

Anke Uta Jahr

Dr. med.

Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom - Eine retrospektive Untersuchung des Patientengutes der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Heidelberg

Geboren am 13.12.1967 in Jena

Reifeprüfung am 04.07.1986 in Meissen

Studiengang der Medizin vom WS 1987 bis SS 1994

Physikum am 12.07.1989 an der Universität Leipzig

Klinisches Studium in Leipzig

Praktisches Jahr in Kaiserslautern

Staatsexamen am 25.04.1994 an der Universität Mainz

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: PD. Dr. med. K. Dugi

Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom PAS beschreibt das gemeinsame Auftreten verschiedener Autoimmunerkrankungen, die vorwiegend endokrine Drüsen betreffen. Je nach dem Spektrum der beteiligten Erkrankungen hat sich eine Unterteilung in das juvenile PAS 1 und die adulte Form, das PAS 2, durchgesetzt. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, wobei die Prävalenz des PAS 2 mit 15 – 45 Fällen pro Million Einwohner höher liegt als die des PAS 1. In der klinischen Praxis wird das PAS oftmals nicht bedacht, obwohl die Einzelerkrankungen sowie die Kombinationen mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität assoziiert sind.

Um das PAS in einem deutschen Patientenkollektiv näher zu charakterisieren, wurden aus dem Patientengut der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Heidelberg eine Gruppe von 27 Patienten rekrutiert, die an einem PAS erkrankt waren. Lediglich ein Patient litt an einem PAS 1, 26 Patienten an einem PAS 2. Unter den PAS 2-Patienten fanden sich viermal mehr Frauen als Männer. Mit jeweils 21 Fällen waren der M. Addison und die autoimmune Thyreopathie die häufigsten endokrinen Einzelerkrankungen, wobei es sich bei

den Schilddrüsenaffektionen fast ausschließlich um Hashimoto-Thyreoiditen handelte (n=20). Als nicht-glanduläre Erkrankungskomponente des PAS 2 zeigte sich am häufigsten eine perniziöse Anämie. Bei den meisten Patienten wurde als Erstmanifestation bereits eine biglanduläre Störung aus M. Addison und Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert. Der Erkrankungsgipfel lag im vierten Lebensjahrzehnt. In der Regel erkrankten die PAS 2-Patienten an zwei Komponenten des Syndroms, zumeist einem M. Addison und einer Hashimoto-Thyreoiditis. Bei einer Patientin konnten fünf verschiedene Störungen objektiviert werden. Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Folgeerkrankung unterlag einer sehr großen Streubreite. Bei der Mehrzahl dieser Fälle wurde eine Zweitdiagnose im Rahmen des PAS nach sechs bis zehn Jahren gestellt. Einige Patienten fielen durch eine Folgeerkrankung jedoch bereits innerhalb des ersten Jahres auf, in einem Fall wurde erst nach 26 Jahren eine zweite Autoimmunerkrankung diagnostiziert.

Ein besonderes Interesse galt dem Autoantikörperstatus beim PAS 2. Es konnte gezeigt werden, dass am häufigsten Antikörper gegen Schilddrüse und Nebennierenrinde nachzuweisen sind. Bezüglich des M. Addison wurde erstmals ein Vergleich zwischen vier möglichen Antikörpern durchgeführt. Die herkömmliche Bestimmung der Nebennierenrinden-Antikörper mittels indirektem Immunfluoreszenztest wurde um die Suche nach Antikörpern gegen drei Antigene der Steroidbiosynthese (anti-21OH, anti-17OH, anti-Scc-OH) erweitert. Die Prävalenz der Antikörper gegen das Cytochrom P450 21-Hydroxylase lag dabei über der der Nebennierenrinden-Antikörper: sie konnten bei allen PAS 2-Patienten mit M. Addison nachgewiesen werden. Das entspricht einer Sensitivität von 100% im Vergleich zu 67% für die Nebennierenrinden-Antikörper. Die Sensitivität von anti-17OH und anti-Scc-OH bei Addisonpatienten mit PAS 2 ist so gering, dass diese für die Diagnostik vernachlässigt werden können. Bei PAS 2-Patienten ohne M. Addison konnten in drei Fällen Antikörper gegen das Cytochrom P450 21-Hydroxylase nachgewiesen werden. Andere Addison-typischen Antikörper traten nicht auf. Damit liegt die Spezifität für die Nebennierenrinden-Antikörper sowie für die Antikörper gegen das Cytochrom P450 17a-Hydroxylase und Cytochrom P450 Scc-Hydroxylase bei 100%, die für die 21-Hydroxylase-Antikörper bei 40%.

Bezüglich der nicht-glandulären Erkrankungskomponenten des PAS wurden am häufigsten positive Belegzell-Antikörper (46%) gefunden, wobei in der Hälfte der Fälle auch eine manifeste perniziöse Anämie nachgewiesen wurde. Schließlich konnte bestätigt werden, dass

Patienten mit einer perniziösen Anämie vermehrt an autoimmunen Thyreopathien erkranken (83%). Umgekehrt konnte ein erhöhtes Vorkommen von Belegzell-Antikörpern bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung belegen, dass sich Patienten mit einem PAS mindestens einmal jährlich fachendokrinologisch untersuchen lassen sollten. So ergab die Diagnostik, dass bei 18 von 26 Patienten eine Änderung der medikamentösen Substitutionstherapie notwendig war. In sieben Fällen konnten nicht nur spezifische Antikörper, sondern auch eine Funktionseinschränkung der entsprechenden endokrinen Achse nachgewiesen werden. Bei neun weiteren Patienten wurden spezifische Antikörper entdeckt, ohne dass diese zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einer Fehlfunktion des zugeordneten Organs assoziiert waren. Aus diesen Fällen ergaben sich aktuell keine therapeutischen Konsequenzen, jedoch wurden Kontrollen innerhalb von sechs Monaten vereinbart.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Untersuchung unterstützt die Notwendigkeit von jährlichen fachendokrinologischen Kontrollen: es zeigte sich, dass bei mehreren Patienten nach Erstdiagnose einer autoimmunen Störung eine zweite Autoimmunerkrankung bereits innerhalb des ersten Jahres festgestellt werden konnte. Bei maximal einjährigen Abständen zwischen den jeweiligen Untersuchungen kann vermutlich auf die kostenintensive Antikörperbestimmung verzichtet werden, da die Diagnose der jeweiligen Autoimmunerkrankungen durch Anamnese, klinische Untersuchung und Bestimmung der entsprechenden Hormonparameter möglich ist. Inwieweit eine spezifische Antikörperdiagnostik einen klinischen Wert hat, muss in prospektiven Untersuchungen analysiert werden.

Insgesamt liefert die vorliegende Untersuchung eine Beschreibung des polyglandulären Autoimmunsyndroms in einem deutschen Kollektiv und unterstreicht anhand mehrerer Ergebnisse die Notwendigkeit jährlicher fachendokrinologischer Kontrollen, um eine ausreichende Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung zu gewährleisten. Schließlich ergibt sich aus der Studie, dass bezüglich der Antikörperdiagnostik im Rahmen des PAS 2 beim M. Addison die 21-Hydroxylase-Antikörper aufgrund der höchsten Sensitivität bevorzugt werden sollten.