

Autoimmunphänomene bei Endokrinopathien – Relevanz für die Praxis*

Aus der Medizinischen Poliklinik Tübingen
(Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Eggstein)

Autoimmunerkrankungen betreffen besonders häufig das endokrine System. Am Zustandekommen sind zelluläre und humorale Reaktionen beteiligt. Die praktisch wichtigsten Autoimmunerkrankungen in der Endokrinologie sind solche der Schilddrüse, der Pankreasinseln und der Nebennieren. Die resultierenden Autoimmunerkrankungen können sich manifestieren als Basedow-Hyperthyreose, endokrine Orbitopathie, primäres Myxödem und Hashimoto-Thyreoiditis, als Diabetes mellitus Typ I und als autoimmuner Morbus Addison.

Wir wollen uns im folgenden mit Erkrankungen beschäftigen, bei denen ohne zunächst erkennbare äußere Ursache pathologische Veränderungen in einem spezifischen Organ ablaufen und die mit dem Vorkommen von Autoantikörpern verbunden sind. Ein hervorstechendes Merkmal dieser organspezifischen Autoimmunerkrankungen ist, daß sie vor allem das endokrine System betreffen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die bisher bekannten Autoimmunerkrankungen in der Endokrinologie. Ich will mich hier auf die Besprechung der praktisch wichtigen Erkrankungen der Schilddrüse, den insulinpflichtigen Diabetes mellitus und den Morbus Addison beschränken und dabei einige neue Aspekte diskutieren.

Zelluläre und humorale Reaktionen sind bei der **Pathogenese von Autoimmunerkrankungen** beteiligt. Charakteristisch sind dabei lymphoplasmazelluläre Infiltrate in dem betreffenden Organ, wie z. B. in der Schilddrüse eines Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis (Abb. 1). Die Lymphozyten solcher Patienten sezernieren in Anwesenheit des Antigens Lymphokine, die die Wanderungsgeschwindigkeit von Makrophagen im Gewebe hemmen und sie somit am Ort festhalten. Der Nachweis autoreaktiver Lymphozyten im Patientenblut z. B. mit dem MIF (migration inhibiting factor)-Test ist jedoch aufwendig, und er ist an das Vorhandensein frisch gewonnener Patientenlymphozyten gebunden. Einfacher nachzuweisen sind Autoantikörper, d. h. Immunglobuline, die spezifisch mit Antigenen eines Organs oder einer Zelle reagieren.

Autoimmunphänomene bei Schilddrüsenerkrankungen

Antikörper gegen Mikrosomen der Schilddrüsenepithelzellen (MAK) und Antikörper gegen Thyreoglobulin (TAK) spielen in der praktischen Diagnostik eine hervorragende Rolle. Die Nachweismethode der Wahl besteht heute in einem passiven Hämagglutinationstest und gemeinsam mit der Bestimmung der Schilddrüsenfunktion erlaubt die Interpretation der beiden Antikörperbefunde eine orientierende Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen (1) (Abb. 2).

Das häufigste **Leitsymptom von Schilddrüsenerkrankungen** in unserem Jodmangelgebiet ist eine **Struma**, hinter der sich jedoch eine ganze Reihe verschiedener Erkrankungen verbergen kann. Ist die Schilddrüsenfunktion bei einer diffusen Struma normal und sind die Antikörper negativ, so kann man in der Regel eine Jodmangelstruma annehmen und substituieren. Sind jedoch Schilddrüsenantikörper nachweisbar, so ist es ratsam, TSH zu bestimmen und eventuell einen TRH-Test durchzuführen. Es könnte sich nämlich um eine euthyreote Form der Autoimmunthyreoiditis handeln, bei der ein erhöhter basaler TSH-Spiegel die frühe Phase einer Hypothyreose anzeigt, oder es könnte ein Morbus Basedow vorliegen, bei dem ein negativer TRH-Test die Autonomie der Schilddrüse anzeigt. Im letzteren Falle würde eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen in der Regel zur Manifestation der Hyperthyreose führen.

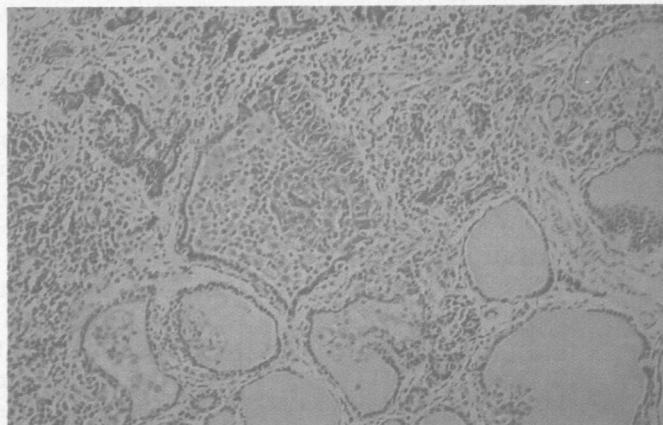
* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. E. Bock zum 80. Geburtstag gewidmet.

Bei der häufigen **Durchführung von TRH-Tests und Antikörpertests** fallen manchmal Individuen auf, die keine Symptome haben, bei denen jedoch einer dieser Tests pathologisch ausfällt. Prospektive Studien haben gezeigt, daß Patienten mit signifikanten Titern von MAK oder TAK (asymptomatische Autoimmunthyreoiditis) **und** einer übersteigerten TSH-Ausschüttung im TRH-Test (larvierte Hypothyreose) mit hoher Wahrscheinlichkeit später eine manifeste Hypothyreose entwickeln und es ist daher ratsam, sie a priori mit Schilddrüsenhormon zu substituieren, auch wenn keine Struma vorhanden ist (2).

Die **Bestimmung der Schilddrüsenantikörper** spielt auch bei der Abklärung von Schilddrüsenschmerzen eine Rolle. Hochtitrige MAK und TAK im Serum des betroffenen Patienten lassen eine Hashimoto-Thyreoiditis annehmen und ein negativer Befund schließt diese Diagnose fast sicher aus. Sehr niedrig-positive Titer von TAK und manchmal MAK können bei der subakuten Thyreoiditis De Quervain beobachtet werden und insbesondere niedrigtitrige MAK kommen bei bis zu 20% euthyreoter Kropfträger vor (3). Daraus geht hervor, daß nicht nur die Aussage »Antikörper positiv« oder »negativ«, sondern insbesondere die Kenntnis der Titer entscheidend ist für die Beurteilung des Befundes. Ich will dies an einem Fall aufzeigen, den wir kürzlich beobachtet haben.

Eine 53jährige Patientin wurde zur Abklärung einer Struma in unsere Schilddrüsenambulanz überwiesen. Seit 3 Jahren bestand ein Kropf, der seit 4 Monaten mit 0,2 mg T₄ behandelt wurde, trotzdem weiter an Größe zunahm und schließlich zur Atemwegsbehinderung mit Stridor führte. Klinisch war die Struma bretthart und kaum gegen das umliegende Gewebe abgrenzbar. Lymphknoten waren nicht tastbar und die Stimmbandfunktion war intakt. Auswärts waren MAK und TAK nur »orientierend« bei einem Hämagglutinationstiter von 1:100 getestet worden und negativ ausgefallen; somit bot sich zunächst die Differentialdiagnose zwischen einer eisenharten Struma Riedel und einem Schilddrüsenkarzinom an und eine totale Thyreoidektomie wurde

Abb. 1: Lympho-plasmazelluläre Infiltration der Schilddrüse eines Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis. Neben Bereichen mit völliger Destruktion der Follikel sind hypertrophierte Follikel zu erkennen.



diskutiert. Wir wiederholten aber den Antikörpertest und fanden das folgende Resultat: TAK waren negativ bei 1:100, sie wurden ab 1:400 nachweisbar und waren bis zu einem Titer von über 1,5 Millionen positiv. Es handelt sich hier um das sogenannte Prozonophänomen, wo sich im Exzeß vorhandene Antikörper gegenseitig an der Bindung mit dem Antigen hemmen. MAK und insbesondere TAK in dieser Höhe sind charakteristisch für eine schwere Hashimoto-Thyreoiditis und unter der Annahme einer fibrösen Form der Erkrankung empfahlen wir dem Chirurgen, nur eine beidseitige zentrale Keilexzision der Schilddrüse zur Entlastung der Trachea durchzuführen. Die präoperative Diagnose wurde histologisch bestätigt und die Patientin wird nun mit 0,25 mg T₄ substituiert.

Der Nachweis **schilddrüsenstimulierender Antikörper (TS-AK)** ist direkt an der Pathogenese der Basedow-Hyperthyreose beteiligt (4). Diese Autoantikörper binden sich an TSH-Rezeptoren der Schilddrüsenepithelmembran, sie stimulieren die Kon-

version von ATP zu zyklischem AMP (second messenger) und führen damit zur Steigerung der Schilddrüsenhormonproduktion. Verlaufskontrollen während und nach einer thyreostatischen Behandlung zeigen eine gute Übereinstimmung zwischen dem Rückgang der TS-AK-Aktivität und der Ausheilung der Basedow-Hyperthyreose. Patienten, bei denen diese Antikörper unter der thyreostatischen Behandlung weiter nachweisbar bleiben, zeigen eine hohe Rezidivrate, wenn die Therapie abgesetzt wird und sollten daher bis zum Verschwinden der TS-AK behandelt werden. Die Bestimmung der TS-AK ist allerdings noch Forschungslaboratorien vorbehalten.

Autoimmunphänomene bei Erkrankungen der Nebennierenrinde (NNR)

Die **Bestimmung von Nebennierenrinden-Antikörpern** spielt bei der Abklärung eines Morbus Addison eine hervorragende Rolle (5). Der Morbus

Leitsymptome	Diagnostik	Diagnose
Schilddrüsenschmerz Struma	MAK	Hashimoto-Thyreoiditis Basedow-Hyperthyreose
Hypothyreose Hyperthyreose	TAK	Primäres Myxödem

Abb. 2: Antikörper gegen Thyreoglobulin (TAK) und Mikrosomen der Schilddrüse (MAK) dienen als wesentliche Befunde für die Zuordnung verschiedener Leitsymptome autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen.

Tab. 1: Organspezifische endokrine Autoimmunerkrankungen

Schilddrüse	Basedow-Hyperthyreose; Endokrine Orbitopathie. Primäres Myxödem; Hashimoto-Thyreoiditis
Pankreas	Diabetes mellitus Typ I
Nebennierenrinde	Autoimmuner Morbus Addison
Gonaden	Hypergonadotroper Hypogonadismus bei Autoimmunadrenatitis
Nebenschilddrüse	Idiopathischer Hypoparathyreoidismus
Hypophyse	Einige Fälle von Wachstumshormonmangel
Hypothalamus	Idiopathischer zentraler Diabetes insipidus

Addison ist eine seltene Erkrankung mit meist schleichendem Ausfall der Sekretion von Gluko- und Mineralokortikoiden auf dem Boden eines beidseitigen Defekts der NNR. Die manifeste Erkrankung geht mit typischen Symptomen einher und die Diagnose wird gesichert durch den Nachweis erniedrigter Cortisolspiegel bei hohem ACTH.

Während früher die Tuberkulose ätiologisch weit im Vordergrund stand, findet man heute für die überwiegende Zahl der Fälle zunächst kei-

ne Ursache. Bei dieser idiopathischen NNR-Insuffizienz lassen sich in der Regel zellvermittelte Autoimmunreaktionen und/oder Autoantikörper gegen NNR-Gewebe nachweisen. NNR-Antikörper werden am besten mit der Immunfluoreszenz bestimmt (Abb. 3, 4). Bei Normalpersonen kommen diese Antikörper fast nie vor; beim tuberkulös bedingten Morbus Addison und anderen Erkrankungen der NNR sind sie äußerst selten. Ein negativer NNR-Antikörper-Befund schließt jedoch die Diagnose einer Autoimmunadrenatitis nicht aus. Ähnlich wie beim primären Myxödem gehen auch beim Morbus Addison die Antikörpertiter mit zunehmender Atrophie des Organs zurück und können negativ sein, wenn die Erkrankung schließlich manifest wird.

NNR-Antikörper können manchmal als Zufallsbefund bei Patienten mit anderen endokrinen Autoimmunerkrankungen entdeckt werden. In diesen Fällen liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine polyendokrine Autoimmunerkrankung mit subklinischer Autoimmunadrenatitis vor. Wenn die Antikörper hochtitrig sind und Komplemente binden, so besteht ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Entzündung zum Morbus Addison (6). Solche Patienten sollten regelmäßig in endokrinologischen Zentren überwacht werden.

Autoimmunphänomene beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus (Diabetes Typ I)

Der Diabetes Typ I ist charakterisiert durch ein plötzliches Auftreten meist im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter mit einer Neigung zur Ketoazidose. Solche Patienten sind oft familiär belastet mit insulinpflichtigem Diabetes oder anderen Autoimmunerkrankungen. Histologisch findet man im Pankreas lympho-plasmazelluläre Infiltrate, man kann bei diesen Patienten zellvermittelte Immunreaktionen nachweisen und der typische serologische Befund besteht im Nachweis von Autoantikörpern, die gegen Inselzellen des Pankreas gerichtet sind (7) (Abb. 5). Diese Inselzellantikörper sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in etwa 80% der Fälle positiv, sie fallen innerhalb des ersten Jahres auf 50% ab und verschwinden später in den meisten Fällen (Abb. 4). Patienten, bei denen Inselzellantikörper länger persistieren, haben oft neben dem Diabetes eine assoziierte autoimmune Schilddrüsenerkrankung oder einen autoimmunen Morbus Addison.

Selten kommen Inselzellantikörper auch bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes vor und man nimmt dabei an, daß die autoimmune Entzündung der Pankreasinseln durch

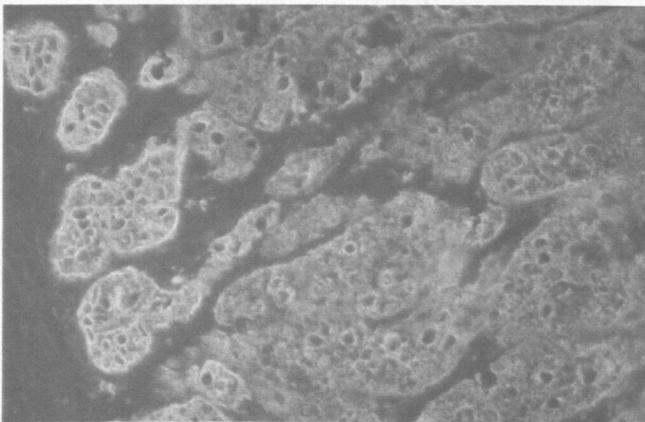


Abb. 3: Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Nebennierenrindengewebe bei einem Patienten mit »idiopathischem« Morbus Addison beweist die autoimmune Ätiologie der Erkrankung. Indirekte Immunfluoreszenz an menschlicher NNR (Vergr. 400 ×).

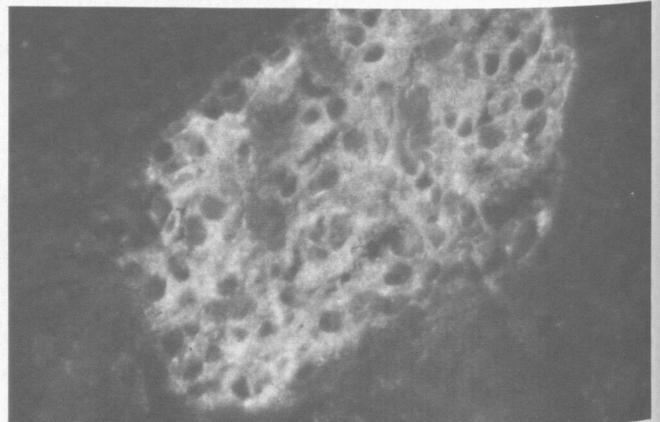


Abb. 4: Nachweis von Autoantikörpern gegen Inselzellen des menschlichen Pankreas im Serum eines Patienten mit frisch aufgetretenem insulinpflichtigem (Typ I) Diabetes mit der indirekten Immunfluoreszenz. Diese Antikörper sind oft Jahre vor der plötzlichen Manifestation des Diabetes nachweisbar (Vergr. 400 ×).

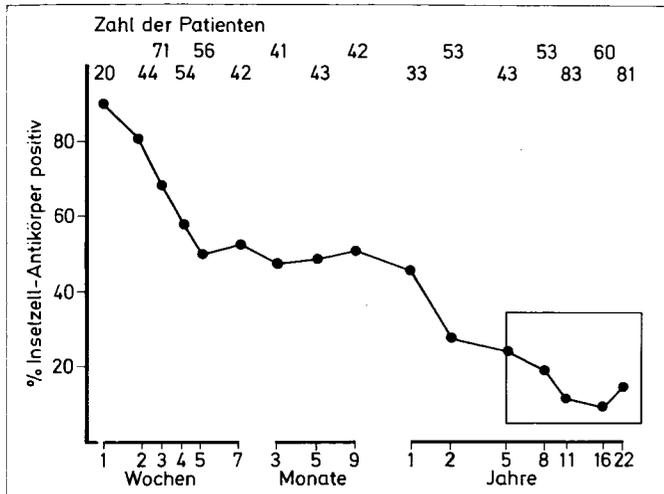


Abb. 5: Die Häufigkeit positiver Inselzellantikörper bei Diabetikern des Typ I fällt nach Diagnosestellung konstant ab. Patienten, bei denen diese Antikörper nach vielen Jahren noch positiv sind, haben meist neben dem Diabetes noch eine assoziierte autoimmune Schilddrüsenerkrankung oder eine Autoimmunadrenatitis (Daten übernommen von Lendrum, 1976).

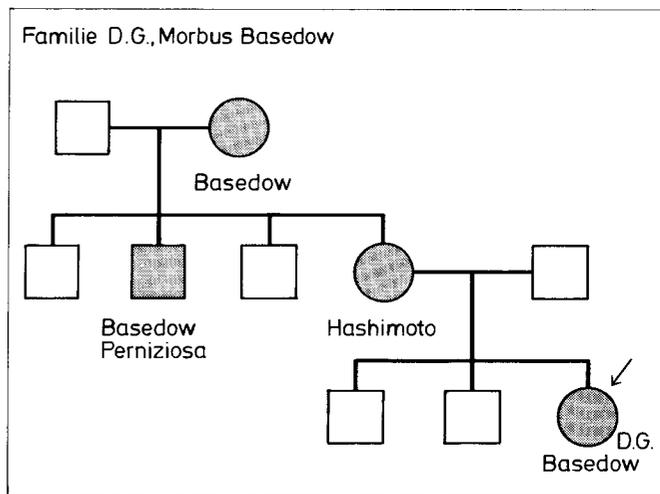


Abb. 6: Endokrine Autoimmunerkrankungen kommen in bestimmten Familien gehäuft vor. Diese sind meist entweder auf die Schilddrüse, das endokrine Pankreas oder die Nebennierenrinde konzentriert. Eine Assoziation von autoimmunem Schilddrüsenerkrankungen mit klinischen oder subklinischen Autoimmunerkrankungen des Magens kann häufig beobachtet werden.

regenerative Prozesse kompensiert wird. Die Erkrankung geht in diesen antikörperpositiven Fällen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in einen insulinpflichtigen Diabetes über.

Bei der Untersuchung scheinbar gesunder Verwandter I. Grades insulinpflichtiger Diabetiker können in 10% Inselzellantikörper nachgewiesen werden und es ist heute bekannt, daß diese Antikörper oft mehrere Jahre vor der plötzlichen Manifestation des Diabetes im Blut nachweisbar sind. Verlaufsbeobachtungen haben gezeigt, daß das Vorhandensein hochtitriger und komplementbindender Inselzellantikörper das Risiko für einen plötzlichen Übergang in einen Diabetes mellitus anzeigen (8).

Polyendokrine Autoimmunerkrankungen

Bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, der Nebennierenrinde und des Pankreas fällt auf, daß sie

- a) **familiär auftreten** (Abb. 6)
- b) manchmal **assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen** vorkommen und
- c) neben dem Nachweis **der spezifischen Antikörper** häufig mit dem Auftreten **anderer organspezifischer Autoantikörper** verbunden sind.

Diese Prinzipien werden unter dem Begriff der polyendokrinen Autoimmunreaktionen zusammengefaßt (9).

Polyendokrinopathien sind im wesentlichen um zwei Organe herum gruppiert: Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind häufig assoziiert mit einer atrophischen Gastritis, einer perniziösen Anämie oder einem insulinpflichtigen Diabetes und den entsprechenden organ-spezifischen Autoantikörpern. Die Autoimmunadrenatitis ist in etwa der Hälfte der Fälle assoziiert mit einer Autoimmunthyreoiditis oder einem insulinpflichtigen Diabetes und den korrespondierenden Antikörpern (Abb. 7). Diese Zusammenhänge weisen darauf hin, daß bei solchen Patienten eine genetische Konstellation vorliegt, die zur immunologischen Reaktion mit körpereigenem Gewebe disponiert.

Tatsächlich lassen sich bei all diesen Erkrankungen bestimmte HLA-Typen gehäuft nachweisen. Man nimmt heute an, daß solche HLA-Gene gekoppelt mit Genen der Immunantwort vererbt werden (10). Zusätzlich spielen offensichtlich noch andere Faktoren wie das Geschlecht der Patienten, das Komplementsystem und äußere Faktoren (z. B. Virusinfektionen) eine Rolle.

Die immunologische Serumuntersuchung trägt neben der aktuellen Diagnostik wesentlich dazu bei, Patienten zu identifizieren, die Gefahr laufen, eine manifeste Autoimmuner-

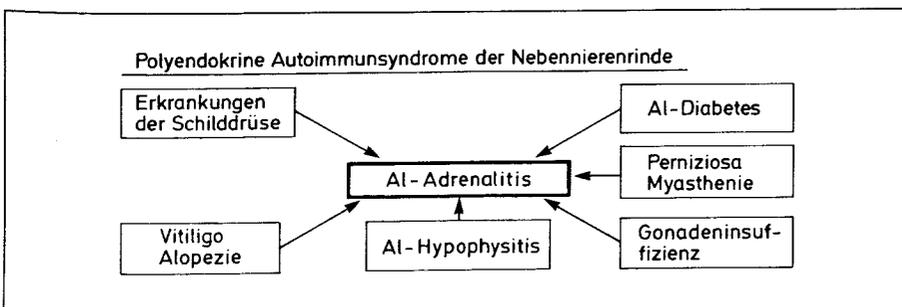


Abb. 7: Der autoimmune Morbus Addison ist in der Hälfte der Fälle mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, einem Diabetes vom Typ I oder anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Die Möglichkeit des künftigen Auftretens solcher assoziierter Autoimmunerkrankungen kann durch eine Bestimmung der entsprechenden Antikörper im Serum abgeschätzt werden.

krankung zu erwerben und eine wichtige künftige Aufgabe der Immunologie ist, exakte Kriterien herauszufinden, die zu einem Übergang vom präklinischen Stadium zur manifesten Autoimmunerkrankung führen.

Literatur

(1) Scherbaum, W. A.: Therapiewoche **31**: 5944–5948 (1981). – (2) Tunbridge, W. M. G., M. Brevis, J. French, F. Clark, D. C. Evered, E. Young, T. Bird, J. Grimley-Evans, D. Appleton: Prognostic significance of raised TSH and thyroid antibodies in otherwise euthyroid subjects. In: J. R. Steckigt & S. Nagataki (Hrsg.) Thyroid Research VIII, Proceedings of the 8th

International Thyroid Congress, Sydney, Australia. Section XVI. Hypothyroidism: Clinical Aspects, S. 519–521. Pergamon Press, Frankfurt 1980. – (3) Scherbaum, W. A., K. O. Rosenau, F. J. Seif: Med. Welt **30**: 1401–1406 (1979). – (4) Schleusener, H.: Therapiewoche **32**: 1002–1012 (1982). – (5) Scherbaum, W. A., P. A. Berg: Dtsch. med. Wschr. **106**: 308–313 (1981). – (6) Scherbaum, W. A., P. A. Berg: Clin. Endocrinol. **16**: 345–352 (1982). – (7) Bottazzo, G. F., R. Mirakian, B. M. Dean, J. M. McNally, D. Doniach: How immunology helps to define heterogeneity in diabetes mellitus. In: J. Köbberling & R. Tattersall (Hrsg.) Sero Symposium No. 47, »The Genetics of Diabetes Mellitus«, S. 79–90, Academic Press, London 1982. – (8) Gorsuch, A. N., K. M. Spencer, J. Lister, J. M. McNally, B. M. Dean,

G. F. Bottazzo, A. G. Cudworth: Lancet **2**: 1363–1365 (1981). – (9) Doniach, D., G. F. Bottazzo: Polyendocrine autoimmunity. In: E. C. Franklin, R. H. Buckley, D. Doniach, J. L. Fahey, C. W. Parker & W. S. Rosse (Hrsg.) Clinical Immunology Update, Reviews for Physicians, S. 95–121, Elsevier New York – Oxford 1981. – (10) Cudworth, A. G., E. Wolf: Metabolism **11**: 389–408 (1982).

(Anschrift des Verf.: Dr. W. A. Scherbaum, Med. Univ.-Poliklinik, Abt. Innere Medizin V, Liebermeisterstraße 14, D-7400 Tübingen)