

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Morbus Addison und pluriglanduläre Syndrome

Hansen MP, Erlich M, Kahaly GJ

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (2), 5-11*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Morbus Addison und pluriglanduläre Syndrome

M. P. Hansen, M. Erlich, G. J. Kahaly

Kurzfassung: Unter Morbus Addison versteht man eine primäre Nebenniereninsuffizienz autoimmuner Genese, die mit einer Vielzahl zum Teil unspezifischer Symptome einhergeht und letztlich zu einer lebensbedrohlichen Addison-Krise führen kann. Schon im diagnostischen Rahmen lässt sich bei bis zu 50 % der Patienten mit Morbus Addison eine Manifestation einer zweiten endokrinen Erkrankung nachweisen. Die Ausprägung von mehr als einer autoimmunen Endokrinopathie bezeichnet man als pluriglanduläres Syndrom (PGS), das je nach Manifestationsalter, Erkrankungskomponenten und auch Erkrankungsprofil in einen juvenilen und einen adulten Typ gegliedert wird. Im vorliegenden Beitrag beschreiben wir den Morbus Addison als isolierte Endokrinopathie sowie im Rahmen eines pluri-

glandulären Syndroms und betrachten zudem die Auswertung eines repräsentativen Patientenkollektivs der Endokrinologischen Ambulanz der Universität Mainz sowie der Angehörigen ersten Grades.

Schlüsselwörter: Morbus Addison, pluriglanduläres Syndrom, juveniles und adultes PGS

Abstract: Addison's Disease and Polyglandular Syndromes. Addison's disease is defined as primary adrenal failure of autoimmune genesis, which is accompanied by a multitude of partially unspecific symptoms and which can lead to a life-threatening adrenal crisis. At first onset, approximately 50 % of patients with Addi-

son's disease present a second endocrine autoimmune disease. The development of more than one autoimmune endocrinopathy is defined as polyglandular syndrome (PGS), which is divided into juvenile and adult types according to the age of manifestation of the endocrine components as well as the characteristics of the disease. In this article, we describe Addison's disease as an isolated endocrinopathy as well as within the context of a polyglandular syndrome and analyse a representative collective of Addison patients of the Gutenberg University of Mainz and their first-grade relatives. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (2): 5–11.**

Key words: Addison's disease, polyglandular syndrome, juvenile and adult PGS

■ Morbus Addison

Definition

Eine primäre Insuffizienz der Nebennierenrinde ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Kortisolproduktion bei gleichzeitiger ACTH-Erhöhung, während bei einer sekundären Insuffizienz der Nebennierenrinde ACTH ursächlich vermindert ist. Als Thomas Addison 1855 dieses Phänomen erstmals beschrieb, fand er als Ursache für die primäre Form der Nebenniereninsuffizienz hauptsächlich eine Tuberkuloseinfektion. Heute hingegen lässt sich in bis zu 90 % der Fälle eine Autoimmunadrenitis als Ursache für den Funktionsverlust der Nebennierenrinde ausmachen [1]. Auch AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), maligne Erkrankungen sowie einige X-chromosomal vererbte Erkrankungen wie die Adrenoleukodystrophie (ALD-Gen) oder eine kongenitale adrenale Hypoplasie mit hypogonadotropem Hypogonadismus (DAX-1-Gen) bzw. das Triple-A-Syndrom (AAAS-Gen) können zur Ausbildung einer Nebenniereninsuffizienz führen. Nicht zuletzt stellen auch Defekte der Steroidbiosynthese mit der Ausbildung einer funktionellen Insuffizienz eine mögliche Ursache für das klinische Bild einer primären Nebenniereninsuffizienz dar. Heute versteht man unter dem Begriff des M. Addison *per definitionem* eine primäre Nebenniereninsuffizienz autoimmuner Genese, die zum Ausfall aller 3 Zonen der Nebennierenrinde führt [1–4].

Epidemiologie

Der Morbus Addison kann isoliert oder im Rahmen eines juvenilen pluriglandulären Syndroms (PGS Typ I) beziehungs-

weise eines adulten pluriglandulären Syndroms (PGS Typ II) auftreten. Die Addison-Prävalenz (ohne PGS Typ I) wird um die 137 pro Million bzw. 144 pro Million insgesamt angegeben [5]. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt je nach Kollektiv um die 4,4 pro Million bzw. 5–6 pro Million [5, 6].

Klinik

Ein klinisch seltenes, aber unter Umständen lebensgefährliches Bild ist die akute Nebenniereninsuffizienz bzw. Addison-Krise, der oftmals ein hämorrhagischer Insult beziehungsweise eine Thrombose, beispielsweise im Rahmen einer Sepsis oder eines systemischen Lupus erythematodes, zugrunde liegt [1, 7]. Dabei entwickeln Patienten in kürzester Zeit einen kardiovaskulären Schock mit supraventrikulärer Tachykardie. Entsteht die Nebenniereninsuffizienz beispielsweise mit einer autoimmunen Genese langsamer, äußert sie sich zumeist durch eine Vielzahl verschiedener, zum Teil unspezifischer Symptome, sodass in bis zu 50 % der Fälle die korrekte Diagnose nach über einem Jahr nicht gestellt wird und > 60 % der Patienten 3–5 Arztkontakte bis zur Diagnosefindung haben. Entsprechend lange leiden die Patienten unter einer Vielzahl an Beschwerden, bis eine suffiziente Therapie begonnen wird [7].

Besonders häufige Symptome und klinische Zeichen eines M. Addison sind dabei Ermüdungserscheinungen (95 %), Hyperpigmentation (74 %), Gewichtsabnahme (73 %), Hypotonie bzw. Elektrolytveränderungen (68 %), Appetitlosigkeit (67 %), Salzhunger (64 %), Übelkeit (62 %), posturaler Schwindel (56 %), Muskelschmerz (40 %), Diarrhö (23 %), Anämie (13 %), Obstipation (10 %) und Vitiligo (8,5 %) [5, 8].

Diagnostik

Durch den wiederholten Nachweis einer morgendlichen basalen Serum-Kortisolkonzentration < 80 nmol/l (3 µg/dl) lässt sich zwar die Diagnose einer insuffizienten Nebennierenrinde stellen, oft benötigt man aber bei nicht so eindeutigen Befunden eine weitere Abklärung, was mit einem Zeitverlust bis

Eingelangt am 11. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 14. März 2013; Pre-Publishing Online am 4. April 2013

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. George J. Kahaly, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität, D-55131 Mainz, Langenbeckstraße 1; E-Mail: Kahaly@ukmainz.de

zum Therapiebeginn einhergeht. Daher dient der ACTH-Kurztest als diagnostischer Goldstandard: Nach Gabe von 250 µg ACTH 1-24 wird das Serum-Kortisol nach 30 bzw. 60 Minuten bestimmt; ein Wert < 18 mcg/dl spricht für eine Nebenniereninsuffizienz. Ein großer Vorteil dieses Tests ist, dass er nahrungs- und tageszeitunabhängig ist. Bei pathologischem Ergebnis dient eine basale Serum-ACTH-Bestimmung der Abklärung einer primären oder sekundären Insuffizienz. Zudem sind die Konzentrationen des Dehydroepiandrosterons (DHEA) beziehungsweise des Dehydroepiandrosteronsulfats (DHEAS) erniedrigt, da es zu einem Ausfall aller 3 Zonen der Nebennierenrinde kommt, während die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bzw. Plasma-Renin-Konzentration (PRK) gegenregulatorisch erhöht ist [2, 7].

Serologie und Genetik

In Gegenwart von klinischen Zeichen eines M. Addison wird zumeist der Nachweis der 21-Hydroxylase-Antikörper (AK) als hinreichendes Diagnosekriterium angesehen, obwohl dieser andere Ursachen nicht ausschließt [9]. Die 21-Hydroxylase, ein Enzym der Cytochrom-P450-Familie, wurde als dominierendes Antigen beim isolierten M. Addison, aber auch bei der primären Nebenniereninsuffizienz im Rahmen eines pluriglandulären Syndroms identifiziert [10]. Obwohl die 21-Hydroxylase-Autoantikörper unter Umständen schon Jahre vor der Erkrankungsmanifestation auftreten, scheinen sie weniger als prognostischer Marker für einen beginnenden M. Addison zu dienen als der Nachweis einer leichten basalen ACTH-Erhöhung [11]. Es wurde aber gezeigt, dass vor allem Kinder mit Autoantikörpern ein hohes Risiko für die Entwicklung einer primären Nebenniereninsuffizienz haben: Sie haben ein jährliches Risiko von 30–40 %, während es bei Erwachsenen mit nur etwa 5 % angegeben wird [4]. Ein besonders hohes Risiko scheinen dabei Träger des heterozygoten Genotyps DR3-DQ2/DRB1*0404-DQ8 mit einer Odds Ratio (OR) von 32 gegenüber dem Durchschnitt zu haben [5]. Viele, vor allem weibliche Patienten entwickeln zudem „Side-chain-cleavage“- (SCC-) Enzym-Autoantikörper, welche das Risiko einer Ovarialinsuffizienz erhöhen [5]. Interessanterweise entsteht eine primäre Ovarialinsuffizienz bei Patienten mit M. Addison in aller Regel mit Nachweis von Autoantikörpern gegen Nebennierenrindenzellen bzw. SCC-Autoantikörpern, während ohne das Vorhandensein eines M. Addison lediglich in 1–10 % der Fälle Antikörper bei primärer Ovarialinsuffizienz nachweisbar sind [12].

Immunpathologisch geht man beim Morbus Addison, d. h. der primären Nebenniereninsuffizienz autoimmuner Genese, von strukturellen Veränderungen des trimolekularen Komplexes, bestehend aus Antigenpeptid, HLA- und T-Zell-Rezeptor, aus, die mit einer erniedrigten Stabilität und damit einer gestörten T-Zell-Selektion im Thymus einhergehen. Histopathologisch liegt ein diffuses inflammatorisches Monozyteninfiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen vor [10].

Therapie

Der M. Addison erfordert eine lebenslange Steroidhormon-Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden. Die Kortison-Therapieanpassung muss dabei individuell erfolgen, da die Dosis unter anderem von der Sensibilität der

Glukokortikoidrezeptoren, der Menge an kortisolbindenden Globulinen (CBG), der Aktivität von kortisolabbauenden Enzymen (allen voran Cytochrom P3A4) und den eben diese Enzyme beeinflussenden Medikamenten abhängt. Letztlich empfiehlt sich eine Patientenschulung zur individuellen Dosisanpassung, die den subjektiven Stresslevel berücksichtigt. Dabei muss man beachten, dass das generell seltener genutzte Prednisolon eine 5–6-fach stärkere Wirkung als das Hydrokortison, jedoch keine mineralokortikoide Wirkung hat [7]. Dabei haben Untersuchungen kürzlich gezeigt, dass hinsichtlich des subjektiven Gesundheitszustandes sowohl Prednisolon als auch Hydrokortison ähnlich schlecht abzuscheiden scheinen und daher weiterhin nach effektiveren Therapieoptionen gesucht werden muss [13]. Untersuchungen der Arbeitsunfähigkeit von Patienten mit M. Addison wiesen zudem eine hohe Beeinträchtigung (30 %) verglichen mit der Normalbevölkerung (11 %) nach. Dabei sind besonders Patienten mit einem M. Addison im Rahmen einer pluriglandulären Autoimmunität stark betroffen [5]. Untersuchungen zeigten, dass der M. Addison bei < 40-jährigen Patienten mit einer erhöhten Mortalität [3, 14] einhergeht und männliche Patienten ein 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Allerdings haben nicht alle Studien eine kürzere Lebenserwartung nachgewiesen [5]. Der M. Addison bedingt in jedem Fall eine gute Patientenschulung und regelmäßige Kontrolluntersuchungen, um Komplikationen und längerfristige Beeinträchtigungen zu vermeiden.

■ Morbus Addison im Rahmen pluriglandulärer Syndrome

Definition

Der M. Addison tritt nicht nur isoliert auf, sondern kann beispielsweise auch im Rahmen eines sehr seltenen IPEX („X-linked adrenoleukodystrophy“) auftreten und dabei mit einer neurologischen Beeinträchtigung einhergehen. Weitaus häufiger aber manifestiert er sich im Rahmen eines so genannten pluriglandulären Syndroms (PGS) autoimmuner Genese [1, 15]. Von einem PGS spricht man, wenn mindestens 2 autoimmune Endokrinopathien in einem Individuum auftreten. In > 50 % der Fälle findet sich der M. Addison als Erkrankungskomponente eines solchen Syndroms. Zudem lassen sich bei bis zu 50 % der Patienten mit isoliertem M.-Addison-Antikörper eine oder sogar eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen nachweisen, sodass die Grenze zwischen isoliertem M. Addison und PGS unvollständiger Ausprägung oft nicht eindeutig gezogen werden kann [3–5, 14, 16].

Je nach Manifestationsalter, Erkrankungskomponente und Ätiologie unterscheidet man eine juvenile Form des PGS von einer adulten Form. Bei Patienten mit dem juvenilen PGS (auch PGS Typ I genannt) lassen sich Mutationen im Autoimmun-Regulator-Gen (AIRE-Gen) nachweisen. Es manifestieren sich schon in der Kindheit verschiedene Autoimmunerkrankungen, die zumeist in einer charakteristischen Reihenfolge auftreten: Schon vor dem 5. Lebensjahr erkranken die Kinder an einer durch *Candida albicans* verursachten, chronischen mukokutanen Candidiasis, die bis zu 5 % der Körperoberfläche betrifft. Auf diese folgt zumeist noch vor dem 10. Lebensjahr ein Hypoparathyroidismus als erste endokrine

Manifestation des pluriglandulären Syndroms, welche klinisch in bis zu 75 % der Fälle durch eine hypokalzämische Tetanie auffällt. Im Verlauf der folgenden 5 Jahre entwickeln die jungen Patienten schließlich eine primäre Nebenniereninsuffizienz und somit das Vollbild des PGS I. Allerdings gilt es zu beachten, dass nicht immer alle 3 Haupterkrankungskomponenten zugleich vorzufinden sind und es unvollständige Verlaufsformen gibt. Das Syndrom wird zudem in einer Vielzahl der Fälle von nichtendokrinen Autoimmunerkrankungen begleitet. So wurde beim juvenilen PGS ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen, da insbesondere Begleiterkrankungen wie eine Malabsorptionsstörung oder eine nekrotisierende Autoimmunhepatitis sowie auch ein erhöhtes Krebsrisiko aufgrund der chronisch mukokutanen Candidiasis keine Seltenheit darstellen [8, 14–16].

Das adulte PGS gliedert man weiterhin je nach Erkrankungskombinationen in die Typen II–IV. *Per definitionem* wird jeder Patient mit einem M. Addison im Rahmen einer polyendokrinen Autoimmunerkrankung dem PGS Typ II zugeordnet, wobei besonders häufig Kombinationen wie z. B. beim Schmidt-Syndrom (M. Addison und Hashimoto-Thyroiditis) und dem Carpenter-Syndrom (M. Addison und Diabetes mellitus Typ 1) ätiologische Gemeinsamkeiten vermuten lassen [17]. Sehr häufig finden sich auch nichtendokrine Erkrankungen autoimmuner Genese bei Patienten mit isolierten M. Addison bzw. Patienten des PGS I/II [18, 19].

Epidemiologie

Während das adulte PGS mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 1:20.000 zwar häufiger als das PGS I (< 1:100.000) auftritt, findet sich jedoch nur beim adulten PGS Typ II ein M. Addison, wodurch sich die Prävalenz der primären Nebenniereninsuffizienz daher mit etwa 1:100.000 in beiden PGS-Formen kaum unterscheidet. Frauen sind bei einem Männer-Frauen-Verhältnis beim juvenilen PGS von 3:4 und beim

adulten PGS mit 1:3 in beiden Fällen häufiger betroffen [18, 20].

Der M. Addison hat im adulten PGS einen Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 60 Jahren mit einem Maximum in der 3./4. Dekade. Mehr als 50 % der Patienten stellen sich zunächst mit einem Diabetes mellitus Typ 1 vor, der sich meist schon früh manifestiert, und entwickeln dann im weiteren Verlauf ein PGS II [16, 21, 22]. Die letztlich häufigste Kombination mit 47 % innerhalb des PGS II ist der M. Addison mit einer Autoimmunthyreopathie (M. Basedow oder Hashimoto-Thyroiditis), die sich ohne signifikante Präferenz sowohl vor als auch nach der Insuffizienz der Nebennierenrinde manifestieren kann [5, 22]. Dabei unterscheidet sich das Risiko der Entwicklung einer weiteren Drüsenerkrankung je nach der vorherigen autoimmunen Drüsenerkrankung: Weibliche Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für die Ausprägung eines M. Addison bei bestehendem M. Basedow (OR = 14,39) bzw. bestehender Hashimoto-Thyroiditis (OR = 130,11) auf. Bei männlichen Hashimoto-Thyroiditis-Patienten ist dieses Risiko sogar noch größer (OR = 326,8) [23]. Das weist noch einmal auf die Notwendigkeit eines Screenings bei Risikopatienten hin, um frühzeitige Interventionen zu ermöglichen. Wie beim isolierten M. Addison haben Patienten mit Autoimmunadrenitis im Rahmen einer pluriglandulären Autoimmunität eine starke, subjektive gesundheitliche Beeinträchtigung, die nicht selten durch eine Vielzahl von Begleiterkrankungen noch verstärkt sein kann [24]. Einen Überblick über die autoimmune Nebenniereninsuffizienz im Rahmen des juvenilen bzw. adulten PGS bietet Tabelle 1.

Genetik

Die Entstehung des adulten pluriglandulären Syndroms ist noch nicht geklärt, doch wurde bereits eine Vielzahl von Suszeptibilitätsgenen gefunden, die im Rahmen einer multifaktoriellen Genese mitverantwortlich für die Erkrankung zu

Tabelle 1: Demographische, genetische und klinische Daten des Morbus Addison als isolierte Erkrankung und im Rahmen des PGS I/II. Nach [1, 8, 10, 15, 16, 20, 25, 26].

	M. Addison im PGS I	M. Addison isoliert und im PGS II
Prävalenz	1:100.000	14:100.000
Inzidenz	< 1:100.000	1:100.000
Geschlechterverhältnis (m:f)	3:4	1:3
Erkrankungsalter	5–15 Jahre	3.–4. Lebensdekade
Ätiologie	Monogenetisch	Multifaktoriell
HLA-Haplotypen	Keine HLA-Beteiligung (AIRE-Gen)	DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 DRB1*0404-DQA1*0301-DQB1-0302
Vererbung	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz
Familiäre Beteiligung	Nur Geschwister	Mehrere Generationen
Endokrine Beteiligungen	Hypoparathyroidismus (80–85 %) M. Addison (60–70 %) Diabetes mellitus Typ 1 (< 20 %) Hypogonadismus (12 %) Autoimmunthyreopathien (10 %)	Autoimmunthyreopathien (70–75 %) Diabetes mellitus Typ 1 (50–60 %) M. Addison (40 %) Hypogonadismus (3 %) Hypoparathyroidismus (3 %) Hypopituitarismus (0–2 %)
Nichtendokrine Autoimmunerkrankungen	Malabsorptionssyndrome Autoimmunhepatitis Chronische Autoimmungastritis, Alopezie, Vitiligo, Zahn-/Nagelveränderungen, Keratokonjunktivitis	Chronische Autoimmungastritis, perniziöse Anämie, Neurodermitis, Psoriasis, Zöliakie, Vitiligo, Alopezie, Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Autoimmunhepatitis

sein scheinen. Tabelle 2 gibt einen kurzen Überblick über die beschriebenen Gene und deren physiologische Funktion. Neben den aufgelisteten Suszeptibilitätsgenen werden noch weitere Mutationen, wie zum Beispiel im Vitamin-D-Rezeptorgen, diskutiert, welche ein Risiko für die Entstehung eines M. Addison bzw. PGS darstellen könnten [30].

Tabelle 2: Suszeptibilitätsgene des Morbus Addison. Nach [9, 10, 25, 27–29].

Suszeptibilitätsgene	Funktion
AIRE (PGS I)	Immunregulatorgen
HLA II (v. a. DR4.4/DQ8; DR3/DQ2; DR3-B8)	Antigenpräsentation
MHC class I chain-related A (MIC-A)	Mediator und Ligand von NK-Zellen und CT-Lymphozyten
CTLA	Regulatorgen für Immunselektion
CIITA	Regulatorgen der MHC-II-Molekülexpression
PTPN22	Regulatorgen der T-Zell-Rezeptorvermittelten Immunantwort
PDL1	Inhibitorischer Ligand von aktivierten T-Zellen
NALP1	Relevant für interleukinvermittelte inflammatorische Reaktionen

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien

Autoimmunendokrinopathie	Diagnostische Kriterien
Morbus Addison	Klinische Nebenniereninsuffizienz, positive NNR-AK, pathologischer ACTH-Test
Morbus Basedow	Hyperthyreose und endokrine Orbitopathie oder positive TRAK
Hashimoto-Thyroiditis	Echoarme, hypo-/euthyreote Schilddrüse mit vermehrter Durchblutung und positive TPO-AK
Diabetes mellitus Typ 1	Insulinpflichtigkeit bei fehlender Restsekretion der Beta-Zellen des Pankreas bzw. mindestens 2 Insulin-AK: Bei Kindern meist GAD + ICA, bei Erwachsenen meist GAD + IA2/Insulin-AK

Tabelle 4: Autoantikörper der glandulären und nichtglandulären Komponenten des PGS.

Antikörper	Erkrankung
NNR-AK (Nebennierenrinden-Antikörper)	Morbus Addison
Tg-AK (Thyreoglobulin-Antikörper) TPO (Thyreoperoxidase-Antikörper) TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper)	Autoimmunthyreopathie (Hashimoto-Thyroiditis oder Morbus Basedow)
GAD-AK (Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörper) IA-2-AK (Tyrosin-Phosphatase-IA-2-Autoantikörper) Insulin-Antikörper ICA (Pankreasinseln-Antikörper)	Diabetes mellitus Typ 1
Parietalzellen-Antikörper	Autoimmungastritis Typ A
IF-AK (Intrinsic-Factor-Antikörper)	Perniziöse Anämie
Anti-Gliadin-IgA (Antigliadin-Antikörper Typ IgA) Anti-Gliadin-IgG (Antigliadin-Antikörper Typ IgG) TG-IgA (Transglutaminase-Antikörper Typ IgA) TG-IgG (Transglutaminase-Antikörper Typ IgG)	Zöliakie
ANA (Antinukleäre Antikörper)	Unspezifisch

■ Untersuchung am eigenen Kollektiv

In der vorliegenden Beobachtung wurden die Daten eines repräsentativen Kollektivs der Patienten mit M. Addison ausgewertet, der isoliert als monoglanduläre Erkrankung oder im Rahmen eines PGS Typ II vorlag, sowie auch deren Angehörige ersten Grades. Die Patienten stellten sich in der Ambulanz der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz vor. Tabelle 3 zeigt die Kriterien zur Diagnosestellung verschiedener endokriner Autoimmunerkrankungen.

Sowohl Patienten als auch Angehörige wurden ausführlich aufgeklärt, bevor eine standardisierte Erfassung von Patientendaten mit klinischer wie auch laborchemischer Untersuchung durchgeführt wurde.

Bei der Auswertung der Daten wurden Epidemiologie, Manifestationsformen, Serologie wie auch Ausprägungen von Autoimmunerkrankungen bei Verwandten unter Berücksichtigung von klinischen und immunologischen Daten berücksichtigt. So wurden bei Blutkontrollen klinisch-chemische und hämatologische Laborparameter gemessen: Neben den Elektrolyten und einem Blutbild wurden Parameter bezüglich Metabolismus und Knochenstatus gemessen und zudem nach Antikörpern verschiedener Autoimmunerkrankungen gesucht (Tab. 4). Sofern dies medizinisch indiziert war, wurde eine Knochendichtemessung bzw. auch ein ACTH-Test von uns durchgeführt.

Patienten

33 Patienten mit M. Addison wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. Mit 16 männlichen und 17 weiblichen Patienten war unser Kollektiv relativ ausgewogen. Insgesamt trat in 5 Fällen der M. Addison isoliert und in 17 Fällen in Kombination mit anderen Autoimmunendokrinopathien als PGS II auf.

Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der endokrinen Erkrankungen: Es zeigt sich, dass der M. Addison in 76 % der Fälle mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung einhergeht. Mit 6 % spielt der M. Basedow eine untergeordnete Rolle, während in 70 % der Fälle eine Hashimoto-Thyroiditis in Kombination mit einem M. Addison auftritt. Dabei finden sich in 27 % weitere Autoimmunerkrankungen, insbesondere ein primärer Hypogonadismus, der sich bei fast 1/3 der Patienten manifestierte. Diese Ergebnisse decken sich mit denen vieler Studien und weisen neben einem möglichen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Autoimmunthyreopathie und einer primären Nebenniereninsuffizienz zudem ebenfalls auf das erhöhte Risiko der Entwicklung eines Hypogonadismus bei Patienten mit M. Addison hin.

In der Betrachtung des Patientenalters bei Beginn der einzelnen Erkrankungskomponenten erkennt man vor allem, dass sich der Diabetes mellitus Typ 1 im

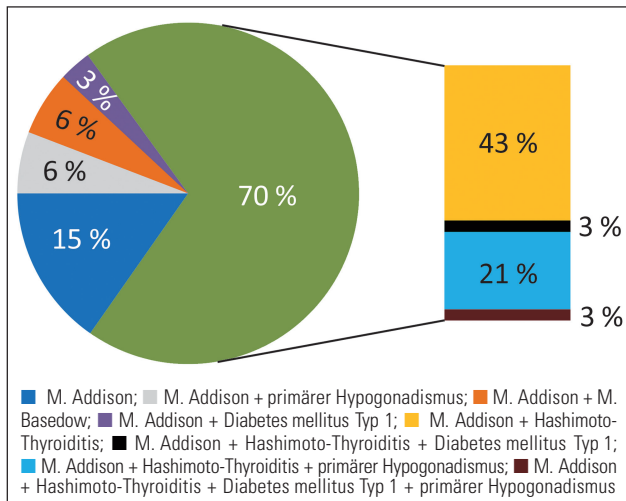


Abbildung 1: Mainzer Addison-Kollektiv: Endokrine Komponente als isolierter M. Addison bzw. im Rahmen eines PGS II.

Schnitt 19 Jahre vor dem M. Addison manifestiert. Die Hashimoto-Thyroiditis und der primäre Hypogonadismus hingegen weisen ein ähnliches durchschnittliches Manifestationsalter wie der M. Addison auf.

Bei der Betrachtung des Manifestationsalters der Patienten mit M. Addison und der häufigsten Zweiterkrankung (Hashimoto-Thyroiditis) zeigte sich, dass das Zeitintervall bis zur Manifestation der zweiten endokrinen Erkrankung länger ist, wenn sich zuerst die autoimmune Thyreopathie manifestiert (> 6,5 Jahre) und nicht die primäre Nebenniereninsuffizienz (< 3 Jahre).

In Abbildung 2 ist die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Autoimmunerkrankungen des Patientenkollektivs dargestellt. Es wurde dabei zwischen glandulären und nichtglandulären Autoimmunerkrankungen unterschieden, wobei sich zeigte, dass die chronische Autoimmungastritis (CAG) vor der Vitiligo und der rheumatoiden Arthritis die häufigste Begleiterkrankung darstellt.

Auch in der laborchemischen Blutuntersuchung mit der prozentualen Antikörperverteilung (Abb. 3; Erläuterungen zu Antikörpern s. Tabelle 4) zeigt sich die Dominanz der Hashimoto-Thyroiditis als Erkrankungskomponente des M. Addison im Rahmen einer pluriglandulären Autoimmunität: Bei

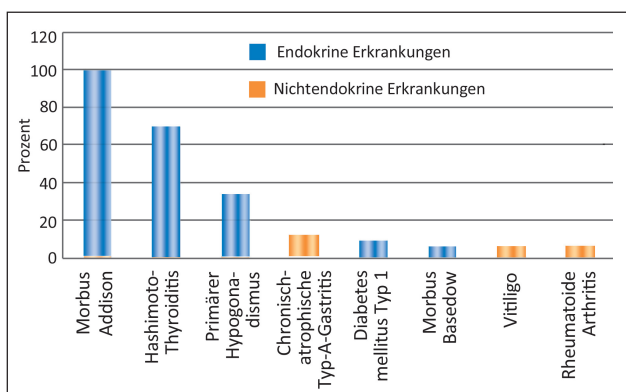


Abbildung 2: Erkrankungsprofil der Patienten

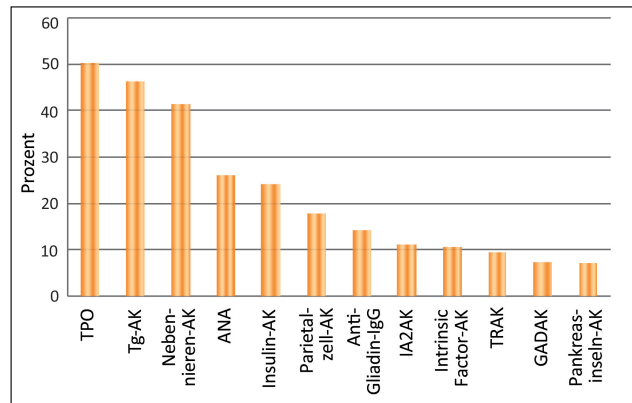


Abbildung 3: Antikörperprofil der Patienten

der Hälfte aller Patienten konnten Autoantikörper gegen die Tyrosin-Peroxidase nachgewiesen werden, fast ebenso viele hatten auch Thyreoglobulin-Autoantikörper. Das Screening auf TSH-Rezeptor-Autoantikörper war hingegen nur in knapp 10 % der Fälle positiv. Wie bereits beschrieben war eine CAG bei 12 % der Patienten bekannt, während wir Parietalzell-Autoantikörper bei 18 % der Patienten nachweisen konnten. Im Verlauf wird die Prävalenz der CAG daher vermutlich ansteigen.

Angehörige

Insgesamt stellten sich 72 Angehörige in unserer ambulanten Sprechstunde vor, von denen 33 männlich und 39 weiblich waren. Bislang ist bei niemandem ein pluriglanduläres Syndrom diagnostiziert worden. Im Rahmen der klinischen und serologischen Untersuchungen fanden sich aber bei insgesamt 21 % Autoimmunerkrankungen: So manifestierte sich bei 14 % der Angehörigen der Patienten mit M. Addison eine Hashimoto-Thyroiditis, die auch hier eine bemerkenswerte Dominanz in der Erkrankungsverteilung darstellt (Abb. 4). Bei diesen Angehörigen von an M. Addison erkrankten Patienten, die selbst an einer Hashimoto-Thyroiditis leiden, findet sich ein Geschlechterverhältnis (männlich zu weiblich) von 1:3 und weist damit auf ein höheres Erkrankungsrisiko der weiblichen Verwandten ersten Grades hin.

Als häufigste nichtglanduläre Erkrankung ließ sich die Neurodermitis finden. Bei keinem der Angehörigen ersten Grades von M.-Addison-Patienten fand sich bislang eine Insuffizienz der Nebennierenrinde.

Betrachtet man die Antikörperverteilung dieses Kollektivs (Abb. 5), so lassen sich lediglich bei knapp 2 % Autoantikörper gegen die Nebennierenrinde nachweisen. Auch hier sind hingegen Autoantikörper gegen das Thyreoglobulin und die Tyrosin-Peroxidase weitaus häufiger vorzufinden. Generell lässt sich eine hohe Konkordanz in der Autoantikörperverteilung bei Patienten mit M. Addison und deren Angehörigen ersten Grades feststellen, was nochmals eine genetische Prädisposition für die Entwicklung von bestimmten Autoantikörpern und damit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen bei so genannten Risikopatienten nahelegt.

Diskussion

Unsere Beobachtungen bei insgesamt 105 Patienten und Angehörigen des Mainzer Kollektivs bestätigen literaturkon-

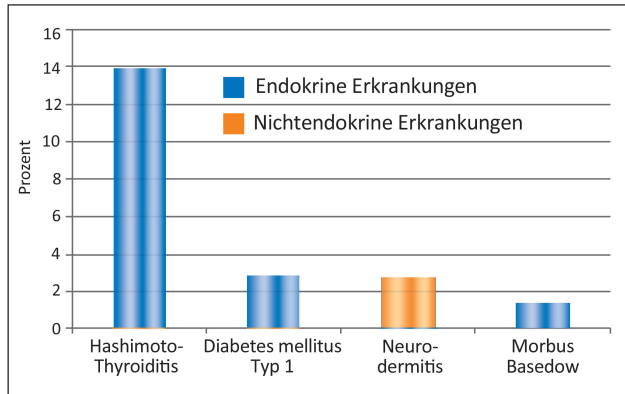


Abbildung 4: Erkrankungsprofil der Angehörigen

form, dass sich der Diabetes mellitus Typ 1 früh manifestiert, was dem behandelnden Arzt bei Beachtung eines möglichen Vorliegens eines pluriglandulären Syndroms mit bislang unvollständiger Ausprägung Zeit gibt, ein frühzeitiges Screening auf M. Addison durchzuführen, was wiederum hilft, eine drohende Insuffizienz der Nebennierenrinde rechtzeitig zu erkennen und den Patienten vor Komplikationen wie einer lebensbedrohlichen Addison-Krise zu bewahren. Da die Autoimmunadrenitis sehr häufig mit einer Autoimmunthyreopathie (v. a. Hashimoto-Thyroiditis) einhergeht, sollte ein Screening auf Schilddrüsenerkrankungen routinemäßig bei allen Patienten mit manifestem M. Addison durchgeführt werden und auch bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen Beachtung finden. Gleiches gilt für nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen wie die Vitiligo oder die chronische Autoimmungastritis, die eine nicht unerhebliche zusätzliche Belastung für die Patienten darstellen. Da sich in vorherigen Studien [5, 22] sowie in unserem Kollektiv ein hypergonadotroper Hypogonadismus bzw. eine Hashimoto-Thyroiditis sowohl nach als auch vor dem M. Addison manifestierte und das durchschnittliche Manifestationsalter zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr liegt, sollte in der Praxis auch bei älteren Patienten an ein pluriglanduläres Syndrom gedacht werden. So weisen unsere Ergebnisse nochmals darauf hin, dass der behandelnde Arzt schon bei der Diagnose eines M. Addison an die Möglichkeit einer sich entwickelnden Ovarialinsuffizienz denken und Frauen mit Kinderwunsch diesbezüglich beraten sollte.

Da > 1/2 der Angehörigen an Autoimmunerkrankungen leiden, sollte stets ein Screening aller Risikopatienten durchgeführt werden, wobei auch hier der Untersuchung der Schilddrüse besondere Beachtung zukommt. Aufgrund der erhöhten Titer spezifischer Autoantikörper von Angehörigen mit bereits diagnostizierter monoglandulärer Autoimmunität sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Früherkennung beispielsweise eines sich entwickelnden Diabetes mellitus Typ 1 ratsam.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

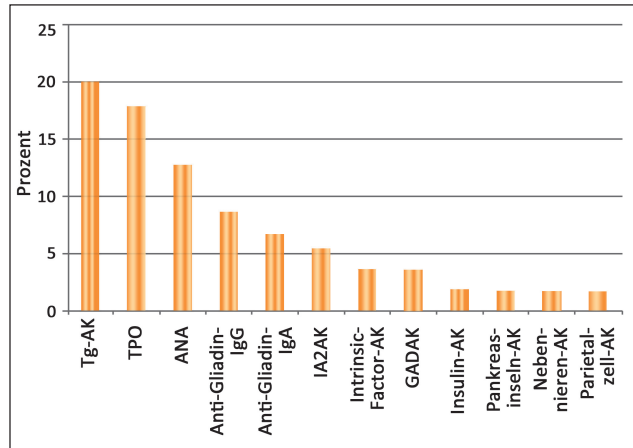


Abbildung 5: Antikörperprofil der Angehörigen

Relevanz für die Praxis

Anhand eines repräsentativen Kollektivs von > 100 Patienten und Angehörigen ersten Grades mit Morbus Addison wurde erkennbar, dass eine lebenslange Betreuung solcher Patienten unabdingbar ist. Dazu gehört auch ein serologisches, gegebenenfalls auch funktionelles Screening aller Angehörigen ersten Grades, um eine häufige familiäre Beteiligung zu entdecken und entsprechend zu behandeln. Das Management der Patienten mit M. Addison bzw. PGS sowie ihrer Angehörigen sollte optimalerweise in Zentren mit besonderer Erfahrung auf diesem Gebiet erfolgen.

Literatur:

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.
2. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 306–16.
3. Erichsen MM, Lovås K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 233–7.
4. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327–64.
5. Erichsen MM, Lovås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4882–90.
6. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 757–61.
7. Quinkler M. Morbus Addison. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012; 107: 454–9.
8. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265: 514–29.
9. Ide M, Dittmar M, Wurm M, et al. Polymorphisms of MICA microsatellites in thyroidal autoimmunity. *Med Klin (Munich)* 2007; 15: 11–5.
10. Bratland E, Husebye ES. Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 336: 180–90.
11. Baker PR, Nanduri P, Gottlieb PA, et al. Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol and 21-hydroxylase autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 617–24.
12. Pra CD, Chen S, Furmaniak J, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 145: 565–70.
13. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 811–7.
14. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 697–704.
15. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglanduläre Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 319–30.
16. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983–92.
17. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, et al. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9 (Suppl 1): 113–23.
18. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980; 9: 154–62.

19. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, et al. [Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation]. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 1476–81.
20. Maurer A, Schwarting A, Kahaly GJ. [Polyglandular autoimmune syndromes]. Z Rheumatol 2011; 70: 752–4, 756–9.
21. Lechuga-Gomez EE, Meyerson J, Bigazzi PE, et al. Polyglandular autoimmune syndrome type II. CMAJ 1988; 138: 632–4.
22. Tripathy D, Eriksson KF, Orho-Melander M, et al. Parallel manifestation of insulin resistance and beta cell decompensation is compatible with a common defect in type 2 diabetes. Diabetologia 2004; 47: 782–93.
23. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. Am J Med 2010; 123: 183.e1–183.e9.
24. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3912–22.
25. Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. Presse Med 2012; 41: e663–e670.
26. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol 2009; 161: 11–20.
27. Weinstock C, Matheis N, Barkia S, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 shows the same HLA class II pattern as type 1 diabetes. Tissue Antigens 2011; 77: 317–24.
28. Dultz G, Dittmar M, Kahaly G. Genetik der Schilddrüsenautoimmunität – Update und klinische Relevanz. Medizinische Klinik 2009; 104: 210–9.
29. Dittmar M, Ide M, Wurm M, et al. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03. Eur J Endocrinol 2008; 159: 55–60.
30. Pani MA, Seissler J, Usadel KH, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with Addison's disease. Eur J Endocrinol 2002; 147: 635–40.

Cand. med. Martin Peter Hansen

Geboren 1988. Seit 2008 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz nach Abschluss des ersten Staatsexamens in Freiburg. Seit 2010 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft in der endokrinologischen Ambulanz bzw. im Forschungslabor der Universitätsmedizin Mainz.



Prof. Dr. George J. Kahaly

1979 Approbation/Promotion, Katholische Universität Löwen, Belgien. Seit 1986 Leiter eines molekular- und zellbiologischen Forschungslabors mit Schwerpunkt endokrine Autoimmunität, Immungenetik, Entwicklung von Antikörper-Assays. 1986 Facharzt für Innere Medizin, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, 1988 Zusatzbezeichnung Endokrinologe, 1989 Venia legendi für Innere Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 1996 Bezeichnung Diabetologe DDG.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung