

# Immuno-Endokrinologie

W.A. Scherbaum, Leipzig

## **Spektrum endokriner Autoimmunerkrankungen (AIE)**

Autoimmunerkrankungen (AIE) können in organ-spezifische und nicht-organspezifische AIE unterteilt werden. Es ist auffällig, daß endokrine AIE einen besonders großen Raum unter den organspezifischen AIE einnehmen. Ihr Spektrum reicht von Erkrankungen peripherer Drüsen, wie den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, dem autoimmunen Morbus Addison und dem Typ 1 (insulinpflichtigen) Diabetes mellitus über den primären idiopathischen Hypoparathyreoidismus und bestimmte Formen der Gonadeninsuffizienz bis zu Autoimmunreaktionen gegen zentral gelegene endokrine Organe, wie die idiopathische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und den zentralen Diabetes insipidus. Die meisten endokrinen AIE sind mit einer Atrophie und einem Versagen der Drüsenfunktion verbunden. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis finden wir aber eine Struma, also eine Hypertrophie der Drüse und beim Morbus Basedow zusätzlich eine Überfunktion vor.

## **Vererblichkeit und Immungenetik endokriner AIE**

Autoimmunerkrankungen treten ohne äußerlich erkennbare Ursache meist sporadisch auf. Sie können aber auch innerhalb einer Familie gehäuft auftreten. Der Großteil dieser erblichen Komponente ist durch Übereinstimmungen der betroffenen Patienten in ihrem HLA-System erklärt, wobei die HLA-Klasse II (DR, DP, DQ) - Gene die primäre Assoziation darstellen. Die HLA-Moleküle muß man sich als Rezeptoren für Antigene oder Autoantigene vorstellen. Beim Typ 1 - Diabetes haben wir eine besonders gute Vorstellung von den molekularen Vorgängen, die Risiko bzw Schutz gegenüber der Erkrankung bieten. Das Vorhandensein einer Asparaginsäure an Position 57 der DQ-Betakette ist mit einem Schutz gegenüber dem Typ 1 - Diabetes verbunden, während bei Typ 1 - Diabetikern meist eine anionisch geladene Aminosäure (non-

Asp 57) an dieser Position sitzt. Die Kombination von non-Asp 57 auf der  $\beta$ -Kette und einem Arginin an Position 52 der Alphakette beinhaltet eine maximale Empfänglichkeit. Für andere endokrine AIE sind andere HLA-Polymorphismen gefunden worden.

### **Polyendokrine Autoimmunerkrankungen**

Bei einigen Patienten mit endokrinen AIE, insbesondere solchen mit Morbus Addison oder dem seltenen idiopathischen primären Hypoparathyreoidismus können bei einem Individuum gleichzeitig oder zeitlich versetzt verschiedene AIT auftreten. Diese polyendokrinen AIE werden später von Herrn Professor Staub näher besprochen.

### **Immunhistochemische Befunde**

Endokrine AIE sind durch ein nicht-eitriges Infiltrat der betroffenen Drüse charakterisiert. Dieses besteht überwiegend aus T-Lymphozyten, die zum Großteil in situ aktiviert sind, und aus B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen. Des Weiteren können in den betroffenen Organen (z.B. Pankreasinseln beim Typ 1 - Diabetes oder Basalmembranen der Schilddrüsenfollikel beim Morbus Basedow) Immunkomplexablagerungen nachgewiesen werden. Ein weiteres auffälliges Merkmal ist das Auftreten einer aberranten Expression von HLA-Klasse II - Molekülen auf der Oberfläche der endokrinen Epithelzellen. Letzteres läßt vermuten, daß die Epithelzellen im Rahmen des pathologischen Prozesses ihr Antigen gegenüber den T-Helferzellen des Immunsystems präsentieren können und damit die antigenspezifischen zytotoxischen Prozesse induzieren.

### **Pathogenese endokriner Autoimmunerkrankungen.**

Als Effektormechanismen der organ-spezifischen autoimmunen Entzündung kommt den T-Lymphozyten die höchste Bedeutung zu. Im Tierversuch kann z. B. die Thyreoiditis durch einen Transfer von T-Lymphozyten von einem kranken auf ein gesundes Tier übertragen werden. Dasselbe gilt für den insulinpflichtigen Diabetes mellitus der spontan diabetischen NOD-Maus. Aktivierte und spezifisch sensibilisierte T-Zellen lassen sich dann meist auch im peripheren Blut dieser Patienten nachweisen. Neben den direkt zytotoxischen Eigenschaften der T-Zellen spielen die von ihnen

sezernierten Zytokine und sowie infiltrierende Makrophagen und natürliche Killerzellen eine Rolle. Alle Immunzellen produzieren eine Vielzahl von Effektormolekülen (z.B. freie Sauerstoffradikale, Perforin, Tumor-Nekrosefaktor-alpha, Interferon-gamma, Interleukin-1 und andere Cytokine), die die Funktion und Integrität endokriner Zellen beeinträchtigen können. Ein Teil der Zytokine verändert die Adhärenz von Immunzellen an den Gefäßendothelien und den Epithelzellen und kann so zur Verstärkung des pathologischen Immunprozesses beitragen. Die Autoantikörper spielen bei der Pathogenese der Organentzündung eine untergeordnete Rolle. Nichtsdestoweniger können solche Autoantikörper die klinischen Symptome z.T. wesentlich bestimmen. Dafür geben die schilddrüsenstimulierenden TSH-Rezeptor-Antikörper ein eindrucksvolles Beispiel. Sie sind wesentlich für die Hyperthyreose des Morbus Basedow verantwortlich. Herr Professor H. Bürgi wird in seinem Vortrag näher darauf eingehen.

#### **Autoantikörper als diagnostische Marker endokriner AIE**

Autoantikörper spielen in der klinischen Diagnostik endokriner AIE eine hervorragende Rolle. Endokrine Autoantikörper können mit drei Kategorien von Antigenen reagieren:

- mit zytoplasmatischen Antigenen
- mit an der Zelloberfläche gelegenen Molekülen, meist Rezeptoren und
- mit Sekretionsprodukten von Drüsen, z.B. Insulin oder T4

Während einige Autoantikörper, wie z.B. mikrosomale Schilddrüsenantikörper in niedrigen Titerstufen häufig auch bei Normalpersonen häufig vorkommen, sind andere schon beim Nachweis im unverdünnten Serum relevant. Dies betrifft z.B. die Nebennierenrinden-Antikörper, die in der ätiologischen Abklärung des Morbus Addison eine besonders wichtige Rolle spielen. Der Nachweis von NNR-Antikörpern im Serum macht eine autoimmune Genese des Morbus Addison höchst wahrscheinlich. Bei dieser Erkrankung sind in etwa 70% der Fälle assoziierte andere endokrine Autoantikörper nachweisbar und in einem Drittel der Fälle tritt eine weitere AIE, meist eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung oder ein Typ 1 - Diabetes hinzu. Weitere endokrine Antikörper, die schon in niedrigen Titerstufen

Relevanz haben, sind die Inselzellantikörper sowie Autoantikörper gegen Hypophysenvorderlappenzellen und Antikörper gegen Vasopressinzellen des Hypothalamus.

Aus dem Nachweis von Autoantikörpern im Serum kann nicht direkt auf das Vorliegen der entsprechenden AIE geschlossen werden, da die autoimmune Entzündung funktionell kompensiert bleiben und eventuell eine andere Erkrankung zugrundeliegen kann, die zur organbezogenen Stimulation des Immunsystems führt. Z.B. sind bis zu 50% der Fälle von Lymphomen der Schilddrüse mit dem Auftreten von Schilddrüsenantikörpern im Serum verbunden. Etwa ein Drittel der Patienten mit einem hypothalamischen Diabetes insipidus auf dem Boden einer Histiozytosis X haben in ihrem Serum Autoantikörper gegen hypothalamische Vasopressinzellen. Dies ist damit zu erklären, daß infiltrierte Histiozytosis X-Zellen ähnlich wie Makrophagen den T-Helferzellen Antigen präsentieren und so eine B-Zell-Stimulation und die Antikörperproduktion induzieren können.

#### **Autoantikörper zum Screening auf subklinische AIE**

Trotz der oben genannten Einschränkungen gibt der Nachweis von Autoantikörpern wichtige Hinweise auf die Genese einer Erkrankung und bei gesunden Individuen auch auf mögliche subklinische Störungen, die dann durch gezielte Funktionstests aufgedeckt werden können. Autoantikörpertests können daher als Screeningmethode zur Erfassung von Risikopersonen unter erstgradig Verwandten von Patienten mit einer bestimmten AIE dienen. Auf dem Gebiet des Diabetes gibt es dazu umfangreiche Studien die zeigen, daß der serologische Nachweis von Inselzellantikörpern, Insulin-Autoantikörpern und Antikörpern gegen das 64Kd Inselzellprotein dem Auftreten des Typ 1 - Diabetes um Jahre vorausgehen kann. Derzeitige Bemühungen gehen dahin, das Auftreten des Diabetes durch eine Immunmodulation in der prädiabetischen Phase zu verhindern.

#### **Die mit den Autoantikörpern reagierenden Antigene**

Während die meisten Autoantikörper ursprünglich auf Grund ihrer immunhistochemischen Reaktivität, z.B. im indirekten Immunfluoreszenztest, beschrieben waren, ist heute ein Großteil der

reaktiven Antigene isoliert und auf molekularer Ebene definiert (siehe Tabelle). Z.T. können über die klonierten Gene und die Expression der Genprodukte rekombinante humane Antigene hergestellt werden, die es erlauben, einfache und gut reproduzierbare Antikörpertests (z.B. ELISA's) zu entwickeln. Bei diesen Antigenen handelt es sich meist um Enzyme, die eine wichtige Funktion im spezifischen Metabolismus der entsprechenden Zelle ausüben. Dies trifft z.B. für das mikrosomale Schilddrüsenantigen, die Thyreoperoxidase, zu, die für die Produktion der Schilddrüsenhormone essentiell ist. Ein anderes Beispiel sind die P450c21 und P450c17-alpha - Hydroxylasen der Nebennierenrinde bei verschiedenen Formen des autoimmunen Morbus Addison.

#### **Was sagen die Antikörpertiter und Komplementbindungstests aus?**

Der Laie möchte gerne eine klare Aussage haben, ob bestimmte Antikörper vorhanden sind oder nicht. Eine solche Aussage hilft oft diagnostisch nicht weiter. Mit einem empfindlichen Radioimmunoassay wurden z.B. bei 25% einer gemischten Krankenhauspopulation mikrosomale Schilddrüsenantikörper nachgewiesen. Hohe Autoantikörpertiter sind in der Regel relevanter als niedrige. Außerdem spielt die Bestimmungsmethode eine Rolle, die u.a. auch die Affinität der Antikörper erfaßt. Im Gegensatz zu den mit kompetitiven Flüssigphasen-Assays (RIA) nachgewiesenen, hochaffinen Insulin-Autoantikörpern sind niedrig-affine, mit Festphasentests (ELISA's) nachgewiesene Insulin-Autoantikörper bei Verwandten von Typ 1 - Diabetikern nicht mit einem erhöhten Diabetesrisiko verbunden.

Beim Nebennierenrinden-Antikörper positiven und bei Inselzellantikörper - positiven gesunden Individuen ist das Risiko für eine rasche Manifestation der dazugehörigen Krankheit stark erhöht, wenn die Antikörper Komplement binden. Allerdings ist diese Eigenschaft meist mit dem Vorhandensein hoher Antikörpertiter verbunden.

Bei einigen endokrinen Erkrankungen sind zahlreiche spezifische Autoantikörper bekannt. Z.B. sind beim Typ 1 Diabetes mindestens 13 krankheitsspezifische Autoantikörper beschrieben. Welche Bedeutung haben sie alle? Sind dies lediglich Epiphänome? Was ist das primäre Antigen? Hierzu sind mit der Thyreoperoxidase

und auch mit rekombinanten TSH - Rezeptoren eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden, die zeigen, daß es einige wenige Antigenbindungsstellen (Epitope) gibt, mit denen nahezu alle TPO- bzw TSH-R positiven Patienten mit Morbus Basedow reagieren. Bei der experimentell-allergischen Enzephalomyelitis (EAE), einem Tiermodell der Multiplen Sklerose, konnte sehr eindrucksvoll belegt werden, daß nach der primären Immunisierung zunächst eine Reaktion gegen einzelne Determinanten des Antigens Basisches Myelinprotein erfolgt und daß nach dieser Induktionsphase mit zunehmenden Chronizität zusätzliche Determinanten immunogen werden.

#### **Therapeutische Aspekte bei endokrinen AIE**

Die meisten endokrinen AIE werden symptomatisch behandelt, d.h. bei Unterfunktion einer Substitution mit Hormonen und beim Morbus Basedow einer thyreostatischen Therapie unterzogen. Beim Typ 1 - Diabetes sind jedoch auf Grund der mannigfaltigen Folgeerkrankungen zahlreiche Versuche unternommen worden, die Krankheit nach Ihrem Ausbruch durch eine immunsuppressive Therapie zu heilen. Diese Versuche sind jedoch letztlich fehlgeschlagen, so daß die derzeitigen Bemühungen darauf gerichtet sind, schon in der prädiabetischen Phase durch immunmodulatorische Maßnahmen einzugreifen.

#### Literaturhinweise

Boehm, B.O., B. Manfras, J. Seißler, K. Schöffling, M. Glück, G. Holzberger, S. Seidl, P. Kühnl, M. Trucco, W.A. Scherbaum: Epidemiology and immunogenetic background of islet cell antibody positive non-diabetic schoolchildren: the Ulm-Frankfurt population study. Diabetes 40 (1991), 1435-1439.

Boehm, B.O., J. Seißler, M. Glück, B.J. Manfras, H. Thomas, W.A. Rudert, K.-H. Usadel, M. Trucco, W.A. Scherbaum: The level and the persistence of islet-cell antibodies in healthy schoolchildren are associated with polymorphic residues of the HLA-DQ $\beta$  chain. Disease Markers 9 (1991), 273-280.

Dorman, J.S., LaPorte, R.E., Stone, R.A., Trucco, M.: Worldwide differences in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ $\beta$  chain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 7370-7374.

Richter, W., J. Endl, T.H. Eiermann, M. Brandt, R. Kientsch-Engel, C. Thivolet, R. Pujol-Borrell, H. Jungfer, W.A. Scherbaum: Human monoclonal antibodies from patients with Type 1 diabetes reveal glutamate decarboxylase as the major cytoplasmic islet cell antigen. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992), 8467-8471.

Scherbaum, W.A., P.A. Berg: Development of adrenocortical failure in non-addisonian patients with antibodies to adrenal cortex. A clinical follow-up study. Clin. Endocrinol. 16 (1982), 345-352.

Scherbaum, W.A., G.F. Bottazzo: Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus. Evidence for an autoimmune variant. Lancet 1 (1983), 897-901.

Scherbaum, W.A., J.A.H. Wass, G.M. Besser, G.F. Bottazzo, D. Doniach: Autoimmune cranial diabetes insipidus with other endocrine diseases and with histiocytosis X. Clin. Endocrinol. 25 (1986), 411-420.

Scherbaum, W.A., P. Youniou, D. Tater, J. Jouquan, R. Pujol-Borrell, J.P. Bercovici, G.F. Bottazzo: Polyendocrinopathies autoimmunes. Hypotheses pathogeniques. Annales d'Endocrinologie (Paris) 47 (1986), 420-428.

Scherbaum, W.A., U. Schrell, M. Glück, R. Fahlbusch, E.F. Pfeiffer: Autoantibodies to pituitary corticotropin-producing cells: possible marker for unfavourable outcome after pituitary microsurgery for Cushing's disease. Lancet 1987/1, 1394-1398.

Scherbaum, W.A.: Molekulare Grundlagen der Ätiologie und Pathogenese des Typ 1 - Diabetes. Med. Welt 43 (1992), 209-215.

Scherbaum, W.A., H. Kolb: Ätiologie und Früherkennung des Typ 1 - Diabetes. In: W. Waldhäusl & F.A. Gries: Diabetes in der Praxis, S.48-58. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1993.

Riley, W.R., MacLaren, N.K., Krischer, J., Spillar, R.P., Silverstein, J.H., Schatz, D.A., Schwartz, S., Malone, J., Shah, S., Vadheim, C., Rotter, J.I.: A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. N. Engl. J. Med. 323 (1990), 1167-1172.

Theofilopoulos, A.N., Kofler, R.: Molecular aspects of autoimmunity. Immunology Today 10 (1989), 180-183.

Weetman, A.P.: Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. Clin. Endocrinol. 36 (1992), 307-323.

Yassin, N., M. Glück, J. Seißler, B.O. Boehm, E. Heinze, E.F. Pfeiffer, W.A. Scherbaum: Insulin autoantibodies as determined by competitive radiobinding assay are positively correlated with impaired beta-cell function. Klin. Wochenschr. 69 (1991), 736-741.

Spektrum der Autoimmunerkrankungen

	Krankheit	Autoantigene
organ- spezifisch	Autoimmunthyreoiditis	TPO, Tg, TSH-Rezeptor
	Morbus Basedow	TSH-Rezeptor, TPO, Tg
	Typ 1 Diabetes	GAD, Insulin u.a.
	I° Morbus Addison	21 Hydroxylase (P450c21)
	APS Typ 1	17-alpha Hydroxylase
	Myasthenia gravis	Acetylcholinrezeptor
	Perniziöse Anämie	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase
	Pemphigus vulgaris	Interzell.subst./Epidermis
	AI Hepatitis Typ II	Cytochrom P450-dbl
	PBC	mitochondriale Antigene: PDH-E2, BCKD-E2, comp.X-PDH
	AI hämolyt. Anämie	Erythrozytenantigene
	Goodpasture-Syndrom	Basalmembran Glom./Lunge
	Felty Syndrom	Neutrophilenantigene
	Sjögren-Syndrom	SS-A/Ro, SS-B/La
chron. Polyarthrit	IgG, RANA, Nucleoprotein, nukleäre Matrix	
	Sharp-Syndrom	nRNP
nicht organ- spezifisch	Progr. Sklerodermie	Topoisomerase I,
	Dermatomyositis	PM-1, Jo-1, Ku
	Systemischer LE	dsDNA, Histone, Sm, SS-A/Ro SS-B/La, nukleäre Matrix, dsRNA, neuronale Antigene, Lymphos, Erys, Thrombos

TPO = Thyreoperoxidase, Tg = Thyreoglobulin, GAD = Glutamat-Decarboxylase, APS = autoimmunes polyglanduläres Syndrom, AI = autoimmun, PBC = primär biliäre Zirrhose