

Автоімунний поліорганний синдром 1 типу в дітей (сімейна форма)



Н.Л. Погадаєва¹, Н.Б. Зелінська²,
Т.М. Бегутова¹, О.О. Хорошая¹

¹ Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

У статті наведено клінічний випадок автоімунного поліорганного синдрому (АПС) 1 типу в одній сім'ї — у брата й сестри, з відмінностями у складових синдрому. Цей випадок підтверджує, що АПС 1 типу має і аутосомно-рецесивний, і аутосомно-домінантний тип успадкування з високим ступенем ризику його виникнення в родичів першого ступеня спорідненості. У хворих однієї родини АПС 1 типу може відрізнятися як за складом патології, так і черговістю виникнення ураження різних органів, проте першим виявом найчастіше стає грибокве ураження шкіри, її додатків та слизових оболонок. Особливістю перебігу АПС 1 типу є поступовий розвиток симптомів автоімунного ураження різних органів з маніфестацією в ранньому дитячому віці, а в наступні роки (частіше до 10 років) відбувається маніфестація ураження інших ендокринних залоз або неендокринних автоімунних хвороб. У разі виявлення у хворого будь-якого автоімунного захворювання слід щороку проводити ретельне обстеження для виявлення можливого автоімунного ураження інших органів і тканин, передовсім надниркової недостатності та гіпопаратиреозу.

Ключові слова: автоімунний поліорганний синдром 1 типу, діти, гіпопаратиреоз, цукровий діабет, гіпотиреоз, первинна недостатність надниркових залоз.

У практиці дитячого ендокринолога нерідко зустрічаються пацієнти з ураженням двох і більше ендокринних залоз із характерними ознаками їх гіпо- чи гіперфункції. За наявності у хворого поліендокринопатії необхідно враховувати взаємний вплив патологічних процесів, що може істотно змінити типову клінічну картину захворювання, маскуючи або обтяжуючи вияв дисфункції окремих залоз. До поліендокринопатії, зокрема, належить автоімунний поліорганний синдром (АПС), що становить собою первинне ушкодження ендокринних залоз, у більшості випадків з їх функціональною недостатністю, що часто поєднується з різними органоспецифічними неендокринними захворюваннями автоімунного генезу. Сьогодні вирізняють кілька типів АПС. Найвідоміші три з них: АПС 1 типу, АПС 2 типу і АПС 3 типу [6].

АПС 1 типу в літературі зустрічається під різними назвами: синдром MEDAC (Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis), син-

дром APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidosis, Ectodermal Dystrophy), кандидополіендокринний синдром, синдром Уїткера [1]. Ця патологія виявляється комбінацією принаймні двох з означених порушень: гіпопаратиреозу, первинної хронічної недостатності надниркових залоз і кандидозу шкіри та слизових оболонок. АПС 1 типу — це рідкісна патологія, яка в різних країнах зустрічається з різною частотою: у Фінляндії — 1 : 25 000, серед іранських євреїв — 1 : 9000, на Сардинії — 1 : 12 500 [8]. Захворювання найчастіше виявляється в дитячому віці та у 2/3 випадків — у неповній формі, що поєднує два із трьох основних компонентів.

У 1946 р. Уїткер і співавт. вперше описали тріаду синдрому, яку сьогодні вважають класичним портретом АПС 1 типу: гіпопаратиреоз, шкірно-слизовий кандидоз і первинна недостатність надниркових залоз. Крім найчастішого поєднання шкірно-слизового кандидозу (у 17—100 % випад-

Стаття надійшла до редакції 17 лютого 2014 р.

Погадаєва Наталія Леонідівна, зав. відділу ендокринології
01135, м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 253-66-28

ків), гіпопаратиреозу (76–96 %) та первинної недостатності надниркових залоз (72–100 %), складовими компонентами цього синдрому можуть бути алопеція (у третині випадків тотальна), первинний гіпогонадізм (25–45 %), синдром мальабсорбції (23 %). Рідше зустрічаються хронічний активний гепатит (12 %), первинний гіпотиреоз або дифузний токсичний зоб (10 %), цукровий діабет 1 типу (2–5 %). У 2/3 випадків синдром виявляється в неповній формі, охоплюючи два із трьох основних компонентів. Зазвичай цей синдром дебютує в дитячому віці (приблизно у 2 роки) шкірно-слизовим кандидозом, пізніше приєднується гіпопаратиреоз (у 88 % дітей у перших 10 років життя) і первинна надниркова недостатність [3]. Тип успадкування АПС 1 типу – аутосомно-рецесивний, але можливий і аутосомно-домінантний характер передачі. Понад 50 % випадків АПС 1 типу мають сімейний характер. У 1997 р. було з'ясовано, що синдром розвивається за мутації гена, який відповідає за аутоімунну супресію (AIRE, autoimmune regulator), він локалізований на довгому плечі хромосоми 21 (21q22.3) і експресується переважно в тимусі [2, 4].

АПС 2 типу (тригландулярний синдром, тиреоадренокортикальна недостатність, синдром Шмідта). Синдром названий на честь Шмідта, який уперше описав цей симптомокомплекс у 1926 р. АПС 2 типу – найпоширеніший варіант імуноендокринних порушень, який характеризується ураженням ендокринних залоз з обов'язковим виявом первинної надниркової недостатності (у всіх хворих), аутоімунним ураженням щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит визначається у 95–97 % хворих з різним функціональним станом щитоподібної залози – транзиторним тиреотоксикозом, еутиреозом і гіпотиреозом; дифузний токсичний зоб – у 3–5 % хворих). Частим компонентом синдрому виступає цукровий діабет 1 типу (у 40–50 % хворих), також спостерігають первинний гіпогонадізм (за різними даними, від 3,5 до 30 %), міастенію (у 20–30 %), вітиліго (від 5 до 50 %), перніціозну анемію (у 16 %). До більш рідкісних хвороб – складових синдрому зараховують аутоімунний гіпофізит; аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру; ідіопатичний нецукровий діабет з наявністю автоантитіл до клітин, що продукують вазопресин; пухлини гіпофіза; склеродермію; целіакію; аутоімунний гастрит; алопецію; також АПС 2 типу може супроводжуватись атрофією зорових нервів [5, 9, 10]. АПС 2 типу зазвичай маніфестує в молодому віці (середній вік – 30 років), частіше хворіють жінки (у 75 % випадків). Генетичним маркером схильності до АПС 2 типу слугує гаплотип HLA-DR3, HLA-DQB1*0201 [5].

АПС 3 типу також достатньо поширена форма аутоімунного поліорганного синдрому, яка становить собою поєднання патології острівцевого апарату підшлункової залози (цукрового діабету

1 типу) і щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит з різним функціональним станом щитоподібної залози, дифузний токсичний зоб). Синдром генетично детермінований, в основі його патогенезу лежить аномальна реакція клітинної та гуморальної ланок імунної системи внаслідок дефекту Т-супресорних лімфоцитів [7].

Клінічний випадок сімейної форми АПС 1 типу

До ендокринологічного відділення НДСЛ «Охматдит» було госпіталізовано хворого І., 10 років і 2 міс, із цукровим діабетом 1 типу. Хлопчик скаржився на часті епізоди гіпоглікемії, що супроводжувались кетоацидозом із блюванням, значну слабкість, неможливість самостійно ходити внаслідок сильного болю в ногах, нудоту, відсутність апетиту.

З анамнезу відомо, що дитина з багатодітної сім'ї, народилася доношеною, з масою 3900 г, зростом 51 см. Із 6-ти місяців у пацієнта хронічний стоматит, із 4-х років з'явилося грибокве ураження нігтьових пластинок пальців рук, у віці 4 роки 2 міс після перенесеної вірусної інфекції маніфестував цукровий діабет 1 типу. Із того часу дитина отримує інсулінотерапію, перебіг цукрового діабету був стабільним протягом наступних 6 років. Упродовж останніх двох місяців у хлопчика почалися безпричинні часті епізоди гіпоглікемії, які супроводжувалися кетонурією із блюванням і значною слабкістю. Потреба в інсуліні у хворого поступово зменшувалась, і сумарну добову дозу інсуліну за 2 міс було знижено з 24 ОД (0,85 ОД/кг/добу) до 4 ОД (0,14 ОД/кг/добу). Дитину було госпіталізовано за місцем проживання в обласну дитячу лікарню, де, незважаючи на призначену терапію кетоацидозу, її стан не покращувався, відтак пацієнта було переведено для обстеження та лікування до ендокринологічного відділення НДСЛ «Охматдит». Із сімейного анамнезу відомо, що батьки здорові, а в молодшій сестри в 6 років діагностовано АПС 1 типу.

Об'єктивно: стан дитини тяжкий, хлопчик при свідомості, але дещо загальмований, млявий, сонливий, положення тіла в ліжку вимушене внаслідок постійного сильного болю в ногах. Зріст – 134 см (-0,6 SD), маса тіла – 28,5 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 15,6 кг/м² (нижче 15-го перцентилу). Шкіра бліда, суха, ділянки депігментації на тулубі, обличчі, оніхомікоз нігтьових пластинок пальців рук. Ліподистрофії після ін'єкцій інсуліну на плечах і стегнах. Слизові оболонки сухі, язик обкладений білим нашаруванням, ангулярний стоматит. Волосся на голові тонке, тьмяне. Температура тіла 36 °С. АТ – 80/40 мм рт. ст., пульс – 70 уд. за 1 хв. Тони серця ритмічні, ослаблені. Частота дихань – 20 за хв, у легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт роздутий,

безболісний при глибокій пальпації, печінка біля краю реберної дуги по середній ключичній лінії. Щитоподібна залоза пальпаторно не збільшена, щільно-еластична, безболісна. Ноги підтягнуті до живота, спроба розгинання тазостегнових і колінних суглобів викликає біль у них. Гіперестезія під час дотику до шкіри ніг. М'язовий тонус дещо знижений. Сухожильні рефлексії викликаються. Периферичних набряків немає. Випорожнення й діурез без особливостей. Статевий розвиток допубертатний (за Таннером — I стадія), ліве яєчко в калитці не пальпується, визначається у вході в паховий канал, праве — у калитці.

Дані обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 110 г/л, еритроцити — $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $13,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — 465 г/л; лейкоцитарна формула: еозинофіли — 6 %, паличкоядерні — 1 %, сегментоядерні — 40 %, лімфоцити — 42 %, моноцити — 11 %, ШОЕ — 20 мм/год. Біохімічні показники крові — у межах вікової норми. Загальний аналіз сечі не змінений. Глікований гемоглобін — 10 %. Гормональні дослідження: ТТГ — 5,03 мкМО/мл (норма 0,27–4,2), вільний Т4 — 1,17 нг/дл (норма 0,8–2,0), АТПО — 249,7 МО/мл (норма до 34), С-пептид — 0,022 нг/мл (норма 1,1–4,4), паратгормон — 19,31 пг/мл (норма 15–65), ранковий кортизол крові — 117 нмоль/л (норма 171–536).

Електронейроміографія визначила нейропатичний тип змін. За даними реовазографії нижніх кінцівок, пульсове кровонаповнення судин гомілок у нормі. ЕКГ: ритм синусний, метаболічні зміни в міокарді. УЗД ОЧП: печінка збільшена, паренхіма однорідна. Надниркові залози звичайної ехоструктури, правий — 14×12 мм, лівий — 16×10 мм. Жовчний міхур, нирки — без патологічних змін.

Щитоподібна залоза не збільшена, структура неоднорідна, з ознаками аутоімунного тиреоїдиту.

Оглянутий окулістом, неврологом, ЛОР: патології не виявлено. Дерматолог: мікоз нігтьових пластинок рук. Вігіліго. Хірург: лівобічний паховий крипторхізм. Пупкова грижа.

За результатами обстежень хлопчику встановлено діагноз: АПС, тип 1: цукровий діабет 1 типу, тяжка форма, глікемічний контроль з високим ризиком. Діабетична гостра больова невропатія, артропатія. Ліподистрофії. Первинна недостатність надниркових залоз. Аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз. Оніхомікоз нігтів пальців рук. Вігіліго. Лівобічний паховий крипторхізм. Пупкова грижа.

Дитині було призначено лікування, яке охоплювало інтенсивну інсулінотерапію з використанням інсулінів короткої і тривалої дії (сумарна добова доза інсуліну склала 37 ОД/добу, або 1,32 ОД/кг/добу); гідрокортизон 75 мг/добу внутрішньовенно з наступним поступовим зниженням дози й переходом на гідрокортизон у таблетках у дозі 15 мг/

добу; лівотироксин 25 мкг/добу. Хворого виписано з відділення в задовільному стані для продовження лікування амбулаторно.

Хвора Ш., 6 років 11 міс (молодша сестра пацієнта І.) надійшла до відділення ендокринології НДСЛ «Охматдит» зі скаргами на багаторазове блювання, млявість, сонливість, біль у животі, випадіння волосся на голові, бровах.

Із сімейного анамнезу відомо, що у старшого брата у віці 4-х років діагностовано цукровий діабет 1 типу й оніхомікоз. Про випадки інших ендокринних захворювань у сім'ї не відомо. Дівчинка з багатодітної сім'ї, народилася сьомою дитиною, маса тіла при народженні 3800 г, зріст — 52 см. В анамнезі — вітряна віспа, часті стоматити, до застудних захворювань схильності не має. Рік тому в дівчинки почали випадати брови й волосся на голові з прогресуванням до тотальної алопеції.

Об'єктивно: стан дитини тяжкий: при свідомості, але сонлива, дещо загальмована, вимушене положення в ліжку з підтягнутими до живота колінами внаслідок болю в животі, нудота, блювання. Зріст — 114 см (-1,3 SD), маса тіла — 19 кг, ІМТ — $14,6 \text{ кг/м}^2$ (відповідає 15-й перцентилі). Кістковий вік — 6,6 року. Зниженого харчування, шкіра суха і бліда, відсутність брів, волосся на голові м'яке і зріджене, кілька вогнищ облісіння діаметром 2×3 см. Слизові оболонки сухі, язик обкладений білим нашаруванням. ЧСС 72 в 1 хв. АТ — 70/45 мм рт. ст. Температура тіла 35,8 °С. Межі серця в нормі, тони ритмічні, звучні. Живіт м'який, доступний пальпації, відрізки кишечника без особливостей. Випорожнення й діурез у нормі. Визначається оніхомікоз нігтьових пластинок перших пальців кистей рук.

Дані обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 118 г/л, еритроцити — $4,46 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $6,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — 280 г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли — 1 %, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 43 %, лімфоцити — 42 %, моноцити — 10 %, ШОЕ — 26 мм/год. Глюкоза крові протягом доби коливається в межах 2,4–3,6 ммоль/л, загальний білок — 77 г/л (норма 64–83), білірубін загальний — 6,4 мкмоль/л (норма до 18), АЛТ 34 ОД/л (норма до 39), АСТ 22 ОД/л (норма до 39), креатинін — 35 мкмоль/л (норма до 52), сечовина — 5,3 ммоль/л (норма до 6), холестерин — 6,3 ммоль/л (норма до 4,99), ЛПВЩ 1,04 ммоль/л (норма до 1,68), ЛПНЩ 3,98 ммоль/л (норма до 2,6), тригліцериди — 0,48 ммоль/л (норма до 2,3), калій — 6,2 ммоль/л (норма 3,5–5,1), натрій — 115,6 ммоль/л (норма 135–150), хлор — 85 ммоль/л (норма 96–107), кальцій іонізований — 0,5 ммоль/л (норма 0,9–1,2), кальцій загальний — 1,62 ммоль/л (норма 2,2–2,7), фосфор — 4,03 ммоль/л (норма 1,0–1,6).

Гормональні дослідження: ТТГ — 0,88 мкМЕ/мл (норма 0,85–6,5), вільний Т4 — 1,55 нг/дл (норма 0,9–1,7), АТПО — 7,65 МО/мл, (норма до 34),

паратгормон — менше 1,2 пг/мл (норма 15–65), кортизол крові — 4,92 мкг/дл (норма 6,2–19,4). Загальний аналіз сечі в нормі.

ЕКГ: ритм синусний, нормальна електрична вісь серця. УЗД ОЧП, надниркових залоз, щитоподібної залози — у межах вікової норми. ФЕГДС: недостатність кардії. Катаральний рефлюкс-езофагіт. Оглянута окулістом, неврологом — без патології. Дерматолог: вогнищева алопеція. ЛОР: кандидозний стоматит.

За результатами обстежень пацієнтці встановлено діагноз: АПС 1 типу: кандидомікоз слизових оболонок рота, первинний гіпаратиреоз, первинний хронічний гіпокортицизм. Затримка росту ендокринна. Дефіцит маси тіла. Гіперліпідемія.

Дитині було призначено лікування, яке охоплювало замісну терапію гідрокортизоном внутрішньовенно 50 мг/добу з поступовим зниженням дози й переходом на гідрокортизон у таблетках (на момент виписки зі стаціонару хвора отримувала на добу 15 мг гідрокортизону), препарати кальцію (у добовій кількості кальцію — 1500 мг) і вітаміну D (колекальциферолу 600 МО). У задовільному стані виписана додому. Рекомендовано проводити контрольне дослідження іонізованого й загального кальцію та фосфору в крові 1 раз на 2–3 міс; вільного кортизолу в добовій сечі та АКТГ — 1 раз на 3 міс. Також, враховуючи високу ймовірність розвитку гіпотиреозу, слід визначати рівень у крові

ТТГ, вТ4 — 1 раз на 6 міс та глікемії — для вчасної діагностики цукрового діабету.

Висновки

Автоімунний поліорганний синдром 1 типу — це генетично детерміноване захворювання, що має не лише аутосомно-рецесивний, а й аутосомно-домінантний тип успадкування з високим ступенем ризику його виникнення в родичів першого ступеня спорідненості.

Особливість перебігу автоімунного поліорганного синдрому 1 типу полягає в поступовому розвитку симптомів автоімунного ураження різних органів з маніфестацією в ранньому дитячому віці. Першим виявом найчастіше стає грибкове ураження шкіри, її додатків та слизових оболонок, а в наступні роки (частіше до 10 років) відбувається маніфестація ураження інших ендокринних залоз або не ендокринних автоімунних хвороб.

У хворих однієї родини автоімунний поліорганний синдром 1 типу може відрізнитись як за складом патології, так і черговістю виникнення ураження різних органів.

У разі виявлення у хворого будь-якого автоімунного захворювання слід щороку проводити ретельне обстеження для виявлення можливого автоімунного ураження інших органів і тканин, передовсім надниркової недостатності та гіпаратиреозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). — М.: МИА, 2002. — 752 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 624 с.
3. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. — М.: Знание — М., 2002. — 320 с.
4. Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю. и др. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 5. — С. 22–26.
5. Свириденко Н.Ю., Брижань М.В., Александрова Г.Ф. Аутоиммунный полигланулярный синдром 2 типа. Типичные затруднения диагностики и лечения // Клиническая тиреодология. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 126.
6. Эндокринология (руководство): Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
7. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta. Biomed. Ateneo. Parmense. — 2003. — Vol. 74, N 1. — P. 9–33.
8. Clemente M.G., Meloni A., Obermayer-Straub P. et al. Two cytochromes P 450 are majorhepatocellular autoantigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1 // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114, N 2. — P. 324–328.
9. Kumar P.G., Laloraya M., She J.X. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE) // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 321–338.
10. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // Medicine (Baltimore). — 1981. — Vol. 60. — P. 355–362.

Аутоиммунный полиорганний синдром 1 типа у детей (семейная форма)

Н.А. Погадаева¹, Н.Б. Зелинская², Т.Н. Бегутова¹, О.А. Хорошая¹

¹ Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В статье приведен клинический случай аутоиммунного полиорганного синдрома (АПС) 1 типа в одной семье — у брата и сестры, с различными составляющими синдрома. Этот случай подтверждает, что АПС 1 типа имеет и аутосомно-рецесивный, и аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью риска его возникновения у родственников первой степени родства. У больных одной семьи АПС 1 типа может отличаться как по составу патологии, так и очередности возникновения поражения различных органов, однако первым проявлением зачастую является грибковое поражение кожи, ее придатков и слизистых оболочек. Особенностью течения АПС 1 типа является постепенное разви-

тие симптомов аутоиммунного поражения различных органов с манифестацией в раннем детском возрасте, а в последующие годы (чаще до 10 лет) происходит манифестация поражения других эндокринных желез или неэндокринных аутоиммунных болезней. В случае выявления у больного любого аутоиммунного заболевания следует ежегодно проводить тщательное обследование для выявления возможного аутоиммунного поражения других органов и тканей, в первую очередь надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза.

Ключевые слова: аутоиммунный полиорганный синдром 1 типа, дети, гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипотиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность.

Autoimmune multiorgan syndrome type 1 in children (familial form)

N.L. Pogadayeva¹, N.B. Zielinska², T.M. Begutova¹, O.O. Horoshaya¹

¹ National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

The article presents a clinical case of autoimmune multiorgan syndrome (AMS) type 1 in one family — in a brother and sister, with differences in a syndrome components. This case confirms that the AMS type 1 has an autosomal recessive and autosomal dominant inheritance with a high risk of its occurrence in a first-degree relatives. Patients of the same family with an AMS type 1 can differ both — in a composition of the pathology and the sequence of occurrence of various organs damage, but the first sign is often becomes a fungal skin, its appendages and mucous membranes. The peculiarity of the current AMS type 1 is the gradual development of symptoms of autoimmune lesions of various organs with a manifestation in early childhood. In subsequent years (usually under the age of 10 years) occurs the manifestation of other endocrine glands damage or not endocrine autoimmune diseases. In case of detection in a patient of any autoimmune disease should hold annual thorough examination to identify the possible autoimmune involvement of other organs and tissues especially adrenal insufficiency and hypoparathyroidism.

Key words: autoimmune multiorgan syndrome type 1, children, hypoparathyroidism, diabetes mellitus, hypothyroidism, primary adrenal insufficiency.