

# Polyglanduläre Autoimmunsyndrome

**Unter dem Begriff „polyglanduläres Autoimmunsyndrom“, das in der deutsch- und englischsprachigen Literatur unter den Kürzeln PGA, PAS und APS [3, 14, 19] zu finden ist, versteht man eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsentitäten, bei denen mehrere Organe durch ein autoimmunes Geschehen geschädigt sind. Die Kenntnis ihrer verschiedenen Besonderheiten soll helfen, Patienten, die an diesen seltenen und komplexen Syndromen leiden, und ggf. auch deren Angehörige einer schnellen Diagnose und adäquaten Betreuung zuzuführen.**

Die absolute Mehrzahl moderner Definitionen des PGA schließt den durch den Namen „polyglandulär“ implizierten Befall zweier endokriner Drüsen ein. Zudem bestehen bei den Erkrankten in der Regel noch weitere nichtendokrine Autoimmunkrankheiten.

Die Beteiligung rheumatischer Erkrankungen ist zwar beschrieben [3, 7, 15], Aussagen über die genaue Prävalenz oder den Verlauf der polyglandulären Autoimmunität bei rheumatoider Arthritis (RA) oder Sjögren-Syndrom sind aufgrund der schwachen Datenlage jedoch nur eingeschränkt möglich. Ziel des vorliegenden Artikels ist es daher, rheumatologisch tätige Kollegen für das mögliche Vorliegen begleitender PGA-Symptome zu sensibilisieren.

Der Vollständigkeit halber seien auch Definitionen erwähnt, bei denen kein Befall zweier endokriner Organe vorliegen muss. Es sei hier auf die Möglichkeit verwiesen, diese Kombinationen als monoglanduläre Autoimmunsyndrome (MGA)

zu bezeichnen. Eine Zusammenfassung unterschiedlicher Definitionen bietet

■ **Tab. 1.**

Zudem ist es sinnvoll, im Rahmen dieses Reviews kurz auf das IPEX-Syndrom, eine extrem seltene X-chromosomal vererbte Immunoendokrinopathie einzugehen, da diese in Bereichen der Genetik, der Pathogenese und der Klinik bemerkenswerte Überschneidungen zu den übrigen PGA zeigt.

Hierbei liegt durch eine Mutation des *FOXP3*-Gens das Fehlen funktionierender T-Regulator-Zellen vor. Die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre oft tödlich endende Erkrankung geht mit multiplen Endokrinopathien, Dermatitis, Enteropathien und Wachstumsstörungen einher. Als therapeutische Optionen seien Immunsuppression und Knochenmarkstransplantation genannt [13, 19].

Die PGA unterscheiden sich teilweise jedoch deutlich im Vererbungsmuster sowie im Erkrankungsalter und der Prognose. Hierüber gibt ■ **Tab. 2** einen Überblick.

PGA 1, auch APECED („autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy“), wird aufgrund der üblichen Manifestation während der Kindheit auch „juveniles PGA“ genannt [4]. Eine Besonderheit stellt dieses Syndrom u. a. auch dadurch dar, dass es das Krankheitsbild mit der höchsten beschriebenen Konzentration an Autoimmunerkrankungen (AIE) in einem Individuum ist [3].

## Epidemiologie

Mit einer geschätzten Inzidenz von weniger als 1:100.000 [15] ist das PGA 1 eine sehr seltene Krankheit. Es sind jedoch

Kollektive beschrieben, die ein verstärktes Aufkommen in geographischen und ethnischen Gruppen belegen.

— **Die Prävalenz des PGA 1 hängt sehr von der Ethnie bzw. der geographischen Herkunft ab.**

Die weltweit höchste Konzentration wurde wahrscheinlich bei einem Kollektiv in der italienischen Stadt Vicenza gefunden, die eine Prävalenz von 1:4.000 nahelegt [3]. Darüber hinaus gibt es weitere bemerkenswerte Prävalenzangaben, z. B. für Norwegen (1:90.000) [24] und iranische Juden (1:6500–9000; [25]). Das Vorhandensein milder, atypischer und inkompletter APS-1-Verläufe lässt jedoch auch in der Weltbevölkerung auf ein höheres Vorkommen schließen, das durch das Screening von Verwandten erkrankter Patienten erkannt werden könnte.

## Genetik und Pathogenese

Das PGA 1 ist nicht nur die erste autoimmun vermittelte Krankheit, für die als Ursache die Mutation eines einzigen Gens beschrieben wurde [3], sondern auch die erste, deren genetische Veränderungen sich außerhalb MHC-kodierender Allele befinden [1].

Dieses Gen mit der Bezeichnung *AIRE* („autoimmune regulator“) liegt auf dem Chromosom 21 und wurde bereits 1997 von 2 unabhängigen Forschungsgruppen kloniert [16]. Obwohl seine genaue Funktion noch nicht abschließend dargestellt wurde, konnten bereits wichtige Erkenntnisse über die Entstehung von Autoimmungeschehen aus seinen Eigenschaften gezogen werden. So wird

*AIRE* v. a. in Zelltypen exprimiert, die für die Reifung des Immunsystems zuständig sind. Neben Lymphknoten- und peripheren Blutzellen nehmen die medullären Epithelzellen des Thymus eine bedeutsame Stellung ein. In ihnen ist *AIRE* u. a. für die Präsentation von körpereigenen Proteinen zuständig.

Durch den Kontakt mit Proteinen aus verschiedensten Körperzelltypen können so autoreaktive T-Zellen der sog. negativen Selektion unterzogen werden. Diese ist wichtiger Bestandteil der zentralen Toleranz. Fehlt dieser Schritt, entgehen vermehrt autoreaktive T-Zellen dem Selektionsprozess und können in der Peripherie zu autoreaktiven Organschäden führen [19].

### Klinik und Diagnose

Typisch für die Klinik des PGA I ist der sequenzielle Verlauf mit typischer Reihenfolge der 3 Haupterkrankungen chronische Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Morbus Addison, wobei nicht zwangsläufig alle bei jedem Patienten auftreten müssen.

### ► Typisch für den klinischen Verlauf des PGA I ist das sequenzielle Auftreten der Haupterkrankungen

Bei der Mehrzahl der Fälle (für genaue Angaben siehe **Tab. 2**) ist ein Befall der Haut- und Schleimhäute mit der Hefe *Candida albicans* die Erstmanifestation der Krankheit, bedingt durch selektives T-Zell-Versagen gegenüber dem Erreger [6]. Bemerkenswert ist, dass ausschließlich von lokalen, jedoch nicht von systemischen *Candida*-Infektionen berichtet wird.

Obwohl eine *Candida*-Infektion in den meisten Kollektiven und bei fast allen Patienten als Ersterkrankung aufzutreten scheint, ist aufgrund milder Verläufe und dem Erstauftreten anderer Krankheitsmanifestationen bei Fehlen einer solchen Infektion dennoch an ein PAS I zu denken, sollten sich andere mit dem Syndrom assoziierte Manifestationen insbesondere im Kindesalter zeigen. Wichtig erscheint auch die Erkenntnis, dass es bei chronischer Persistenz dieser Infektion vermehrt

Z Rheumatol 2011 · 70:752–759 DOI 10.1007/s00393-011-0786-6  
© Springer-Verlag 2011

### A. Maurer · A. Schwarting · G.J. Kahaly Polyglanduläre Autoimmunsyndrome

#### Zusammenfassung

Polyglanduläre Autoimmunsyndrome (PGA) sind eine Gruppe heterogener Erkrankungen, bei denen durch eine genetisch bedingte Störung des Immunsystems eine Schädigung endokriner Drüsen mit anschließendem Funktionsverlust stattfindet. Zudem sind oft zusätzlich auch nichtendokrine Autoimmunkrankheiten vorhanden. Aufgrund unterschiedlicher Vererbungsmuster und Krankheitsmanifestationen wird zwischen dem juvenilen PGA (auch APECED, „autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy“) mit monogenetischer Veränderung des *AIRE* („autoimmune regulator“-)Gens, stark unterschiedlicher ethnischer Verteilung und typischer Krankheits-Trias und dem adulten PGA, das v. a. durch Veränderungen der HLA („human leukocyte antigen“-)Allele auf Chromosom 6 bedingt ist,

unterschieden. Kurz wird auf das seltene IPEX („immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked“-)Syndrom eingegangen, bei dem das X-chromosomale *FOXP3* („forkhead box P3“-)Gen verändert ist. Bei der Diagnose spielen neben der Klinik v. a. Funktionstests der endokrinen Drüsen und Antikörperbestimmung eine Rolle, bei PGA I und IPEX sind auch genetische Testungen sinnvoll. Therapeutisch ist heute die dem Patienten angepasste Hormonersatztherapie von entscheidender Bedeutung; familiäres Screening wird empfohlen.

#### Schlüsselwörter

Polyglanduläre Autoimmunsyndrome · Immunsystem · Endokrine Drüsen · IPEX-Syndrom · Hormonersatztherapie

### Polyglandular autoimmune syndromes

#### Abstract

Polyglandular autoimmune syndromes (PGA) are a heterogeneous group of diseases in which a genetically caused dysfunction of the immune system leads to a destruction of endocrine glands with subsequent loss of function. In addition non-endocrine autoimmune diseases are also frequently present. Due to different patterns of inheritance and occurrence of disease a differentiation is made between juvenile PGA (also called APECED, autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy) with a monogenetic alteration of the *AIRE* (autoimmune regulator) gene, different ethnic distribution and a typical triad of diseases and the adult form, mainly conditioned by mutations of the HLA (human leukocyte antigens) alleles on chro-

mosome 6. The article will briefly deal with the very rare IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked) syndrome, where the *FOXP3* gene on chromosome X is altered. Important for the diagnosis are the clinical appearance and functional tests of the endocrine glands and the testing for antibodies. Additionally for PGA I and IPEX genetic testing is advisable. Currently patient-adjusted hormone replacement therapy is very important and screening of family members is recommended.

#### Keywords

Polyglandular autoimmune syndromes · Immune system · Endocrine glands · IPEX syndrome · Hormone replacement therapy

**Tab. 1** Übersicht der polyglandulären Autoimmunsyndrome (modifiziert nach [3, 8, 15, 19, 20])

Syndrom	Definition nach Neufeld et al. und Betterle et al.	Neuere Definition nach Kahaly et al.
PGA I	Mindestens 2 der 3 folgenden Erkrankungen: - chron. Candiiasis - M. Addison - Hypoparathyreodismus	APECED-Syndrom (auch Whitaker-Syndrom)
PGA II	<b>M. Addison</b> - + AIT (Schmidt-Syndrom) - + T1D - + T1D + AIT (Carpenter-Syndrom)	<b>M. Addison</b> + $\geq 1$ weitere <b>endokrine AIE</b>
PGA III	AIT + $\geq 1$ weitere AIE (außer M. Addison, Hypoparathyreodismus und chronische Candiiasis) AIT + T1D = PGA IIIa AIT + Typ-A-Gastritis/pern. Anamie = PGA IIIb AIT + Alopezie, Myasthenia gravis, Vitiligo = PGA IIIc	AIT + $\geq 1$ weitere <b>endokrine AIE (außer M. Addison)</b> (die häufige Kombination AIT + T1D als PGA-III-Variante)
PGA IV	<b>M. Addison</b> + 1 weitere AIE (außer T1D, AIT, chron. Candiiasis, Hypoparathyreodismus)	<b>1 endokrine AIE</b> + $\geq 1$ nichtendokrine AIE wird als MGA 2 (monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II) bezeichnet

AIE Autoimmunerkrankung; AIT Autoimmunthyreopathie; T1D Typ-1-Diabetes.

zu Plattenepithelkarzinomen der betroffenen Schleimhäute kommt [1].

Ebenfalls sehr häufig im Verlauf dieser Krankheit ist der autoimmune Befall der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreodismus), der üblicherweise vor dem 10. Lebensjahr in einer Unterfunktion mit Hypokalzämie manifest wird [22].

Als dritte endokrine AIE tritt in der Regel vor dem 15. Lebensjahr ein Morbus Addison auf [22], der sich durch Hypotonie, Abgeschlagenheit und verstärkte Hautpigmentierung präsentieren kann. Oftmals hat diese Erkrankung jedoch einen langsamen Verlauf und endet, wenn vorher unbemerkt, in einer Addison-Krise. Regelmäßige Blutdruckmessung, Durchführung des Synacten-Tests und Bestimmung der 21-Hydroxylase sind sinnvolle Maßnahmen zur Früherkennung [22].

Insbesondere bei dieser Erkrankung wird die Notwendigkeit eines Screenings von Risikopatienten deutlich, also allen Patienten mit mindestens einer der 3 Haupterkrankungen und Verwandten von PGA-I-Patienten.

Des Weiteren können diverse andere endokrine und nichtendokrine Autoimmunerkrankungen (■ **Tab. 2**) auftreten, die den Verlauf dieses Syndroms sehr indivi-

duell werden lassen. Vorrangig seien hier Hypogonadismus, Typ-1-Diabetes (T1D) und Malabsorptionssyndrome genannt.

Bezüglich rheumatologischer Erkrankungen wird ein Anteil von 16% von am Sjögren-Syndrom erkrankten Patienten beschrieben [3].

### ➤ Als Risikopatienten für das PGA I gelten alle, die eine der 3 Haupterkrankungen vorweisen sowie Verwandte von PGA-I-Patienten

Da teilweise eine deutliche Häufung lebensbedrohlicher Hepatitiden (13%; [21]) beschrieben wurde sind bei der Betreuung an PGA I erkrankter Patienten stets auch Leberparameter und hinweisende Klinik zu beachten.

Zudem wurden in manchen Kollektiven (v. a. Friedmann et al.; [12]) Fälle von Asplenismus beschrieben, was ein Ultraschall-Screening betroffener Patienten sehr sinnvoll erscheinen lässt.

Zur Diagnose eines PGA I sei abschließend erwähnt, dass es neben den zum Teil schon erwähnten klinischen und laborchemischen Funktionsparametern die Möglichkeit eines Tests gegen Interferon- $\omega$ -Antikörper gibt, welche in 100%

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 2** Charakteristika der polyglandulären Syndrome (modifiziert nach [3, 9, 13, 15, 19, 22])

Syndrom	Juveniles PGA	Adultes PGA	IPEX
Prävalenz	Sehr selten	Relativ häufig	<150 Fälle weltweit
Inzidenz	<1:100000/Jahr (starke geographische Unterschiede)	Zwischen 1–2:10.000/Jahr und 1–2:100.000/Jahr	Nicht beschrieben
Erstmanifestation	Kindheit	V. a. Erwachsenenalter	Kindheit
Verhältnis Männer/Frauen	3:4	1:3	Fast ausschließlich Männer
Gefährdete Angehörige	Geschwister	Mehre Generationen	Geschwister
Genetik	Monogenetische Mutation des <i>AIRE</i> -Gens auf Chromosom 21	Polygenetisch HLA-DR3 und HLA-DR4 sowie Non-HLA-Gene ( <i>MICA5.1</i> , <i>PTPN22</i> , <i>CTLA4</i> , <i>VNTR</i> )	Monogenetische Mutation des <i>FOXP3</i> -Gens auf dem X-Chromosom
Immundefizienz	<b>Mukokutane Candidiasis (70–80%)</b> Asplenismus	Nicht beschrieben	Autoimmune Neutropenie
Autoantikörper	100% Anti-Interferon- $\omega$ -AK Andere abhängig von Manifestation (Tab. 3)	Abhängig von Manifestation (Tab. 3)	Abhängig von Phänotyp
Autoimmune endokrine Erkrankungen	<b>Hypoparathyreoidismus (80–85%)</b> <b>M. Addison (60–70%)</b> Diab. mell. Typ 1 (<20%) Hypogonadismus (12%) M. Basedow + M. Hashimoto (zusammen 10%)	<b>M. Basedow + M. Hashimoto (zusammen 70–75%)</b> <b>Diab. mell. Typ 1 (50–60%)</b> <b>M. Addison (40%)</b> Hypogonadismus Hypoparathyreoidismus(3%) Hypopituitarismus (0–2%)	Diabetes mellitus Typ 1 Autoimmunthyreoditis
Autoimmune nichtendokrine Erkrankungen	<b>Malabsorptionssyndrome</b> <b>Autoimmunhepatitis</b> Typ-A-Gastritis, Alopezie, Vitiligo, Zahn- und Nagelveränderungen, Keratokonjunktivitis, Gallensteine	<b>Typ-A-Gastritis, perniziöse Anämie</b> Neurodermitis, Psoriasis, Zöliakie, Vitiligo, Alopezie, Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis, SLE, RA, Autoimmunhepatitis	Diverse

*FOXP3*, „forkhead box P3 gene“; *HLA* humanes Leukozytenantigen; *IPEX*, „immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked“; *MICA5.1*, „MHC class I-related gene A“; *PTPN22*, „protein tyrosin phosphatase, non-receptor 22“; *CTLA4* zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4; *VNTR*, „variable number tandem repeat in the 5'promoter of the insulin gene“; *SLE* systemischer Lupus erythematoses; *RA* rheumatoide Arthritis.

der PAS-I-Fälle vorhanden zu sein scheinen [18].

Auch der Gentest, der eine typische Mutation im *AIRE*-Gen nachweisen kann, ist unter Berücksichtigung geographischer Unterschiede sinnvoll [17, 22].

### Therapie

Die Therapie richtet sich nach den jeweils vorliegenden Erkrankungen, wobei auf die Notwendigkeit einer konsequenten antimykotischen Behandlung mit Verlaufskontrolle bei chronischer Candidiasis zur Vermeidung von Komplikationen hinzuweisen ist [18]. Erfolge wurden für Amphotericin B [20] und bei Nagelbefall für Itraconazol [6] beschrieben.

Bei Asplenismus sind entsprechende Impfungen indiziert.

Während beim juvenilen PGA ein monogenetischer Erbgang, eine typische Reihenfolge der Erkrankungsmanifestationen und ein regelhaftes Auftreten im frühen Kindesalter vorliegen, steht man bei dem adulten PGA vor einer Vielzahl

sehr heterogener Krankheitsmanifestationen. Dieser Heterogenität wird dadurch Rechnung getragen, dass es für das adulte PGA, je nach Definition, bis zu 3 weitere Hauptgruppen mit Untergruppen gibt (Tab. 2).

Da die Syndrome PGA II, III und IV bezüglich des Manifestationsalters, aber auch in Bereichen der Genetik und der klinischen Erscheinung viele Gemeinsamkeiten haben, ist es sinnvoll, sie unter dem Begriff „adultes PGA“ zusammenzufassen. Alle adulten PGA haben gemein, dass sie sehr häufig mit weiteren, nicht-endokrinen AIE assoziiert sind.

### Epidemiologie

Aufgrund kleiner Kollektive, die sich in endokrinologischen Zentren poolen, unterschiedlicher Definitionen der Subtypen und einer hohen vermuteten Dunkelziffer scheint es schwer, allgemeingültige Daten zu formulieren. Man kann je nach Definition jedoch von einer Inzidenz zwischen 1–2:100.000 [9] und 1–2:10.000 [15]

ausgehen. Im Kollektiv der endokrinologischen Universitätspoliklinik Mainz waren von 15.000 untersuchten Patienten 360 adulte PAS-Fälle zu verzeichnen, was einer Prävalenz von ungefähr 2:100 gleichkäme [11]. Von einer Häufung innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen wird nicht berichtet [16].

Es zeigt sich eine Geschlechtsrelation von 3:1, wonach Frauen deutlich häufiger an einem adulten PGA leiden als Männer [11]. Die Bezeichnung „adultes“ PGA erklärt sich dadurch, dass die Krankheitsmanifestationen meist zwischen dem 20. und dem 60. Lebensjahr in Erscheinung treten [15].

**➤ Aufgrund der familiären Häufung sind eine gründliche Familienanamnese und die Kontrolluntersuchung erstliniger Verwandter angezeigt**

Hervorzuheben ist die Bedeutung einer familiären Mitbeteiligung, da ungefähr

15% der Verwandten 1. Grades eine unentdeckte endokrine Erkrankung haben, meist die autoimmune Thyreoiditis [15].

## Genetik und Pathogenese

Der Erbgang des adulten PGA ist kompliziert. Man kann davon ausgehen, dass es sich um eine autosomal dominante Vererbung inkompletter Penetranz handelt [15]. Vorrangige Bedeutung haben HLA (humanes Leukozytenantigen)-Klasse-II-Allele auf Chromosom 6, die für MHC („major histocompatibility complex)-II-Proteine kodieren. Diese werden auf antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, Dendritischen Zellen, B-Lymphozyten) exprimiert und spielen eine herausragende Rolle bei der Konditionierung der T-Zell-Reihe [6] und somit auch für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen [19]. Die Folge ist, außer bei Morbus Basedow, eine lymphozytäre Infiltration der erkrankten Organe, die zu Fibrosierung und Insuffizienz derselben führt [11].

In Bezug auf die am häufigsten vorkommenden Erkrankungen sind die Allele *HLA-DR3* und *-DR4* hervorzuheben [6, 15, 19]. Aber auch für Gene der MHC-III-Klasse und deren Produkte, hier v. a. TNF- $\alpha$  sowie viele andere Nicht-HLA-Gene (■ **Tab. 3**), ist eine Beteiligung an der Entstehung des adulten PGA nachgewiesen worden [15].

Da selbst bei eineiigen Zwillingen unterschiedliche Verläufe der AIE vorliegen und Verwandte von Patienten des adulten PGA zwar ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einer AIE (teilweise jedoch an einer anderen als der Hauptpatient) zu erkranken, liegt ein Zusammenhang mit Umgebungsfaktoren nahe [15]. Hier kommen v. a. Infektionen in Frage [10, 15], wobei auch Schwangerschaft ein bedeutsamer Faktor sein kann, wie eine Studie mit an T1D erkrankten Frauen zeigt, von denen 25% eine postpartale Autoimmunthyreopathie (AIT) erlitten [2].

## Klinik und Diagnose

Einen Überblick über die mit dem adulten PGA assoziierten Erkrankungen geben ■ **Tab. 2** und ■ **Abb. 1**.

Die absolute Mehrheit der Fälle wird zunächst mit einer oftmals endokrinen

**Tab. 3** Antigene und Antikörper, eingeteilt nach Krankheit (modifiziert nach [15])

Krankheit	Autoantigen	Autoantikörperdiagnostik	Gewebe/Zellen
Typ-1-Diabetes	GAD <sub>65</sub> , IA-2, Inselzellen, Insulin	IAA, IA-2A, GADA, ICA	Betazellen
Morbus Basedow	TSH Rezeptor	TRAK, TPO-AK, TAK	Thyrozyten
Morbus Hashimoto	TPO/Tg	TPO-AK, TAK	Enzym/Protein
Hypoparathyreoidismus	Kalziumsensitiver Rezeptor	CaSR-AK, Parathyroid-AK	Nebenschilddrüse
Morbus Addison	21-OH, 17-OH, P450 <sub>sc</sub>	NNR-AK	Enzym
Hypogonadismus	17-OH, CYP450 <sub>sc</sub>	–	Leydig-/Thecazellen
Typ-A-Gastritis	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	PCA	Parietalzellen
Perniziöse Anämie	„Intrinsic factor“	IFA	Hauptzellen
Zöliakie	Transglutaminase, Gliadin	AGA, AGG, Anti-TG-IgA, Anti-TG-IgG	Dünndarm
Immunhepatitis	P450-D6, 2C9, P450-1A2	U. a. Anti-SLA, Anti-LKM-1	Leber
Alopezie	Tyrosinhydrolase	TH-AK	Haarfollikel
Vitiligo	Tyrosinase	Tyrosinase-AK	Melanozyten
Rheumatoide Arthritis	U. a. zitruillinierte Peptide	Rheumafaktor, ACPA	Gelenke
Sjögren-Syndrom	SSA, SSB	SSA-AK, SSB-AK	Exokrine Drüsen
SLE	Zellkernbestandteile	U. a. ANA, Anti-DS-DNS	Multipel

IAA Insulinantikörper; GAD Glutamatdecarboxylase; IA-2 Tyrosinphosphatase; ICA Inselzell-AK; TRAK TSH-Rezeptor-AK; TPO Thyreoperoxidase; Tg Thyreoglobulin; TAK Thyreoglobulin-AK; NNR Nebennierenrinde; PCA Parietalzell-AK; IFA „Intrinsic-factor“-AK; AGA Anti-Gliadin-Immunglobulin-A-AK; AGG Anti-Gliadin-Immunglobulin-G-AK; Anti-TG Antitransglutaminase; SLA „soluble liver antigen“; LKM-1 „liver-kidney-microsome antibody 1“; ACPA antizitruillinierte Peptidantikörper; SSA Sjögren-Syndrom A (La); SSB Sjögren-Syndrom B (Ro); SLE systemischer Lupus erythematodes; ANA antinukleäre AK; DS-DNS Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure; AK Antikörper.

AIE auffällig, wobei hier der T1D eine Vorreiterstellung einzunehmen scheint. Bei einem untersuchten Kollektiv von 139 T1D-Patienten in Jena wiesen 31% eine weitere therapiepflichtige Autoimmundokrinopathie auf [14]. Oftmals folgt auf den T1D eine AIT, sodass beispielsweise im Mainzer Kollektiv diese Kombination mit über 40% unter den PGA-Patienten deutlich die häufigste war.

Eine weitere häufig assoziierte Erkrankung ist der Morbus Addison: So fand sich als zweithäufigste mit etwa 15% die Kombination Morbus Addison + AIT [9]. V. a. klinisch bedeutsam ist die Kombination eines Morbus Addison mit einem T1D und/oder einer AIT, da es hier zu gefährlichen Hormoninteraktionen kommen kann. Bei Ersterer kann der Kortisonmangel zu Hypoglykämien und verminderter Insulinbedarf führen; dies ist manchmal ein Frühzeichen eines beginnenden NNR-Versagens [15], das sonst meist erst bei hypotensiven Episoden diagnostiziert

wird [10]. Bei der zweiten ist zu beachten, dass Thyroxin den Abbau von Kortison in der Leber steigert, was zur Addison-Krise führen kann [15].

### ➤ Insbesondere bei der Kombination eines M. Addison mit einer AIT und/oder einem T1D ist auf Wechselwirkungen der Hormonwirkungen zu achten

Andere Endokrinopathien wie Hypogonadismus sind zwar bedeutend seltener, sollten aber bei der Untersuchung des Patienten Beachtung finden.

Man konnte feststellen, dass es von der Ersterkrankung abhängt, ob und wie schnell sich in der Folge weitere AIE manifestieren [11]. Hier ist auffällig, dass es bei seltenen endokrinen AIE wie dem Morbus Addison häufig zum Befall weiterer Drüsen kommt, während dies bei häufigeren AIE wie den Autoimmunthy-

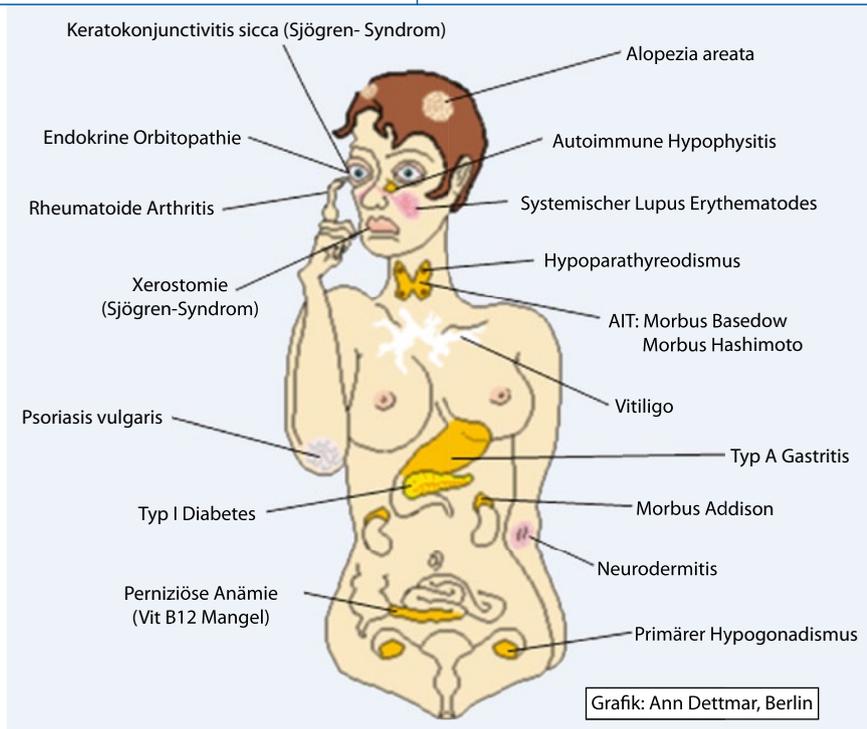


Abb. 1 ▲ Autoimmunerkrankungen bei adultem PGA (mit freundlicher Genehmigung der Grafikerin)

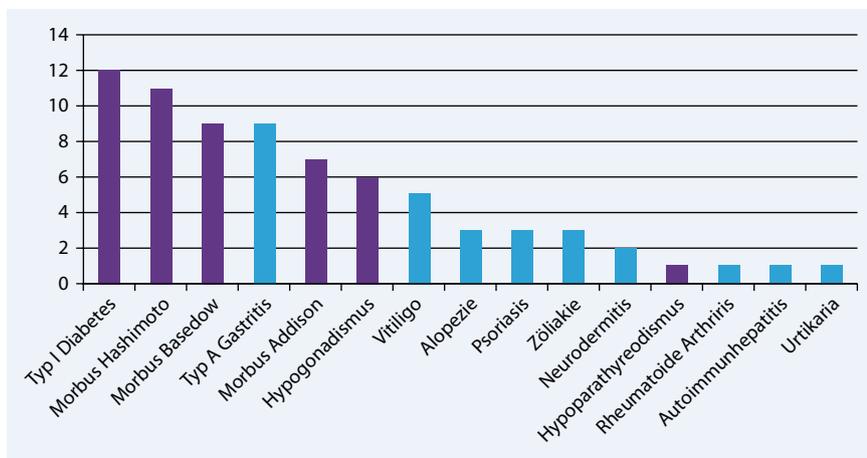


Abb. 2 ▲ 20 Patienten mit adultem PGA (violett endokrine Autoimmunerkrankungen, hellblau nicht-endokrine A.)

reopathien seltener der Fall ist. Der T1D nimmt hier eine Mittelstellung ein [10].

Neben den endokrinen AIE sind sehr häufig auch nichtendokrine AIE bei adulten PGA-Patienten vorhanden. Klinisch bedeutsam stellt sich die Typ-A-Gastritis dar, die im Verlauf in eine perniziöse Anämie, bedingt durch Vitamin-B12-Mangel, münden kann. Hier ist neben positiven Antikörpern (AK) gegen den „intrinsic factor“ ein histologischer Nachweis nach Biopsie vonnöten, um die Diagnose zu bestätigen.

Da der zeitliche Abstand zwischen den Manifestationen gewaltig streut, erfordert dies eine kontinuierliche Langzeitbeobachtung der Risikopatienten [11]. Empfohlen wird ein funktionelles Screening alle 3 Jahre [13]. Es wird zudem die Bezeichnung „inkomplettes PGA“, definiert durch das Vorliegen einer manifesten endokrinen AIE bei positivem AK-Status einer anderen, vorgeschlagen [6].

Ein bewährtes diagnostisches Mittel zur Früherkennung von AIE ist die Bestimmung der Autoantikörper. Die für die PGA-Syndrome wichtigsten Antigene

sind in **Tab. 3** zusammengefasst. Die Aussagekraft der Antikörpermessungen ist unterschiedlich zu bewerten, da beispielsweise antipankreatische Antikörper im Verlauf des T1D negativ werden können, jedoch ansonsten eine hohe Spezifität haben [5, 9]. Auch wird ein Kollektiv beschrieben, bei dem über der Hälfte der Patienten positive Schilddrüsen-AK bei Fehlen einer manifesten Thyreopathie hatte [11]. Man kann also sagen, dass die Bestimmung von Antikörpern zwar sehr hilfreich für die frühe Diagnose einer AIE ist, Klinik, Laborparameter und funktionelle Tests sowie Bildgebung jedoch weiterhin unabkömmlich sind.

### Therapie

Hier gilt wie beim juvenilen PAS die adäquate Versorgung der einzelnen Erkrankungen. Vor Beginn einer Therapie mit Thyroxin muss ein Morbus Addison ausgeschlossen sein und bei Vorliegen dieser Erkrankung eine Kortisontherapie vor Gabe des Thyroxins veranlasst werden [10].

Auch sei darauf hingewiesen, dass PGA-Patienten unter massiven psychischen Belastungen durch ihre Krankheiten leiden, die teilweise auch gezielter therapeutischer Unterstützung bedürfen [23].

Abschließend sollte nicht vergessen werden, dass auch andere erbliche Syndrome wie das Down- und das Turner-Syndrom vermehrt mit multiplen, teilweise auch endokrinen AIE vergesellschaftet sein können [10].

### Eigenes Kollektiv

Eine Übersicht über ein typisches Krankheitsspektrum bei adultem PGA gibt **Abb. 2**, die 20 Patienten darstellt, die innerhalb eines Jahres in der Autoimmun-Stoffwechsel-Sprechstunde der 1. Medizinischen Uniklinik Mainz vorstellig wurden.

### Fazit für die Praxis

**Obwohl PGA-Patienten außerhalb endokrinologischer Kliniken eine Seltenheit darstellen, ist es wichtig, an diese Syndrome zu denken, sollte man mit monoglandulär oder sonstig autoimmun Er-**

krankten zu tun haben. So kann z. B. die rechtzeitige Diagnose eines assoziierten Morbus Addison den Patienten vor großem Schaden bewahren. Auch ist eine gezielte Familienanamnese in diesem Rahmen sehr hilfreich, sowohl für den Patienten als auch für seine Angehörigen. Bei positiven Antikörpern sind entsprechende Labor- und Funktionstests sowie ggf. weitere diagnostische Maßnahmen wie Ultraschall zur Bestätigung der Diagnose indiziert. Ansonsten sind die Risikopatienten in regelmäßigen Intervallen zu kontrollieren und aufzuklären.

Bei PGA-Patienten mit Addison ist insbesondere an die Wechselwirkungen der Hormone Insulin, Thyroxin und Kortisol zu denken. Ferner sollte immer auch eine psychosomatische Begleitung der multimorbiden Patienten berücksichtigt werden.

Für den rheumatologisch tätigen Arzt gilt es insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit Sjögren-Syndrom, RA und systemischem Lupus erythematoses, an eine eventuelle Mitbeteiligung endokriner Drüsen im Sinne eines PGA zu denken und ggf. eine weiterführende Diagnostik zu veranlassen. Die zurzeit in der Universität Mainz laufende Erfassung könnte hierbei der Ausgangspunkt für eine systematische, bundesweite Datenerhebung sein.

## Korrespondenzadresse

### A. Schwarting

I. Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
aschwart@uni-mainz.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Finnish-German APECED Consortium (1997) An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 17:399–403
2. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ et al (1994) Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 79:10–16
3. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23:327–364
4. Betterle C, Greggio NA, Volpato M (1998) Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1049–1055
5. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F (2004) Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 137:225–233
6. Betterle C, Zanchetta R (2003) Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 74:9–33
7. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF et al (2005) Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620 W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 76:561–571
8. Dittmar M, Kahaly GJ (2010) Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid* 20:737–743
9. Dittmar M, Kahaly GJ (2003) Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2983–2992
10. Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2004) Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350:2068–2079
11. Forster G, Krummenauer F, Kuhn I et al (1999) Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr* 124:1476–1481
12. Friedman TC, Thomas PM, Fleisher TA et al (1991) Frequent occurrence of asplenism and cholelithiasis in patients with autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Med* 91:625–630
13. Hannibal MC, Torgerson T (1993) IPEX Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (Eds) *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle
14. Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandecka A et al (2009) Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1. *Med Klin (Munich)* 104:183–191
15. Kahaly GJ (2009) Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 161:11–20
16. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP et al (2005) Autoimmune polyglandular syndromes. *Internist (Berl)* 46:750–758
17. Meyer G, Donner H, Herwig J et al (2001) Screening for an AIRE-1 mutation in patients with Addison's disease, type 1 diabetes, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis as well as in APECED syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:335–338
18. Michels AW, Eisenbarth GS (2009) Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *J Intern Med* 265:530–540
19. Michels AW, Gottlieb PA (2010) Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 6:270–277
20. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R (1980) Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 9:154–162
21. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM (1981) Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 60:355–362
22. Pearce SH, Cheetham TD (2001) Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1: treat with kid gloves. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:433–435
23. Storz SM, Wylenzek SA, Matheis N et al (2011) Impaired psychometric testing in polyglandular autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:394–403
24. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A et al (2007) Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab* 92:595–603
25. Zlotogora J, Shapiro MS (1992) Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Genet* 29:824–826