

**RET-protoonkogeeni mutatsioonide määramine kilpnäärme medullaarse kartsinoomiga või 2. tüüpi multiipelse endokriinse neoplaasiaga patsientidel ja nende 1. astme lähisugulastel**

- DNA isoleerimine toimub TÜ Kliinikumi molekulaardiagnostika laboris
- DNA-analüüsi läbiviimine toimub MVZ Humaangeneetika laboris Münchenis Saksamaal: Josephspitalstr. 15, 80331 München; labori juhataja Dr. med., Dr. rer. nat. Claudia Nevinny-Stickel-Hinzpeter
- Haige esitab haigekassale taotluse diagnostilise protseduuri hüvitamiseks. Taotletavaks hüvitiseks võib märkida 10.000 EEKi
- Konsiilium: <http://blanketid.haigekassa.ee/est/raviasutus/valisravi>

**Autoimmuused polüglandulaarsed sündroomid**

Tarvo Rajasalu  
TÜK Sisekliinik  
21. nov. 2008

**HAIGUSJUHT, 24-a. mees**

**KAEBUSED:**

- 2–3 nädalat isutus, iiveldus, janu, suukuivus, sagenenud urineerimine, kehakaalu langus 5 kg
- Viimasel nädalal süvenev nõrkus (2 päeva tagasi ei suutnud isegi voodist tõusta), ei jõua kõndida, pea uimasus, peavalu, "silme ees must"

**HAIGUSJUHT, 24-a. mees**

**EMO-s:**

- RR 86/54 mmHg
- Glükoos 28,7 mmol/l
- Na 116 mmol/l
- K 6.3 mmol/l
- Uriin: glükoos 56 mmol/l, ketoonid neg
- Astrup: pH 7.321, BE -8.1 mmol/l

**HAIGUSJUHT, 24-a. mees**

**Endokrinoloogia osakonnas:**

- Insuliini vajadus 18–20 TÜ/die (0.26–0.29 TÜ/kg), glükoos 4.5–10 mmol/l
- Püsivad:
  - iiveldus, isutus, nõrkus
  - hüpotoonia
  - hüponatreemia (Na 116→126 mmol/l)
  - hüperkaleemia (K 6.3–6.9 mmol/l)

**Primaarne neerupealiste puudulikkus – M. ADDISONI**



### HAIGUSJUHT, 24-a. mees

#### HORMOONANALÜÜSID:

- Kortisool hommikul < 27.6 nmol/l (138-690)
- AKTH hommikul > 278 pmol/l (< 11)
- Aldosteroon 10 pmol/l (111-860)
- Reniin 13.8 ng/mL/h (0.7-3.3)
- Neerupealise koore antikehad 1:5 posit.

### HAIGUSJUHT, 24a. mees

#### HORMOONANALÜÜSID:

- TSH 14.9 mU/l (0.4-4.0)
- TPOAB > 1000 kU/l (< 35)

#### DGN: PRIMAARNE HÜPOTÜREOOS. AUTOIMMUUNNE TÜREOIDIIT

- ICA neg.
- GAD-65 IgG tüüpi antikehad 300 U/ml posit.

### HAIGUSJUHT, 24a. mees

#### RAVI:

- Lantus 7 TÜ H
- Humalog 5–8 TÜ enne põhisööke
- Hüdrokortisoon 20mg + 10mg
- Fludrokortisoon 0.1mg hommikul
- 5. päeval lisatud L-Thyroxin 50 →100 µg hommikul

#### ELEKTROLÜÜDID ravi foonil:

- Na 135 mmol/l
- K 5.1 mmol/l

### AUTOIMMUUNNE POLÜENDOKRIINNE SÜNDROOM (APS)

Autoimmuunne protsess rohkem kui ühes endokriinorganismis, kaasneda võib ka mitteendokriinorganite haigus

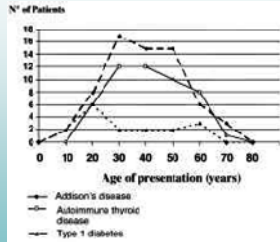
### II tüüpi AUTOIMMUUNNE POLÜENDOKRIINNE SÜNDROOM (APS)

	APS II
Haigestumise aeg	Täiskasvanuna (haripunkt 30a.)
Geneetika	Polügeneetiline, HLA-DR3, HLA-DR4
• Addisoni tõbi	100%
• Autoimmuunne kilpnäärmehaigus	69%
• 1. tüüpi diabeet	52%
• Hüpoponadism	3.5%
• Vitiliigo	5–50%
• Pernitsioosne aneemia	< 1%

### APS II

- Addisoni tõve esmahaigestumus 5–10 isikut 100.000 kohta aastas
- 50%-l autoimmuunse geneesiga Addisoni tõvega patsientidest areneb lisaks mõni muu autoimmuunhaigus
- Geneetika sarnane 1. tüüpi diabeedi omale
  - Suurim risk: HLA-DR3/DQ2 ja –DR4/DQ8 haplotüübid
  - Kuid HLA-DQB1\*0602 ei kaitse Addisoni tõve eest

## APS II – komponentide manifestatsioon



Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS)  
Betterle C, Zanchetta R  
Acta Biomed. 2003 Apr;74(1):9-33.

## Kokkuvõte APS II

- Addisoni tõvega patsientidel: 50%-l autoimmuunne türeoidiit või 1. tüüpi diabeet
  - Oluline anti-TPO-Ak ja TSH sõeltestimine
  - Mõelda 1. tüüpi diabeedi tekke võimalusele
- 1. tüüpi diabeediga patsientidel: 20–30% autoimmuunne türeoidiit; 0,5% Addisoni tõbi; 5–10% tsöliaakia
  - Vajalik anti-TPOAb, TSH sõeltestimine
  - Vajalik anti-tTG-IgA sõeltestimine
  - Mõelda ka Addisoni tõve tekke võimalusele

## APS III ja IV

**APS III:** autoimmuunne kilpnäärmehaigus + mõni muu autoimmuunhaigus

- **A** Endokriinne
- **B** Gastrointestinaalne
- **C** Naha, hematopoeetilise süsteemi, närvisüsteemi
- **D** Reumatoloogiline, vaskuliit

**APS IV:** kaks või enam muud autoimmuunhaigust

Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS)  
Betterle C, Zanchetta R  
Acta Biomed. 2003 Apr;74(1):9-33.

## Haigusjuht, 41-a. mees

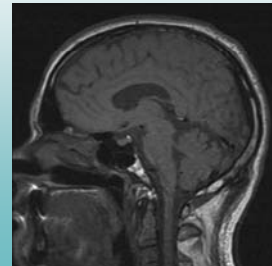
- 1. tüüpi diabeet 10 a.
  - KMI 38
  - Ravi: Lantus 80 TÜ, NovoRapid 25 TÜ x 3
- Autoimmuunne türeoidiit, primaarne hüpötüreoos 5 a.
  - Ravi: L-Thyroxin 200 µg/die

## Haigusjuht, 41-a. mees

- Alates juunist 2008 polüuuria ja –dipsia, enda hinnangul joob vähemalt 10 l päevas
- Januproov: 8 h vedelikuta, selle aja jooksul diurees 4,3 l ja uriini osmolaalsus 116 mosm/kg H<sub>2</sub>O
- 4 h peale 0,1 mg Minirini uriini osmolaalsus 443 mosm/kg H<sub>2</sub>O
- Minirin 0,1 mg x 2 p/o – vaevuste kiire taandumine
- IGF-1 98,3 µg/l, testosteroon 6,86 nmol/l, kortisool 486 nmol/l, prolaktiin ja gonadotropiinid, s.h. LH-RH-test normis

## Haigusjuht, 41-a. mees

- Magediabeet – autoimmuunne hüpofüüsiit?
- 1/3 idiopaatilise tsentraalse magediabeedi juhtudest võiks olla autoimmuunse geneesiga
- Täiendavad viited: teised autoimmuunhaigused, hüpofüüsi lehtriosa paksenemine MRT-l



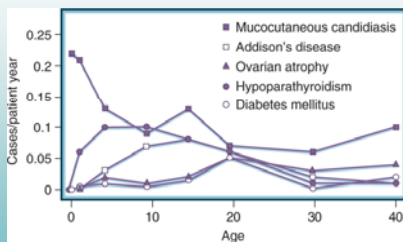
## AUTOIMMUUNNE POLÜENDOKRIINNE SÜNDROOM: APS I vs. II

	APS I	APS II
Haigestumise aeg	Lapseas (haripunkt 12a.)	Täiskasvanuna (haripunkt 30a.)
Geneetika	Autosoom-retsessiivne, AIRE-geen	Polügeneetiline, HLA-DR3, HLA-DR4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Addisoni tõbi</li> <li>• Autoimmuunne kilpnäärmehaigus</li> <li>• 1. tüüpi diabeet</li> <li>• Hüpparätüreos</li> <li>• Hüppogonadism</li> <li>• Vitiliigo</li> <li>• Mukokutaanne kandidoos</li> <li>• Pernitsiosne aneemia</li> <li>• Krooniline aktiivne hepatiit</li> <li>• Alopeesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 67%</li> <li>• 10-11%</li> <li>• 2-4%</li> <li>• 82%</li> <li>• 45%</li> <li>• 4%</li> <li>• 100%</li> <li>• 13-15%</li> <li>• 11-13%</li> <li>• 26-32%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100%</li> <li>• 69%</li> <li>• 52%</li> <li>• 3.5%</li> <li>• 5-50%</li> <li>• -</li> <li>• &lt; 1%</li> <li>• -</li> <li>• -</li> </ul>

## APS I

- Triaad: mukokutaanne kandidoos, primaarne hüpparätüreos ja Addisoni tõbi
- Esineb Soomes, Sardiinias ja Iraani juutidel
- Esmakordselt kirjeldatud 1946.a.
- Autosoom-retsessiivne pärilikkus – AIRE geeni defektid
- AIRE – autoimmuunsuse regulaator

## APS I: komponentide manifestatsioon



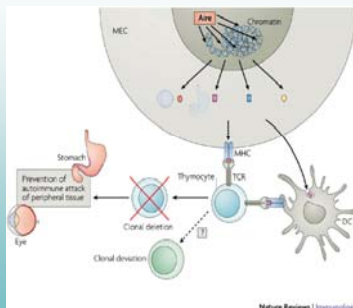
Williams Textbook of Endocrinology, 2007

## Mukokutaanne kandidoos



## AIRE geeni roll

- Perifeersete autoantigeenide ekspressiooni regulatsioon tuumuses
- Tulemuseks autoreaktiivsete rakkude klonaalne deletsioon



## AIRE *knockout* hiired

- Autoimmuunne
  - Gastriit
  - Ovariit
  - Pankreatiit

## Väga harva esinevad sündroomid

- IPEX – immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome – varane 1. tüüpi diabeet ja raske enteropaatia
- POEMS – plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes
- Wolframi sündroom e. DIDMOAD – diabetes insipidus, diabetes mellitus, progressive bilateral optic atrophy, sensorineural deafness

Williams Textbook of Endocrinology, 2007

