boala Graves (n=36)	13	23	8	5
Grup 3: hipotiroidie autoimună (n=43)	11	32	9	3
Grup 4: diabet zaharat tip 1 (n=47)	9	38	3	0

În 1-1 grup, anticorpi anti adrenali au fost depistați la 20 pacienți cu boala Addison, la 12 pacienți ACA au fost negativi, nivelul cortizolului a fost scăzut la cei 28 pacienți din grup, nivelul ACTH majorat la 16 pacienți.

În al 2-lea grup au fost depistați ACA la 13 din 36 pacienți cu boala Graves, însă doar la 8 pacienți din cei 13 ACA pozitivi nivelul cortizolului a fost diminuat. Nivelul ACTH a fost crescut doar la 5 pacienți cu ACA pozitivi. Nici un pacient nu prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenală.

În cel de-al 3-lea grup, la 11 din 43 pacienți cu hipotiroidie autoimună au fost depistați ACA pozitivi. 9 din 11 pacienți cu hipotiroidie autoimună și ACA pozitivi aveau nivelul cortizolului diminuat. Nivelul ACTH majorat doar la 3 pacienți cu ACA pozitivi. Nici un pacient nu prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenală.

În cel de-al 4-lea grup, la 9 din 47 pacienți cu diabet zaharat tip 1 au fost depistați ACA pozitivi. 3 din 9 pacienți cu diabet zaharat tip 1 și ACA pozitivi aveau nivelul cortizolului diminuat. Nivelul ACTH nu a fost depistat majorat la nici un pacient cu ACA pozitivi. Nici un pacient nu prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenală.

Din 53 pacienți cu ACA pozitivi, 21 (40%) au fost cu ACA în limitele 5,3-10 ng/ml și 32 (60%) cu ACA în limitele 10-24,15 ng/ml.

Discuții

Etiologia autoimună a bolii Addison pentru prima dată a fost descrisă în anul 1957, de către Anderson, care a descoperit prezența anticorpilor, în serul a doi pacienți cu boala Addison de cauză non-tuberculoasă [9].

În 1992, Bednarek et al. Winqvist *et al.* au demonstrat că acești anticorpi reprezintă o verigă importantă în patogenia bolii Addison de etiologie autoimună [10].

Multe studii oferă date diferite referitor la nivelul anticorpilor anti adrenali la pacienții cu endocrinopatii autoimune, dar fără afectarea corticosuprarenalelor.

Astfel, Degros *et al.* nu au depistat nici un ser pozitiv pentru anticoprii anti-21-hydroxylază la 18 pacienți cu hipotiroidie, și la nici un pacient din 6 cu boala Graves [11]. Silva *et al.* au determinat ACA pozitivi la 2 din 65 pacienți cu boala Graves, la 1 din 47 pacienți cu tiroidita Hashimoto, dar la nici un pacient din cei 30 cu diabet zaharat tip 1 [12]. Falorni *et al.* au depistat prezența anticorpilor la 3 din 92 pacienți cu boala Graves și la 1 din 180 pacienți cu diabet zaharat tip 1 [13]. Betterle et al. a depistat ACA pozitivi la 45 din 4353 pacienți cu tiroidite autoimune [14]. Nunes et al. a determinat anticopri către 21 hidroxilaza la 3 din 50 pacienți cu diabet zaharat tip 1 [15].

Rezultatele studiului nostru relevă o prevalență crescută a anticorpilor anti adrenali atât la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană: la 24 (30,3%) din 79 seruri au fost identificate ACA pozitivi, cât și la pacienții du diabet zaharat tip 1 – 9 (19,1%) din 47 pacienți cu ACA pozitivi. Prin detectarea ACA la 20 (62,5%) din 32 pacienți cu maladia Addison, acest studiu demonstrează că prezența ACA este un marker specific de afectare a corticosuprarenalelor.

Datele obținute impun investigarea suplimentară a acestor pacienți (testul cu synacthene, determinarea reninei plasmatică), excluderea insuficienței corticosuprarenale relative, precum și evaluarea lor în dinamică, întrucât boala Addison clinic manifestă este precedată de o perioadă de latență de luni sau ani. Betterle *et al.* au descris 24 din 48 cazuri de ACA pozitivi, care au dezvoltat insuficiență corticosuprarenală pe parcursul unui interval de timp de la 6 până la 100 luni [14].

Dat fiind faptul că, boala Addison are o evoluție lentă și devine simptomatică în timp, în mare parte fiind asociată cu alte patologii autoimune ca hipotiroidia autoimună, boala Graves, diabetul zaharat tip 1 ș.a., se recomandă dozarea ACA, care este un indice precoce și specific de afectare autoimună latentă a corticosuprarenalelor, la pacienții care sunt diagnosticați deja cu una din aceste patologii autoimu-

ne. Aceasta va permite diagnosticarea la timp a bolii Addison și va contribui la preîntâmpinarea complicațiilor sale grave ca dezechilibrul hidro-electrolitic, hipoglicemia sau accidente cardiovasculare din cauza pierderilor de fluide, insuficiența corticosuprarenală acută.

Concluzii:

1. La 71% din pacienți cu boala Addison diagnosticată, au fost depistați ACA pozitivi.

2. La 30% din pacienți cu patologie tiroidiană autoimună confirmată, dar fără tablou clinic caracteristic bolii Addison, au fost depistați ACA pozitivi, dintre care 13 (36,1%) cu boala Graves și 11 (25,6%) cu hipotiroidie de etiologie autoimună; nivelul cortizolului a fost diminuat la 10% din pacienți, iar ACTH crescut a fost determinat la 6,3% din pacienți cu patologie tiroidiană autoimună.

3. ACA pozitivi au fost depistați la 19,1% pacienți cu diabet zaharat tip 1.

4. Pacienții cu endocrinopatii autoimune trebuie să fie evaluați referitor la afectarea autoimună a corticosuprarenalelor.

5. Pacienții cu ACA pozitivi necesită evaluarea ulterioară pentru depistarea precoce a bolii Addison autoimune.

Bibliografie

1. Lovas K. & Husebye E.S. *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway.* Clinical Endocrinology 2002 56 787–791.
2. Martín Martorell P., Roep B.O., Smit J.W. *Autoimmunity in Addison's disease.* Netherlands Journal of Medicine 2002 Aug 60(7):269-75.
3. Krikke M., Wolde M., Smit N. *Addison's disease, primary adrenal insufficiency in adults.* Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2013 157(37):A6078.
4. Ten S., New M., Maclaren N. *Clinical review 130: Addison's disease.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86: 2909-2922.
5. Arlt W., Allolio B., *Adrenal insufficiency.* The Lancet 2003;361:1881–93.
6. Resende E., Gómez G. N., Nascimento M., Loidi L., Saborido Fiaño R., Cabanas Rodríguez P., Castro-Feijoo L., Barreiro Conde J. *Precocious presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 2 associated with an AIRE mutation.* Hormones (Athens). 2014 Nov 5.
7. Robert Volpe *Autoimmune endocrinopathies*, 1999, pag. 309-337.
8. Erichsen M. M., Løvås K., Skinningsrud B., Wolff A.B., Undlien D. E., Svartberg J., Fougner K. J., Berg T. J., Bollerslev J., Mella B., Carlson J. A., Erlich H., Husebye E.S. *Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry.* J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4882-90. doi: 10.1210/jc.2009-1368. Epub 2009 Oct 26.
9. Anderson J. R., Goudie R. B., Gray K. G., Timbury

- G. C. *Auto-antibodies in Addison's disease*. The Lancet. 1997 Jun 1;272(6979):1123–1124.
10. Bednarek J., Furmaniak J., Wedlock N., et. al. *Steroid 21-hydroxylase is a major autoantigen involved in adult onset autoimmune Addison's disease*. FEBS Lett 1992; 309 : 51-5.
11. Degros V., Pons L., Ghulam A., Racadot A., *21-hydroxylase autoantibodies as a marker of adrenal involvement in patients with autoimmune endocrinopathies*, Ann Biol Clin (Paris). 1999 Nov-Dec;57(6):705-9.
12. Silva R. C., Sallorenzo C., Kater C. E., Dib S. A., Falorni A., *Autoantibodies against glutamic acid decarboxylase and 21-hydroxylase in Brazilian patients with type 1 diabetes or autoimmune thyroid diseases*. Diabetes Nutr Metab. 2003 Jun;16(3):160-8.
13. Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A., Picchio M. L., Hallengren B., Vandewalle C. L., Gorus F. K., Tortoli C., Luthman H., Brunetti P., and Santeusanio F., *21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease*, Clin Exp Immunol. 1997 February; 107(2): 341–346.
14. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction*. Endocr Rev 2002; 23: 327–64.
15. Nunes R.C., Almeida M. H., Rodacki M., Noé R.A., Bencke M.R., Oliveira J.E., Vaisman M. *Prevalence of anti-thyroid peroxidase and anti-adrenal 21-hydroxylase in type 1 diabetes patients*. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Jun;53(4):461-5.