

Auto-immuunziekten van endocriene organen

M.R. BATSTRA¹ en H.A. DREXHAGE²

Endocriene auto-immuunziekten hebben een multifactoriële etiologie. Ze hebben een polygene oorsprong die interfereert met een of meer omgevingsfactoren. De ziekten worden gekenmerkt door een specifieke immunrespons tegen endocriene organen. Immunologisch manifesteert dit zich onder meer door de aanwezigheid van autoantistoffen bij vrijwel alle endocriene auto-immuunziekten. Auto-immuunschildklierziekten worden gekenmerkt door antistoffen tegen thyroïdperoxidase, thyroglobuline of TSH-receptoren. Bij type-1-diabetes-mellitus komen antistoffen tegen eilandjes van Langerhans, glutamaat-decarboxylase (GAD) en insulino-antigeen 2 (IA2) voor. Het polyglandulair syndroom wordt gekenmerkt door een complex aan endocriene aandoeningen. Hierbij zijn, naast de twee bovengenoemde, de ziekte van Addison, prematuur ovarieel falen en pernicioze anemie de belangrijkste manifestaties. De antistoffen die hierbij voorkomen zijn gericht tegen respectievelijk bijnierschors, steroïdogene enzymen en pariëtale cellen en intrinsic factor. De meeste endocriene auto-immuunziekten worden veroorzaakt door een cellulaire auto-immunrespons. Alleen bij M. Graves en bij pernicioze anemie is er een rechtstreekse rol voor de autoantistoffen aangetoond. Ondanks hun beperkte rol bij de pathogenese vormen autoantistoffen een handig hulpmiddel bij de differentiaaldiagnostiek van genoemde aandoeningen.

Trefwoorden: auto-immune thyroiditis, diabetes mellitus type 1, auto-immuun polyglandulair syndroom, ziekte van Addison, pernicioze anemie, prematuur ovarieel falen, autoantistoffen.

Auto-immuunziekten kunnen worden onderverdeeld in orgaanspecifiek en systemisch. Systemische auto-immuunziekten worden gekarakteriseerd door een immunrespons tegen in het lichaam alom vertegenwoordigde zelfantigenen, zoals bijvoorbeeld kernonderdelen bij SLE (systemische lupus erythematoses). Het gevolg is een auto-immunreactie tegen meerdere

Reinier de Graaf Gasthuis Delft, Afdeling medische laboratoria, laboratorium medische immunologie¹ en Erasmus MC Rotterdam, Afdeling immunologie²

Correspondentie: dr. M.R. Batstra, Reinier de Graaf Gasthuis, Afdeling medische laboratoria, Postbus 5011, 2600 GA Delft. E-mail: Batstra@rdgg.nl

weefsels. Bij orgaanspecifieke auto-immuunziekten daarentegen, is de immunreactie gericht tegen één specifiek orgaan. In principe kan dit ieder orgaan betreffen, maar er bestaat een voorkeur voor endocriene organen. Voorbeelden van bekende endocriene auto-immuunziekten zijn Hashimoto's thyroïditis, de ziekte van Graves, diabetes type 1 en de ziekte van Addison. Deze aandoeningen maken meer dan 50% van de endocriene auto-immuunziekten uit. Vaak komen verschillende van deze aandoeningen samen voor bij één patiënt, zoals bij auto-immuun polyglandulair syndroom (APGS).

Het concept auto-immuunziekte werd ontwikkeld in de vijftiger jaren van de vorige eeuw. Analoog aan de postulaten van Koch werden in deze tijd de Witebsky-postulaten opgesteld voor auto-immuunziekten. De kennis over auto-immuniteit heeft zich sindsdien snel ontwikkeld. Dit resulteerde in 1993 in de gereviseerde Witebsky-postulaten voor auto-immuunziekten (tabel 1).

Inmiddels bestaat er een lijst van ziekten die min of meer aan deze postulaten voldoen en waarvan algemeen wordt aangenomen dat ze een auto-immune pathogenese hebben. De meest voorkomende auto-immuunziekten van de endocriene organen worden opgesomd in tabel 2. Bijna alle orgaanspecifieke

Tabel 1. Gereviseerde Witebsky's postulaten voor auto-immuunziekten (vrij naar Noel en Bona (1))

Direct bewijs

- Transfer van ziekte door middel van autoantistoffen van mens naar mens of mens naar proefdier
- Pathogeniciteit in vitro van autoantistoffen op cellen of weefsels die het betreffende antigeen dragen

Indirect bewijs

- Reproduceren van auto-immuunziekten in proefdiermodellen door immunisatie met het uitlokkend antigeen
- Isolatie van autoantistoffen uit proefdiermodellen voor auto-immuunziekten
- Isolatie van autoreactieve T-cellen uit proefdiermodellen voor auto-immuunziekten
- Transfer van ziekte door middel van autoreactieve T-cellen van mens naar proefdier

Suggestieve aanwijzingen

- Associatie met andere auto-immuunziekten
- Lymfocyttaire infiltraten in de doelwitorganen
- Statistische associatie met bepaalde HLA-typen, of afwijkende HLA-expressie in het doelwitorgaan
- Gunstige respons op immunosuppressieve therapie

auto-immuunziekten worden gekenmerkt door de aanwezigheid van weefsel-specifieke auto-antistoffen. Deze antistoffen zijn een belangrijk diagnostisch hulpmiddel, maar bij het ontstaan van endocriene auto-immuunziekten staat een T-cel-gemedieerde immunreactie vaak vooraan. In deze bijdrage worden inzichten in de pathogenese van veel voorkomende endocriene auto-immuunziekten samengevat en een beschrijving gegeven van de immunologische hulpmiddelen bij de differentiaaldiagnostiek van deze ziekten.

Etiologie en pathogenese

Etiologie

Endocriene auto-immuunziekten hebben een multifactoriële etiologie, met een polygene achtergrond die interfereert met één of meerdere omgevingsfactoren. De rol van genetica wordt het best geïllustreerd door studies van monozygote tweelingen met bijvoorbeeld diabetes type 1. De eenzijdige tweelingbroers of -zusters hebben een herhalingsrisico van ongeveer 50%. Dit is hoger dan het bevolkingsrisico (0,2-0,3%) en het risico van 'gewone' broers of zussen (3-7%), maar veel minder dan 100%. Hieruit blijkt dat er naast de genetica omgevingsfactoren noodzakelijk zijn om diabetes mellitus type 1 te induceren. Als kandidaat-omgevingsfactoren zijn genoemd: infecties, bepaalde voedingsmiddelen. Ook kan gedacht worden aan de hygiënehypothese, waarbij een schonere leefomgeving met minder infecties tot het ontstaan van auto-immuunziekten zou leiden (3).

Een aantal endocriene auto-immuunziekten lijkt een gemeenschappelijke erfelijke basis te hebben. De belangrijkste gemeenschappelijke factor bevindt zich in het humane leukocytagenen(HLA-)complex op chromosoom 6. Bepaalde allelen van het HLA-DR-locus en -DQ-locus zijn geassocieerd met diabetes mellitus type 1, auto-immune schildklierziekten en de ziekte van Addison. Deze associatie is het sterkst in diabetes type 1 en verklaart zo'n 50% van de erfelijke vatbaarheid voor de ziekte. Een ander genpolymorfisme dat een rol speelt bij veel endocriene auto-immuunziekten is het 'cytotoxic T lymfocyt antigen' (CTLA)4. Zowel het HLA als CTLA4 spelen een rol bij de regulatie van de specifieke immunrespons: het HLA via de presentatie van antigenen aan T-lymfocyten, CTLA4 via de regulatie van de T-celreactiviteit (4).

In tegenstelling tot de meeste endocriene auto-immuunziekten vertoont APGS type 1 (APECED) (tabel 3) een autosomaal recessief monogeen overervingspatroon. Uit 'positional cloning'-studies in Finse families met APGS type 1 is gebleken dat mutaties in het AIRE(auto-immunregulator)-gen deze ziekte veroorzaken (OMIM 240300) (5). Het AIRE-gen speelt een belangrijke rol bij het induceren en handhaven van immunologische tolerantie voor lichaamseigen antigenen in de thymus (zie verderop).

Afwijkingen van het immuunsysteem

Auto-immunreacties kunnen gericht zijn tegen endocriene cellen, hun receptoren, hormonen of recepto-

ren op doelwitcellen, met als resultaat een disfunctie van het endocriene orgaan. Zoals eerder vermeld worden de meeste endocriene auto-immuunziekten gekarakteriseerd door de aanwezigheid van specifieke antistoffen tegen de doelwitantigenen van de immunreactie. Daarnaast zijn er vaak specifieke T-cellen aantoonbaar tegen dezelfde antigenen. Over het algemeen zijn cytotoxische T-cellen de veroorzakers van de orgaandestructie, terwijl de aanwezige antistoffen soms interfereren met de functie van orgaan of hormoon, zoals ook verder in de tekst wordt beschreven. Ook bij mensen zonder auto-immuunziekten zijn autoreactieve T-cellen in minimale hoeveelheden aantoonbaar. Pas wanneer de regulatiemechanismen van autoreactieve T-cellen ontregeld raken ontstaat er daadwerkelijk een auto-immunrespons met als resultaat orgaanschade. Deze regulatiemechanismen worden tolerantie genoemd.

De thymus is een belangrijk orgaan voor de opbouw van immunologische tolerantie. Essentieel hiervoor is de expressie in de thymus van antigenen die weefsel-specifiek zijn voor terminaal gedifferentieerde epitheliale cellen, zoals antigenen van schildklier en pancreas. Vooral de 'thymic epithelial cells' (TECs) in het merg van de thymus (mTECs) en in mindere mate de 'thymic dendritic cells' (TDs) zijn gespecialiseerd in deze ectopische expressie van weefsel-specifieke antigenen. TECs en TDs fungeren samen als het antigeenpresenterende compartiment van de thymus, de basis voor de opbouw van centrale tolerantie. Tijdens hun rijping leggen T-cellen in de thymus een tocht af van de schors naar het merg. Onderweg worden zij

Tabel 2. Endocriene auto-immuunziekten met hun doelwit-antigenen (2). TSH-R: thyroïdstimulerendhormoonreceptor, TPO: thyroïdperoxidase, Tg: thyroglobuline, POF: 'premature ovarian failure', P450scc: P450 'side chain cleavage enzyme', LADA: 'latent autoimmune diabetes of adults', GAD: glutamaat decarboxylase, IA2: 'insulinoma associated' antigen 2 (een tyrosinefosfatase)

Orgaan	Ziekte	Doelwit-antigeen	Antistof-frequentie
Schildklier	M. Graves	TSH-R ^{1,2}	80-90%
	Hashimoto's thyroiditis	TPO, Tg, TSH-R ^{3,2}	95%, 60%
Endocriene pancreas	type-1-diabetes mellitus/LADA	GAD	60-85%
		IA2	40-60%
		insuline	30-70%
Bijnierschors	M. Addison	21-hydroxylase	25-96%
Gonaden	A-POF ('autoimmune premature ovarian failure')	P450scc	45-56%
		17- α hydroxylase	33-55%
Maag	Atrofische gastritis	H ⁺ /K ⁺ -pomp ATPase	>90%
	Pernicieuze anemie	Intrinsic factor ²	50%

¹ functiestimulerende antistoffen; ² deze antistoffen zijn van belang voor de pathogenese; ³ functieblokkerende antistoffen

geselecteerd op hun vermogen om later in de periferie geactiveerd te kunnen worden. Hierbij snuffelen zij TECs en TDs af op zoek naar zelfantigenen. De TECs zijn in staat om specifieke T-lymfocyten die met hoge affiniteit binden aan ectopisch tot expressie gebrachte antigenen in apoptose te laten gaan (deletie). Daarnaast kunnen zij, middels de productie van cytokinen, regulatoire CD4⁺CD25⁺-T-cellen (Treg) induceren (dominante tolerantie, of suppressie). Treg-cellen zijn uiterst belangrijk in het handhaven van het discrete evenwicht tussen tolerantie en auto-immuniteit indien autoreactieve T-cellen ontsnappen aan het deletiemechanisme.

Zoals al eerder vermeld leiden mutaties in het AIRE gen bij mensen tot APGS type 1 en ook AIRE-knock-outmuizen krijgen mildere maar vergelijkbare auto-immuunaandoeningen, met hoge titers circulerende autoantistoffen en infertiliteit. Het AIRE is een transcriptiefactor die de ectopische expressie van weefsel-specifieke antigenen in de thymus reguleert. Het speelt zo een belangrijke rol bij tolerantie-inductie. De ontdekking van AIRE is een belangrijke factor geweest bij de ontrafeling van mechanismen die bijdragen aan tolerantie en auto-immuniteit (6, 7).

Afwijkingen in de doelwitorganen

Preëxistente afwijkingen in de tolerantie-inductie zijn op zich nog niet voldoende voor het ontstaan van een auto-immuunziekte. Een auto-immuunreactie wordt pas geïnitieerd wanneer cellen van het immuunsysteem zich ophopen in het doelwitorgaan. Dit kan gebeuren wanneer het orgaan beschadigd raakt, bijvoorbeeld onder invloed van een infectie of toxiciteit. Maar ook abnormale orgaanontwikkeling of metabolisme kunnen ertoe leiden dat antigeen presenterende cellen naar het doelwitorgaan worden gedirigeerd. De antigeen presenterende cellen en lymfocyten hebben als eerste doel het opruimen van de schade berokkenende factor. Disregulatie van de verzamelde immuuncellen kan, indien autoreactieve cellen onvoldoende worden onderdrukt leiden tot een auto-immuunreactie (8).

Profielen van de auto-immuunziekten van de endocriene organen

Primaire hypothyroïdie (*M. Hashimoto*)

Er bestaat een spectrum van auto-immune hypothyroïdie variërend van een lichte, nauwelijks destructieve vorm tot fulminante Hashimoto-thyroiditis. Bij de lichte vorm bevinden zich in een schildklier van normale grootte, ophopingen van lymfoïde cellen die de architectuur hebben van lymfoïd weefsel (zogenaamd 'thyroid-associated lymphoid tissue' (TALT)). De plasmacellen in deze TALT-gebieden zijn de bron van de in het serum voorkomende autoantistoffen bij deze aandoening, te weten autoantistoffen tegen thyroperoxidase (TPO) en thyroglobuline (Tg). De cellen van de schildklier vertonen soms een lichte destructie, maar dit leidt niet tot een klinische hypothyroïdie. Volgens schattingen op basis van de aanwezigheid van TPO-antistoffen, komt deze vorm van schildklier auto-immuniteit voor bij naar schatting 5-15% van de Nederlandse bevolking.

Op jaarbasis krijgt 2-3% van de patiënten met deze TPO-positieve vormen van lichte thyroiditis ernstiger, destructiever vormen van thyroiditis en schildklierdysfunctie: Hashimoto-thyroiditis. Naast de aanwezigheid van TALT in de schildklier treedt er nu ook significante schildklierfollikeldestructie en -hergroei op. De hergroei van follikels wordt voornamelijk bepaald door een compensatoire stijging van de serum-TSH-spiegel. In enkele gevallen kan dit leiden tot schildkliervergroting, waarbij de vergrote schildklier voornamelijk bestaat uit lymfoïd weefsel en regenererende schildklierfollikels (het 'Hashimoto-struma'). Mogelijk leidt beschadiging van de schildklier (infectie, toxiciteit, trauma) in genetisch vatbare individuen tot een excessieve immuunreactie, waarbij schildklieren MHC klasse II tot expressie gaan brengen onder invloed van de cytokinen die worden uitgescheiden door aanwezige CD4-positieve T-cellen. Dit leidt tot een vicieuze cirkel van activatie en influx van meer ontstekingscellen. CD8-positieve T-

Tabel 3. Geïsoleerde Addison en drie typen auto-immuun polyglandulair syndroom

Syndroom	Betrokken organen	Genetische associatie	Steroïdogene antistoffen
Geïsoleerde M. Addison	bijnier ¹	HLA (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) CTLA4	21-hydroxylase: 25-94% 17-hydroxylase: 0-12% P450ssc: 0-9%
APGS type 1	bijnier ¹ , bijschildklier, mucocutane candidiasis, gonaden (A-POF), huid, gastro-intestinaal, maagslijmvlies, lever ² , schildklier ² , pancreas ²	AIRE	21-hydroxylase: 42-92% 17-hydroxylase: 42-55% P450ssc: 45-56%
APGS type 2	bijnier ¹ , gonaden (A-POF) ² , maagslijmvlies ² , schildklier, pancreas	HLA (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) CTLA4	21-hydroxylase: 78-96% 17-hydroxylase: 11-33% P450SSC: 0-42%
APGS type 3	huid, maagslijmvlies, schildklier, pancreas	HLA (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) CTLA4	< 1%

¹ altijd; ² zeldzaam

cellen spelen de belangrijkste rol bij de destructie van de schildkliercellen. Ook antistoffen kunnen middels 'antibody dependent cytotoxicity' (ADCC) schildkliercellen verwoesten. Soms worden, naast Tg- en TPO-antistoffen, antistoffen tegen de TSH-receptor (TSH-R) gevormd, die stimulatie en groei van overgebleven schildkliercellen kunnen blokkeren door te concurreren met TSH voor binding aan de TSH-R (blokkerende TSH-R-antistoffen, zie ook M. Graves voor stimulerende TSH-R-antistoffen). Bij patiënten met deze blokkerende TSH-R-antistoffen zal er snel schildklieratrofie optreden. De overgang van schildklieratrofie naar het Hashimoto-struma is een grijs gebied en beiden vormen waarschijnlijk een uiteinde van een spectrum. Hypothyroïdie komt het meest voor bij vrouwen van middelbare leeftijd. Bij 95% van de patiënten worden antistoffen tegen TPO aangetroffen, terwijl antistoffen tegen Tg slechts bij 60% van de patiënten voorkomen (9, 10).

M. Graves

De ziekte van Graves wordt gekenmerkt door hyperthyroïdie, diffuus struma en oftalmopathie. Het is een van de weinige endocriene auto-immuunziekten waarbij antistoffen een belangrijke rol spelen bij de pathogenese. Stimulerende antistoffen tegen TSH-receptoren (TSH-R) binden aan TSH-R op de schildkliercellen en stimuleren zo de productie van schildklierhormoon en groei van de schildkliercellen. Afhankelijk van de epitopen die door de antistoffen worden herkend en hun bindingsactiviteit zullen verschillende 'second messenger'-systemen (cAMP en/of Ca²⁺/fosfatidyl-turn-over-routes) in de schildkliercellen worden aangeslagen. Deze verschillende 'second messenger'-systemen zijn in verschillende mate bij schildkliergroei en schildklierhormoonsynthese betrokken. Doordat er bij patiënten een mix van verschillende antistoffen aanwezig is, zal bij de ene patiënt het struma vooraanstaan, met relatief mildere hyperthyroïdie, terwijl bij andere patiënten met een relatief klein struma de hyperthyroïdie veel indrukwekkender kan zijn. De mate van struma komt dus niet noodzakelijk overeen met de mate van hyperthyroïdie.

TSH-R-antistoffen kunnen de placenta passeren en veroorzaken een neonatale hyperthyroïdie in ongeveer 1% van de zwangerschappen van moeders met M. Graves. De incidentie is het hoogst bij moeders met een positieve anamnese voor M. Graves, waarbij geen thyroïdectomie is verricht. Neonatale hyperthyroïdie is geassocieerd met craniosynostose, mentale retardatie, groeiachterstand en neonatale sterfte. Een verhoogd risico op neonatale hyperthyroïdie is dan ook reden voor zwangerschapsbegeleiding in een gespecialiseerd centrum. Sommige onderzoekers baseren het beleid bij de foetus op basis van de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen in het derde trimester (week 26) van de zwangerschap. Bij afwezigheid van antistoffen: geen actie. Bij positieve antistoffen: follow-up middels CTG. Bij sterk positieve antistoffen preventief behandelen met thyrostatica (11). Anderen suggereren een maandelijks echo (struma) en CTG en follow-up van maternale schildklierfunctie bij alle

moeders met een positieve anamnese voor M. Graves waarbij TSH-R-antistoffen worden aangetroffen (12). Bijna alle gevallen van Graves-hyperthyroïdie gaan gepaard met enige mate van oftalmopathie. Deze oedemateuze zwelling van het retrobulbaire vet en de retrobulbaire spieren in de oogkassen laat in de histologie een infiltraat van lymfoïde cellen zien. Waarom is deze immunreactie in het oog geassocieerd met M. Graves? De fibroblast en de vetcel in de retrobulbaire ruimte van het oog kunnen TSH-R-peptiden tot expressie brengen. Naast de productie van TSH-R-autoantistoffen worden bij Graves-patiënten ook auto-reactieve T-cellen gevormd, specifiek voor peptiden van de TSH-R. Deze T-cellen produceren na activatie cytokinen die in staat zijn de vetcellen en de fibroblasten aan te zetten tot deling en de productie van extracellulaire matrixeiwitten (glycosaminoglycanen), die de basis vormen voor oedeemvorming van de oogspieren. Graves-oftalmopathie is derhalve te verklaren als een T-celgemedieerde uiting van een TSH-R-specifieke immunrespons bij de ziekte van Graves (13).

Stimulerende TSH-R-antistoffen komen voor bij 80-90% van de patiënten met de ziekte van Graves. Overigens zijn de technieken die worden gebruikt om routinematig schildklierantistoffen aan te tonen niet geschikt om onderscheid te maken tussen stimulerende en blokkerende TSH-R-antistoffen. Bij 30-60% van de Graves patiënten komen naast de TSH-R-antistoffen ook antistoffen tegen TPO, en in mindere mate ook Tg voor.

Diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus type 1 wordt gekenmerkt door selectieve destructie van de insulineproducerende β -cellen in de pancreas, resulterend in een absolute insulinedeficiëntie. Voorheen werd aangenomen dat type-1-diabetes zich voornamelijk manifesteerde bij kinderen. Inmiddels is duidelijk dat minstens 30% van de nieuwe gevallen van diabetes zich presenteren op de volwassen leeftijd (14). Men spreekt dan ook niet langer van jeugddiabetes. Over het algemeen wordt, evenals bij schildklierauto-immuniteit, aangenomen dat type-1-diabetes een T-celgemedieerde auto-immuunziekte is. Het doelwit van de T-celreactie zijn in dit geval de insulineproducerende β -cellen in de eilandjes van Langerhans van de pancreas. Muisstudies tonen aan dat behandeling met anti-CD3 (een behandeling die T-cellen specifiek uitschakelt) diabetes kan voorkomen. Uit een case report van een patiënt met agammaglobulinemie (geen B-cellen) die type-1-diabetes ontwikkelde is ook gebleken dat B-cellen niet noodzakelijk zijn voor de ontwikkeling van de ziekte (15).

De histologie van de pancreas van patiënten met recent gediagnosticeerde type-1-diabetes vertoont sterke overeenkomsten met de schildklier bij schildklier-auto-immuniteit. Er is sprake van insulitis (ontsteking van de eilandjes), met een infiltraat van T-cellen, B-cellen en macrofagen. Zoals eerder opgemerkt zijn polymorfismen in HLA en CTLA4 geassocieerd met type-1-diabetes. Daarnaast is er een correlatie met polymorfismen in de promotor van het insulinegen

(IDDM2, INS-VNTR), die naast de insuline-expressie in de eilandjes van Langerhans ook de expressie in de thymus beïnvloeden. Het is gebleken dat lage expressie van insuline in de thymus leidt tot de aanwezigheid van autoreactieve T-cellen tegen insuline in de periferie en zo kan leiden tot het ontwikkelen van type-1-diabetes (16-18).

Type-1-diabetes-mellitus wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van antistoffen tegen eilandjes van Langerhans (indirecte immunofluorescentie), glutamaatdecarboxylase (GAD) en insulino-antigeen 2 (IA2). Bij meer dan 90% van de patiënten met type-1-diabetes is een of meer van deze antistoffen aantoonbaar bij de diagnose. GAD-antistoffen komen vaker voor bij volwassenen, terwijl eilandjes antistoffen en antistoffen tegen IA2 bij kinderen iets vaker worden waargenomen. Ieder mens heeft van nature een grote β -celreserve. In eerste instantie verloopt de immunrespons tegen de β -cellen dan ook ongemerkt. Pas wanneer het merendeel van de β -cellen te gronde is gericht (70%) ontstaat er een absoluut insulinetekort met de klassieke symptomen van diabetes mellitus. Ook tijdens het subklinisch verlopende β -celdestructieproces zijn al diabetesgerelateerde antistoffen aantoonbaar in de circulatie. Aangezien zij in de gezonde bevolking nauwelijks voorkomen (<1-3%), hebben zij een hoge voorspellende waarde voor het later ontstaan van type-1-diabetes. De aanwezigheid van antistoffen wordt dan ook gebruikt als inclusiecriteria voor studies naar de preventie van type-1-diabetes (19). Ook worden de antistoffen gebruikt als 'surrogate endpoint' in diabetespreventiestudies in genetisch vatbare individuen (20).

Bij volwassenen kan type-1-diabetes zich maskeren als type-2-diabetes. Er is dan sprake van een milde klinische presentatie bij individuen met matig overgewicht. In eerste instantie herstelt de hyperglykemie zich onder invloed van een dieet en/of orale therapie, maar uiteindelijk ontwikkelen deze mensen een snelle insulineafhankelijkheid. Men spreekt van een 'latent diabetes of adults' (LADA). Op basis van patiëntenkenmerken (leeftijd, familieanamnese, BMI) of metabole gegevens (C-peptidereserves, HbA1c) verschillen LADA-patiënten niet veel van de klassieke type-2-diabetespatiënt. Echter: LADA wordt gekenmerkt door een hoge prevalentie van antistoffen tegen GAD (>80%). Een vroege detectie van deze antistoffen kan daarom zinvol zijn bij de differentiaaldiagnostiek bij de volwassene met diabetes mellitus (19, 20).

Polyglandulair syndroom

Auto-immune schildklierziekten en diabetes type I komen vaak in associatie met andere endocriene auto-immuunaandoeningen voor. Men spreekt in zo'n geval van een polyglandulair syndroom. Er bestaan 3 typen polyglandulair syndroom (tabel 3). Zoals eerder beschreven wordt APGS type 1 veroorzaakt door mutaties in het AIRE-gen. APGS type-2 komt vanuit het meeste voor van de polyglandulaire syndromen. Het vertoont een autosomaal dominante overerving met incomplete penetrantie en is sterk geassocieerd met HLA-DR3 en CTLA4. Ook voor type-3-APGS is

een associatie met deze genen beschreven. In de volgende paragrafen worden de belangrijkste componenten van de APGS besproken.

M. Addison

Voor de diagnose polyglandulair syndroom type 1 of type 2 is de aanwezigheid van de ziekte van Addison een voorwaarde. De ziekte van Addison is een primaire bijnierschorsinsufficiëntie, met uitval van de drie in de bijnierschors geproduceerde hormonen (glucocorticoiden, mineralocorticoiden en androgenen). In de ontwikkelde landen wordt 80-90% van de gevallen van primaire bijnierschorsinsufficiëntie veroorzaakt door auto-immuniteit. Bijnierschorsauto-immuniteit doet zich voor als afzonderlijke ziekte in 40% van de patiënten (iets meer mannen dan vrouwen) en in 60% van de gevallen als onderdeel van een APGS (iets meer vrouwen dan mannen).

De histologie van de bijnier van patiënten met de ziekte van Addison lijkt erg op hetgeen bij M. Hashimoto in de schildklier en bij type-1-diabetes in de pancreas wordt gezien. Er is sprake van een diffuse ontsteking in de drie lagen van de bijnierschors, met focale lymfocytair infiltraten. Er lijkt derhalve sprake te zijn van een cellulair auto-immunrespons, alhoewel het tot nu toe nog niet gelukt is de bijnierschors specifieke T-cellen te isoleren.

Antistoffen tegen de bijnierschors zijn aanwezig in 25-90% van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde auto-immune adrenalitis. De antistoffen zijn gericht tegen 21-hydroxylase en kunnen zowel met indirecte immunofluorescentie als met een ELISA worden aangetoond. Antistoffen tegen 21-hydroxylase hebben een hoge voorspellende waarde voor het ontwikkelen van de ziekte van Addison in patiënten met een normaal functionerende bijnier: 9 van de 10 positieve kinderen en de helft van antistofpositieve volwassenen ontwikkelt een klinisch relevante bijnierschorsinsufficiëntie (22, 23). Naast 21-hydroxylase-antistoffen komen bij patiënten, waarbij de ziekte van Addison deel uit maakt van een polyglandulair syndroom, ook antistoffen tegen andere steroïdogene enzymen (P450_{ssc} en 17-hydroxylase) voor. Deze patiënten hebben of ontwikkelen vaak een auto-immuniteit tegen de ovaria. Het antistofprofiel kan derhalve van belang zijn voor de differentiaal diagnostiek, alhoewel dit nog verder geëvalueerd moet worden.

'Autoimmune premature ovarian failure' (A-POF)

De meeste gevallen van A-POF komen voor in het kader van een APGS. Het manifesteert zich als een te vroeg ingetreden menopauze. A-POF is een zeer zeldzame aandoening; 10-50% is geassocieerd met een APGS. Bij APGS-gerelateerde POF komen antistoffen tegen steroïdogene enzymen (17-hydroxylase en P450_{ssc}) voor (tabel 3). Ook bij A-POF wordt de histologie gekenmerkt door een ontstekingsbeeld met infiltraat van lymfocyten, plasmacellen en macrofagen. Primordiale en primaire follikels zijn hierbij vaak gespaard, alsof het doelwit van de auto-immunreacties in deze stadia nog niet aanwezig is (24).

Pernicieuze anemie

Pernicieuze anemie (PA) wordt gekarakteriseerd door een megaloblastaire anemie. Naast een klinische presentatie passend bij anemie komen een pijnlijke tong en neurologische verschijnselen voor. Oorzaak is malabsorptie van vitamine B12 als gevolg van gebrekkige productie of functie van intrinsic factor in de maag.

In maagbipten van patiënten met PA wordt een mononucleair celfiltraat van de mucosa tot de lamina propria aangetroffen, bestaande uit T- en B-lymfocyten en plasmacellen. De plasmacellen maken antistoffen tegen pariëtale cellen en intrinsic factor. In de mucosa is een verminderd aantal pariëtale cellen aanwezig, waardoor minder intrinsic factor wordt geproduceerd. Intrinsic factor is noodzakelijk voor de opname van vitamine B12. Ook hier is de weefseldestructie eerder T-cel-gemedieerd dan antistof-gemedieerd. Echter, ook antistoffen spelen een rol bij het ontstaan van het vitamine-B12-tekort. Blokkerende intrinsicfactorantistoffen interfereren met de vorming van het vitamine-B12-intrinsicfactor-complex, dat noodzakelijk is voor opname van vitamine B12 uit de maag. Naast deze blokkerende intrinsicfactor-antistoffen bestaan er antistoffen die binden aan een ander epitoom op intrinsicfactor of het intrinsic factor-vitamine-B12-complex en zo de opname van het complex verhinderen.

Antistoffen tegen pariëtale cellen komen voor bij > 90% van de patiënten met een gastritis type A en/of PA. Intrinsicfactor-antistoffen hebben een lagere sensitiviteit: zij komen voor bij zo'n 50% van de perniciosapatiënten. Hun aanwezigheid is echter zeer specifiek voor PA (25).

Conclusie

Er bestaat een scala van endocriene ziekten die worden veroorzaakt door een specifieke auto-immunreactie. Endocriene organen hebben gemeen dat zij epitheliale cellen bevatten die zich onderscheiden door een hoge productie van hormonen die elders in het lichaam niet voorkomen. Er bestaan verschillende mechanismen om te waarborgen dat deze zeer gespecialiseerde stoffen niet als lichaamsvreemd worden ervaren en geen immuunrespons opwekken. De AIRE-gereguleerde ectopische expressie van deze stoffen in de thymus is hier een voorbeeld van. Soms gaat het fout en wordt toch auto-immuniteit geïnduceerd. Dit kan resulteren in een destructie van een gespecialiseerd endocrien orgaan, zoals in diabetes type 1 of schildklierauto-immuniteit. In een aantal gevallen komt er een combinatie van endocriene auto-immun-aandoeningen voor, hetgeen wordt aangeduid met de term APGS. De klinische associatie van verschillende endocriene auto-immunziekten suggereert een gemeenschappelijke factor. Inderdaad zijn er genregio's geïdentificeerd die een rol spelen bij het ontstaan van meerdere endocriene auto-immunziekten.

De auto-immunziekten die hier zijn beschreven worden gekenmerkt door infiltratie met lymfocyten, plasmacellen en macrofagen in de doelwitorganen. In de meeste gevallen zijn het met name de T-cellen die de destructie van het doelwitorgaan veroorzaken. Als bijproduct worden antistoffen gevormd. Bij de ziekte

van Graves en pernicieuze anemie zijn deze daadwerkelijk van belang voor de pathogenese. In de meeste gevallen is de antistofproductie echter een epifenomeen dat een handig hulpmiddel vormt voor de laboratoriumsPECIALIST. De antistoffen kunnen worden toegepast ter bevestiging van een diagnose en zijn in sommige gevallen van prognostische betekenis.

Literatuur

1. Rose NR and Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology Today* 1993; 14: 426-430.
2. Peter JB, Shoenfeld Y (eds). *Autoantibodies*. Elsevier Science BV Amsterdam 1996.
3. Kamradt T, Goggel R, Erb KJ. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection. *Trends Immunol* 2005; 26: 260-267.
4. Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature*. 2005; 435: 584-589.
5. Anderson MS. Autoimmune endocrine disease. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 760-764.
6. Kyewski B, Derbinski J. Self-representation in the thymus: an extended view. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 688-698.
7. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, von Boehmer H, Bronson R, Dierich A, Benoist C, Mathis D. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein. *Science* 2002; 298: 1395-1401.
8. Many MC, Maniratunga S, Varis I, Dardenne M, Drexhage HA, Deneff JF. Two-step development of Hashimoto-like thyroiditis in genetically autoimmune prone non-obese diabetic mice: effects of iodine-induced cell necrosis. *J Endocrinol* 1995; 147: 311-320.
9. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 195-204.
10. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
11. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease *CMAJ* 2003; 168: 575-85.
12. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006; 65: 235-242.
13. Wiersinga WM, Krenning EP, red. *Schildklierziekten*. Samsom Stafleu, Alphen a/d Rijn 1988.
14. Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, Du Caju MV, Schuit FC, Pipeleers DG, Gorus FK The Belgian diabetes registry. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1556-1561.
15. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, Scherbaum WA, Kolb H, Noordzij JG, Roep BO. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1036-1040.
16. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG, Wickramasinghe S, Colle E, Polychronakos C. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet* 1997; 15: 289-92.
17. Chentoufi AA, Polychronakos C. Insulin expression levels in the thymus modulate insulin-specific autoreactive T-cell tolerance: the mechanism by which the IDDM2 locus may predispose to diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1383-1390.
18. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004; 328: 750-754.
19. Batstra MR, Aanstoot HJ, Herbrink P. Prediction and diagnosis of type 1 diabetes using beta-cell autoantibodies. *Clin Lab* 2001; 47: 497-507.

20. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hamalainen AM, Paronen J, Riikjarv MA, Ormiston A, Ludvigsson J, Dosch HM, Hakulinen T, Knip M; National TRIGR Study Groups. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829-837.
21. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-858.
22. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 36: 1881-1893.
23. Peterson P, Uibo R, Krohn KJ. Adrenal autoimmunity: results and developments. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 285-90.
24. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004; 10: 163-175.
25. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1441-1448.

Summary

Endocrine autoimmune diseases. Batstra MR, Drexhage HA. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 275-281.
Endocrine autoimmune diseases are of multifactorial origin,

characterised by a polygenic background superimposed with environmental factors. Typical for the diseases is the presence of an organ specific immune response, which becomes immunologically manifest by the presence of autoantibodies. Autoimmune thyroid diseases are characterised by the presence of autoantibodies directed against thyroid peroxidase, thyroglobulin or TSH-receptors. In type 1 diabetes mellitus, islet cell antibodies, antibodies against glutamic acid decarboxylase and insulinoma antigen 2 are often present. Autoimmune polyglandular syndrome presents as a complex of endocrine diseases. Apart from the above-mentioned diseases, M. Addison, premature ovarian failure and pernicious anemia are important manifestations of this syndrome. Antibodies directed against adrenal cortex, steroidogenic enzymes and parietal cells and intrinsic factor can be detected respectively. Most endocrine autoimmune diseases are of cellular origin. M. Graves and pernicious anemia are the exception to this rule, since the associated autoantibodies interfere with the function of the TSH-receptor and intrinsic factor respectively. Despite their limited role in pathogenesis autoantibodies are important for differential-diagnostic purposes.

Keywords: autoimmune thyroiditis; diabetes mellitus type 1; autoimmune polyendocrinopathies; Addison's disease; pernicious anemia; premature ovarian failure; autoantibodies

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 281-289

Auto-immuunziekten van de lever

L.E. BAKKER-JONGES¹ en H.R. van BUUREN²

Auto-immune hepatitis (AIH), primaire biliaire cirrhose (PBC), primaire scleroserende cholangitis (PSC) en auto-immune pancreatico-cholangitis (APC) zijn chronische leveraandoeningen met een veronderstelde auto-immune pathogenese. Voor alle vier aandoeningen geldt dat de oorzaak en precieze pathogenese onbekend zijn en dat zij kunnen leiden tot levercirrose en leverfalen. De diagnose berust steeds op een combinatie van klinische, laboratorium-, radiologische en histologische gegevens. Laboratoriumonderzoek speelt een essentiële rol bij zowel de diagnostiek als bij het bepalen van de activiteit en het beloop van de ziekte en de respons op therapie. Bij AIH worden vaak autoantistoffen, zoals antinucleaire antistoffen, antistoffen tegen glad spierweefsel en 'anti-soluble liver antigen'(SLA)-antistoffen gevonden en tevens meestal een matig tot sterk verhoogd serum-IgG-gehalte. Bij PBC zijn bepaling van anti-mitochondriale antistoffen en van het serum IgM van groot diagnostisch belang. Bij PSC zijn er geen typische autoantistoffen en wordt de diagnose vooral gesteld op basis van beeldvormend onderzoek van de

galwegen. Bij APC zijn het serum-IgG-gehalte en met name de IgG-subklasse IgG4 meestal fors verhoogd. AIH en PBC komen vooral bij vrouwen voor. Voor beide aandoeningen is er een effectieve medicamenteuze therapie: resp. prednison/azathioprine en ursodeoxycholzuur. PSC en APC zijn vooral ziekten van respectievelijk jonge en oude mannen. Voor PSC ontbreekt een effectieve behandeling behalve levertransplantatie in een vergevorderd stadium van de ziekte. Bij APC is prednison een effectieve behandeling gebleken. AIH kan gecombineerd voorkomen met PBC en PSC; ook bij patiënten met een dergelijk overlapbeeld is immunosuppressieve therapie geïndiceerd.

Trefwoorden: auto-immune hepatitis; primaire biliaire cirrose; primaire scleroserende cholangitis; auto-immune pancreatico-cholangitis; autoantistoffen; autoantistoffen; diagnostiek; PBC; PSC; APC

Auto-immune leverziekten komen relatief weinig voor. De klinische presentatie van deze aandoeningen is vaak specifiek en vergelijkbaar met die bij andere (virale, metabole, toxische) leveraandoeningen. De diagnose berust steeds op een combinatie van gegevens waarbij klinisch-chemisch en immunologisch laboratoriumonderzoek een essentiële rol spelen. In dit artikel worden de drie klassieke auto-immuunziekten van de lever besproken: auto-immune hepatitis, primaire biliaire cirrose en primaire scleroserende cholan-

Afdeling Immunologie¹ en Maag-, Darm- en Leverziekten², Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentie: dr. L.E. Bakker-Jonges, Afdeling Immunologie Ee877, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE, Rotterdam.
E-mail: l.e.bakker@erasmusmc.nl