

15. Winterthurer Fortbildungskurs «Immuno-Endokrinologie/Endokrino-Immunologie» (Organisation: Dr. med. H. Kappeler, Winterthur), Winterthur, 10. Juni 1993

# Immuno-Endokrinologie

Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum, Universität Leipzig, Medizinische Klinik III, Johannisallee 32, D-04103 Leipzig

**Das Spektrum endokriner Autoimmunerkrankungen reicht von Erkrankungen peripherer Drüsen bis zu hypophysären und hypothalamischen Störungen. Die zellulären und humoralen Autoimmunreaktionen können zu einer Atrophie und Insuffizienz oder manchmal auch zu einer Hypertrophie und Überfunktion einer Drüse führen. Der immungenetische Hintergrund und die Immunreaktion mit den Autoantigenen können heute auf einer molekularen Basis studiert werden. Daraus ergeben sich neue diagnostische und therapeutische Ansätze.**

## Spektrum endokriner Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen (AIE) können in organspezifische 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 (Tab. 1). 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 spo-

radisch 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 (human leucocyte antigen system) erklärt, wobei meist 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 beziehungsweise 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 [27, 28, 1]. 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 Addi-

son oder dem seltenen idiopathischen primären Hypoparathyreoidismus können bei einem Individuum gleichzeitig oder zeitlich versetzt verschiedene Autoimmunerkrankungen auftreten [4, 13]. Subklinische Formen der assoziierten Autoimmunerkrankungen können durch die Bestimmung der entsprechenden organspezifischen Autoantikörper aufgedeckt werden. Zur Ätiologie solcher polyendokriner Autoimmunerkrankungen gibt es eine Reihe von Hypothesen [21]. Es kann aber als gesichert angenommen werden, dass dafür keine mit verschiedenen endokrinen Organen kreuzreagierenden Autoantikörper verantwortlich sind. Vielmehr handelt es sich dabei um einzelne Spezifitäten mit Reaktionen gegen organspezifische Antigene. Nach dem Modell des Molecular Mimikry könnten aber zytotoxische T-Zellen, die im Gefolge eines Virusinfekts auftreten, mit verschiedenen Epitopen auf endokrinen Organen reagieren [16].

## 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 beziehungsweise Plasmazellen. Des weiteren können in den betroffenen Organen (zum Beispiel Pankreasinseln beim Typ 1-Diabetes oder Basalmembranen der Schilddrüsenfollikel beim Morbus Basedow) Immunkomplexablagerungen nachgewiesen werden [3, 9]. Ein weiteres auffälliges Merkmal ist das Auftreten einer aberranten Expression von HLA-Klasse II-Molekülen auf der Oberfläche der endokrinen Epithelzellen [7]. Letzteres lässt vermuten, dass die Epithelzellen im Rahmen des pathologischen Prozesses ihr An-

tigen gegenüber den T-Helferzellen des Immunsystems präsentieren können und damit die antigen-spezifischen zytotoxischen Prozesse induzieren [2].

**Pathogenese endokriner Autoimmunerkrankungen**

Als Effektormechanismen der organspezifischen autoimmun Entzündung kommt den T-Lymphozyten die höchste Bedeutung zu. Im Tierversuch kann zum Beispiel die Thyroiditis durch einen Transfer von T-Lymphozyten von einem kranken auf ein gesundes Tier übertragen werden [18]. Dasselbe gilt für den insulinpflichtigen Diabetes mellitus der spontan diabetischen NOD(non-obese diabetic)-Maus. Solche aktivierte und spezifisch sensibilisierte T-Zellen lassen sich dann meist auch im peripheren Blut dieser Patienten nachweisen [17]. Neben den direkt zytotoxischen Eigenschaften der T-Zellen spielen die von ihnen sezernierten Zytokine sowie infiltrierende Makrophagen und natürliche Killerzellen eine Rolle. Alle Immunzellen produzieren eine Vielzahl von Effektormolekülen (zum Beispiel freie Sauerstoffradikale, Perforin, Tumor-Nekrosefaktor-alpha, Interferon-gamma, Interleukin-1 und andere Zytokine), 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. Trotzdem können solche Autoantikörper die klinischen Symptome zum Teil wesentlich bestimmen. Dafür geben die schilddrüsenstimulierenden TSH-Rezeptor-Antikörper ein eindrucksvolles Beispiel. Sie sind wesentlich für die Hyperthyreose des Morbus Basedow verantwortlich.

**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:

- 1) mit zytoplasmatischen Antigenen;
- 2) mit an der Zelloberfläche gelegenen Molekülen, meist Rezeptoren;
- 3) mit Sekretionsprodukten von Drüsen, zum Beispiel Insulin oder Thyroxin.

Während einige Autoantikörper, wie zum Beispiel die gegen Thyreoperoxidase (TPO) gerichteten mikrosomalen Schilddrüsenantikörper in niedrigen Titerstufen häufig auch bei Normalpersonen vorkommen, sind andere schon beim Nachweis im unverdünnten Serum relevant. Dies be-

trifft zum Beispiel 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 [4]. 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 [8, 14, 15]. Weitere endokrine Antikörper, die schon in niedrigen Titerstufen Relevanz haben, sind die zytoplasmatischen Inselzellantikörper sowie Autoantikörper gegen Hypophysenvorderlappenzellen [12, 23] und Antikörper gegen Vasopressinzellen des Hypothalamus [20].

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 [29]. Zum Beispiel sind bis zu 50% der Fälle von Lymphomen der Schilddrüse mit dem Auftreten von Schilddrüsenantikörpern im Serum verbunden [6, 25]. Etwa ein Drittel der Patienten mit einem hypothalamischen Diabetes insipidus auf dem Boden einer Histiozytosis X haben in ihrem Serum Autoantikörper gegen hypothalamische Vasopressinzellen [22]. 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 Antikörperproduktion induzieren können. Trotz der oben genannten Einschränkungen gibt der Nachweis von Autoantikörpern wichtige Hinweise auf die Genese einer Erkrankung. Bei gesunden Individuen kann ein positiver Autoantikörperbefund einen Hinweis auf subklinische Störungen geben, die dann durch gezielte Funktionstests aufgedeckt werden können. Autoantikörpertests können daher als Screeningmethode zur Erfassung von Risikopersonen, insbesondere unter erstgradig Verwandten von Patienten mit einer bestimmten AIE dienen. Auf dem Gebiet des Diabetes gibt es dazu umfangreiche Studien, die zeigen, dass die serologische Nachweisbarkeit von Inselzellantikörpern, Insulin-Autoantikörpern und Antikörpern gegen das 64 KD Inselzellprotein dem Auftreten des Typ 1-Diabetes um Jahre vorausgehen kann [24]. Derzeitige Bemühungen gehen dahin, das Auftreten des Diabetes durch eine Immunmodulation in der prädiabetischen Phase zu verhindern.

Während die meisten Autoantikörper ursprünglich auf Grund ihrer immunhisto-

Tab. 1: Spektrum der Autoimmunerkrankungen (TPO = Thyreoperoxidase, Tg = Thyreoglobulin, GAD = Glutamat-Decarboxylase, APS = autoimmunes polyglanduläres Syndrom, AI = autoimmun, PBC = primär bilidre Zirrhose)

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

chemischen Reaktivität, zum Beispiel im indirekten Immunfluoreszenztest, beschrieben waren, ist heute ein Grossteil der reaktiven Antigene isoliert und auf molekularer Ebene definiert. Zum Teil können über die klonierten Gene und die Expression der Genprodukte rekombinante humane Antigene hergestellt werden. Bei diesen Antigenen handelt es sich meist um Enzyme, die eine wichtige Funktion im spezifischen Metabolismus der entsprechenden Zelle ausüben. Dies trifft zum Beispiel für das mikrosomale Schilddrüsenantigen, die Threoperoxidase, zu, die für die Produktion der Schilddrüsenhormone essenziell ist. Ein anderes Beispiel sind die P450c21 und P450c17-alpha-Hydroxylasen der Nebennierenrinde beim Morbus Addison. Die Rolle des in den Betazellen der Pankreasinseln angereicherten Antigens GAD (Glutamat-Decarboxylase) ist noch nicht ganz klar. Wahrscheinlich hemmt es den suppressiven Einfluss von Somatostatin.

**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 Radio-Immunoassay wurden bei 25% einer gemischten Krankenhauspopulation mikrosomale Schilddrüsenantikörper nachgewiesen. Hohe Autoantikörpertiter sind in der Regel relevanter als niedrige. Ausserdem spielt die Bestimmungsmethode eine Rolle, durch die unter anderem auch die Affinität der Antikörper mit definiert ist. 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 [5, 30]. Beim Nebennierenrindenantikörper-positiven und bei Inselzellantikörper-positiven gesunden Individuen ist das Risiko für eine rasche Manifestation der dazugehörigen Krankheit stark erhöht, wenn die Antikörper Komplement binden [19, 26]. Allerdings ist diese Eigenschaft meist mit hohen Antikörpertitern verbunden.

Bei einigen endokrinen Erkrankungen sind zahlreiche spezifische Autoantikörper bekannt. Zum Beispiel sind beim Typ 1-Diabetes mindestens 12 krankheitsspezifische Autoantikörper beschrieben. Es stellt sich daher die Frage, welche Bedeutung diese Antikörper haben und ob sie lediglich Epiphänomene darstellen. Was ist das primäre Antigen? Hierzu sind mit der Threoperoxidase und auch mit rekombinanten TSH-Rezeptoren eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden,

die zeigen, dass es einige wenige Epitope gibt, mit denen nahezu alle TPO-beziehungsweise TSH-R-positiven Patienten mit Morbus Basedow reagieren [11]. 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 Immundominanz einer einzigen antigenen Determinante mit zunehmender Chronizität zusätzliche Determinanten immunogen werden [10]. Diese Ausweitung der Immunreaktion scheint also tatsächlich ein Epiphänomen darzustellen.

**Literatur**

[1] Boehm, B.O., Seissler, J., Glück, M., Manfras, B.J., Thomas, H., Rudert, W.A., Usadel, K.-H., Trucco, M., Scherbaum, W.A.: The level and the persistence of islet-cell antibodies in healthy school-children are associated with polymorphic residues of the HLA-DQB chain. *Disease Markers* 1991; 9:273-280.

[2] Bottazzo, G.F., Pujol-Borrell, R., Hanafusa, T., Feldmann, M.: Role of aberrant HL-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 2:1115-1119.

[3] Bottazzo, G.F., Dean, B.M., McNally, J.M., MacKay, E.H., Swift, P.G.F., Gamble, D.R.: In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 353-360.

[4] Doniach, D., Bottazzo, G.F.: 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*, pp 95-121. Elsevier, New York, Oxford 1981.

[5] Greenbaum, C.J., Palmer, J.P., Kuglin, B., Kolb, H. and Participating Laboratories: Insulin autoantibodies measured by radioimmunoassay methodology are more related to insulin-dependent diabetes mellitus than those measured by enzyme-linked immunosorbent assay: results of the Fourth International Workshop on the Standardization of Insulin Autoantibody Measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74:1040-1044.

[6] Hamburger, J.L., Miller, J.M., Kini, S.R.: Lymphoma of the thyroid. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 685-693.

[7] Hanafusa, T., Pujol-Borrell, R., Chiovato, L., Russell, R.C.G., Doniach, D., Bottazzo, G.F.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 1983; 2:1111-1115.

[8] Irvine, W.J., Steward, A.G., Scarth, L.: A clinical and immunological study of adrenocortical insufficiency (Addison's disease). *Clin. exp. Immunol.* 1967; 2: 31-69.

[9] Kalderson, A.E., Boggard, H.A.: Immune complex deposits in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Am. J. Med.* 1977; 63:729-734.

[10] Lehmann, P.V., Forsthuber, T., Müller, A., Sercarz, E.E.: Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* 1992; 358:155-157.

[11] Ludgate, M., Elisei, R., Swillens, S., Vassart, G.: Studies with recombinant autoepitopes of thyroid peroxidase. In: *Autoimmune Thyroiditis. Approaches Towards its Etiological*

Differentiation. W.A. Scherbaum, U. Bognner, B. Weinheimer, G.F. Bottazzo (Hrsg.). S. 155-159. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1991.

[12] Mirakian, R., Cudworth, A.G., Bottazzo, G.F., Richardson, C.A., Doniach, D.: Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:755-759.

[13] Neufeld, M., MacLaren, N., Blizzard, R.M.: Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr. Annals* 1980; 9:43-53.

[14] Nerup, J.: Addison's disease - clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 1974a; 76: 127-141.

[15] Nerup, J.: Addison's disease - serological studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 1974b; 74:142-158.

[16] Oldstone, M.B.A.: Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987; 50:819-820.

[17] Roep, B.O., Arden, S.D., de Vries, R.R.P., Hutton, J.C.: T-cell clones from a type-1 diabetes patient respond to insulin secretory granule proteins. *Nature* 1990; 345: 632-634.

[18] Romball, C.G., Weigle, W.O.: Transfer of experimental autoimmune thyroiditis with T cell clones. *J. Immunol.* 1987; 138: 1092-1098.

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

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

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

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

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

[24] Scherbaum, W.A., Kolb, H.: Ätiologie und Früherkennung des Typ-1 Diabetes. In: *Diabetes in der Praxis*. W. Waldhäusl, F.A. Gries (Hrsg.). S. 48-58. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992.

[25] Sirota, D.K., Segal, R.L.: Primary lymphomas of the thyroid gland. *JAMA* 1979; 16:1743-1746.

[26] Tarn, A.C., Thomas, J.M., Dean, B.M., Ingram, D., Schwarz, G., Bottazzo, G.F., Gale, E.A.M.: Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; i:845-850.

[27] Todd, J.A., Bell, J.I., McDevitt, H.O.: HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329:599-604.

[28] Trucco, M., Dorman, J.S.: Immunogenetics of insulin-dependent diabetes mellitus in humans. *CRC Critical Rev. Immunol.* 1989; 9:182-203.

[29] Winter, W.E., MacLaren, N.K.: To what extent is polyendocrine serology related to the clinical expression of disease? *Balliere's Clin. Immunol. Allerg.* 1987; 1:109-123.

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