

Werner A. Scherbaum

Seltenerer Immunopathien des endokrinen Systems

Zusammenfassung: Der idiopathische Morbus Addison, der idiopathische primäre Hypoparathyreoidismus und der idiopathische Diabetes insipidus sind sehr seltene endokrine Erkrankungen, bei denen häufig autoimmune Mechanismen zugrunde liegen. Durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper oder sensibilisierter Lymphozyten im Patientenblut lassen sich die autoimmunen Formen differentialdiagnostisch von anderen Ursachen des Funktionsausfalls der entsprechenden Drüsen abgrenzen. Die immunologische und immungenetische Untersuchung erlaubt außerdem, Risikogruppen zu erkennen und bei Nachweis einer Funktionsstörung die Therapie frühzeitig einzuleiten.



Dr. med. Werner A. Scherbaum

Nahezu alle endokrinen Organe können von Autoimmunerkrankungen betroffen werden. Daher gehört die Suche nach einer autoimmunen Ursache zum differentialdiagnostischen Repertoire bei zunächst unklaren endokrinologischen Störungen (36). Der Nachweis spezifischer Autoantikörper sowie spezifisch sensibilisierter Lymphozyten im Blut der Patienten können als die charakteristischen immunologischen Befunde angesehen werden.

Das Spektrum des klinischen Korrelats der autoimmunen Entzündung reicht von der klinisch und biochemisch intakten Funktion des entsprechenden Organs (2, 38) bis zum kompletten Ausfall der Hormonsekretion (10, 14). Es ist eine vornehmliche ärztliche Aufgabe, Risikogruppen zu identifizieren (16, 31, 42) und durch die Anwendung oder Veranlassung geeigneter Antikörperuntersuchungen die Diagnose frühzeitig zu stellen. Die Früherkennung seltenerer Autoimmunerkrankungen des endokrinen Systems ist oft sehr problematisch und daher verdient ihre Beschreibung ein besonderes Interesse.

Morbus Addison

Die autoimmune Zerstörung der Nebennierenrinde (NNR) stellt in Mitteleuropa die häufigste Ursache für einen Morbus Addison dar (20). Dagegen sind andere Ursachen wie eine Tuberkulose, beidseitige Nebennierenmetastasen, vaskuläre oder infektiöse Prozesse (15, 19, 25) nur

für insgesamt 30 Prozent der Fälle anzuschuldigen. Daher steht die Suche nach einer Autoimmunadrenälitis im Vordergrund bei der ätiologischen Abklärung einer primären NNR-Insuffizienz (32), (Abb. 1).

Mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik (IFL) können beim idiopathischen Morbus Addison in 50 bis 60 Prozent der Fälle Autoantikörper gegen Zytoplasmabestandteile der NNR-Zellen nachgewiesen werden (3, 29, 44), (Abb. 2). Als Antigen eignen sich am besten menschliche Nebennieren von Spendern mit der Blutgruppe 0. Bei einer positiven Reaktion fluoreszieren meist alle drei Schichten der NNR, nicht

jedoch das Nebennierenmark. Die Titer sind niedrig und schon eine positive Reaktion im unverdünnten Serum ist bedeutungsvoll, da die Antikörper bei Normalpersonen in weit unter 1 Prozent der Fälle gefunden werden (12, 19). Wir haben kürzlich einen hochempfindlichen ELISA entwickelt, mit dem es gelang, bei 78 Prozent der Patienten mit einem idiopathischen Morbus Addison NNR-Antikörper nachzuweisen (41).

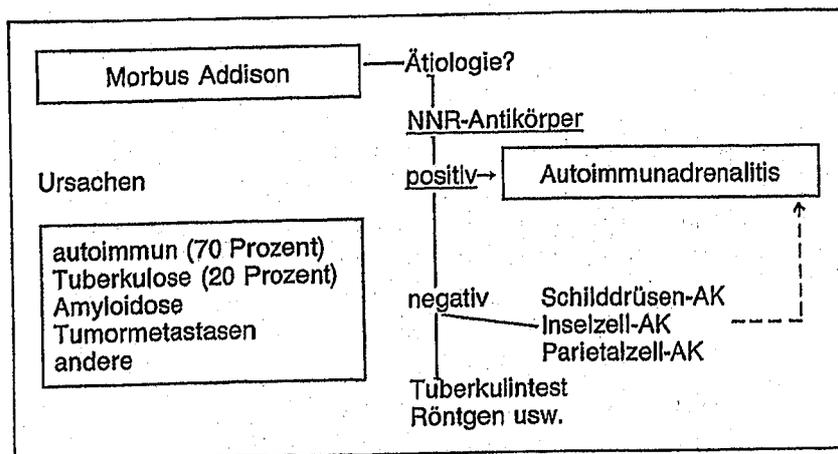


Abb. 1: Stellung der Antikörperuntersuchung in der Differentialdiagnose des Morbus Addison

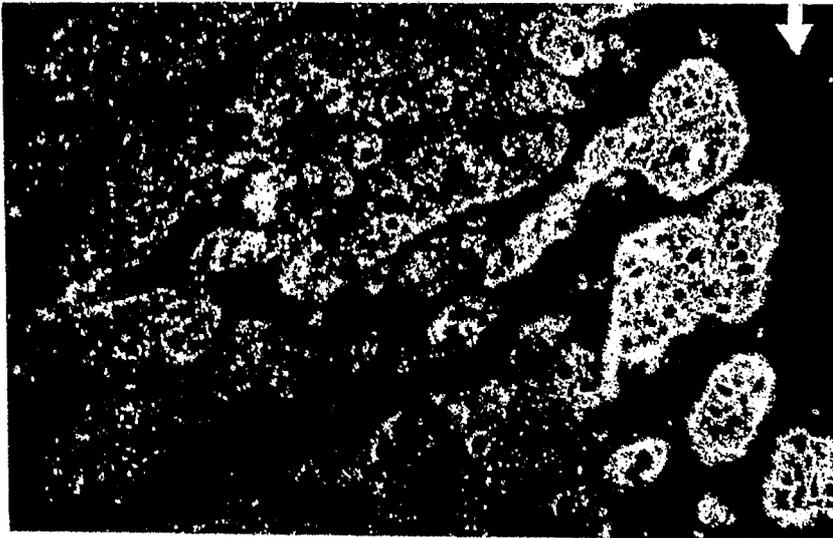


Abb. 2: Immunfluoreszenzmuster der Nebennierenrindenantikörper, nachgewiesen an Kryostatenschnitten menschlicher Nebenniere. Der Pfeil weist auf die reaktionslose Nebennierenkapsel

Dieser Test ist empfindlicher als die IFL, er ist sehr gut reproduzierbar und bei entsprechender apparativer Ausstattung auch durch angelerntes Hilfspersonal durchführbar. Er wird daher die IFL für die Routinediagnostik der NNR-Antikörper ablösen.

Ein positiver Autoantikörperbefund sichert die Diagnose einer Autoimmunadrenälitis; ein negatives Ergebnis schließt sie jedoch nicht aus. Die NNR-Antikörper fallen nämlich im Laufe der Jahre ab und können dann ganz verschwinden (40), während der Morbus Addison oft erst nach vielen Jahren manifest wird, wenn beide Drüsen weitgehend zerstört sind. Auch wenn die spezifischen Autoantikörper negativ sind, läßt der Nachweis anderer organspezifischer Autoantikörper, die Diagnose einer assoziierten autoimmunen Schilddrüsenerkrankung oder eines Diabetes Typ I eine autoimmune Genese des Morbus Addison annehmen (26). Außerdem kann auch ein positiver MIF-Test mit Nachweis von spezifisch gegen die NNR sensibilisierten Lymphozyten im Patientenblut die Diagnose sichern (27). Dieser Test ist allerdings aufwendig und wenig standardisiert.

Patienten mit einem unerkannten latenten Morbus Addison sind wegen ihrer eingeschränkten Cortisolreserve bei Stresssituationen jeder Art vital gefährdet. Durch den Nachweis von NNR-Antikörpern können Risikogruppen erkannt werden: erstgradig Verwandte

von Patienten mit Morbus Addison sollten getestet werden. Bei der Untersuchung von Patienten, bei denen eine endokrine Autoimmunerkrankung vorlag, fanden wir in 3 bis 10 Prozent der Fälle NNR-Antikörper (Tab. 1), und bei der Kontrolle der Cortisolreserve der NNR im Synacthentest war bei drei von 30 Antikörper-positiven Individuen eine eingeschränkte Funktion festzustellen, und zwei weitere erwarben im Laufe von drei Jahren eine meßbare NNR-Insuffizienz (33). Diese Patienten gaben uncharakteristische Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit an, die sich nach Einleitung einer Substitutionstherapie mit Cortisol besserten.

Vorzeitige Menopause bei Morbus Addison

Der unbehandelte Morbus Addison geht oft mit einer hypergonadotropen primä-

ren oder sekundären Amenorrhö einher. Die Zyklen treten aber in der Regel wieder auf, wenn die Substitutionstherapie mit Cortisol eingeleitet wird. In etwa 15 Prozent der Fälle finden sich jedoch Autoantikörper, die nicht nur gegen NNR-Gewebe, sondern auch gegen steroidproduzierende Zellen von Gonaden (Abb. 3 u. 4) und Plazenta gerichtet sind (1). Bei diesen Patienten liegt meist eine prämatüre Menopause vor, die durch eine Substitutionsbehandlung der NNR-Insuffizienz nicht zu therapieren ist. In den meisten Fällen von prämatürer Menopause finden sich weder Steroidzellantikörper noch ein Morbus Addison. Bei diesen Patienten ist die zugrundeliegende Ursache der sekundären Amenorrhö bisher noch unklar.

Primärer Hypoparathyreoidismus

Der idiopathische primäre Hypoparathyreoidismus ist auf eine erworbene Atrophie der Nebenschilddrüsen zurückzuführen. Die Erkrankung ist in Mitteleuropa äußerst selten und sie scheint in skandinavischen Ländern etwas häufiger vorzukommen (24). Die ersten Symptome treten schon im Kindesalter auf und es können in wechselnder Reihenfolge ein autoimmuner Morbus Addison oder eine therapierefraktäre mukokutane Candidiasis hinzutreten. Immunologisch stehen Funktionsstörungen der T-Lymphozyten im Vordergrund und mit dem Migrationshemmtest kann in der Mehrzahl der Fälle eine Sensibilisierung gegen Nebenschilddrüsengewebe nachgewiesen werden (23). Von einer amerikanischen Arbeitsgruppe wurden Autoantikörper gegen Nebenschilddrüsengewebe an Kryostatenschnitten beschrieben (4). Die Existenz solcher Antikörper konnte allerdings von anderen Arbeitsgruppen bisher nicht bestätigt werden.

Diagnose	Zahl getestet	NNR-AK		NNR-Insuffizienz	
		IgG	C ₃	Beginn	3 J.
M. Basedow	323	15 (4,6 %)	8	3	5
Hashimoto	105	6 (5,7 %)	3	0	0
I ^o Myxödem	29	3 (10,3 %)	2	0	0
Diabetes Typ I	55	2 (3,6 %)	1	0	0
Myasthenie	130	4 (3,1 %)	2	0	0
Kontrollen	268	0	0	0/30	0

aus: SCHERBAUM & BERG, Clin. Endocrinol., 1982

Tab. 1: NNR-Antikörper bei Patienten ohne Morbus Addison

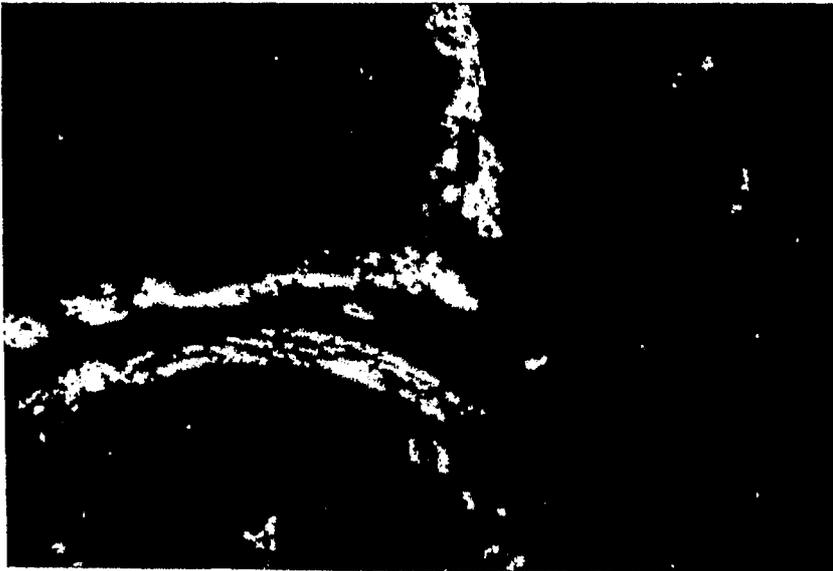


Abb. 3: Immunfluoreszenzmuster der Steroidzellantikörper im Serum einer Patientin mit Morbus Addison und sekundärer Amenorrhö, nachgewiesen auf Pavianovar. Das Zytoplasma der Theca-Interna-Zellen ist gefärbt

Autoimmune Hypophysitis

Der Hypophysenvorderlappen kann in seltenen Fällen von einer autoimmunen Entzündung betroffen werden. Im Serum dieser Patienten können Autoantikörper gegen prolaktinproduzierende (6), wachstumshormonproduzierende (7), LH- oder FSH-produzierende Zellen (22) oder eine Kombination dieser Antikörper nachgewiesen werden. Pathologisch-anatomisch kann man eine lymphozytäre Infiltration der Hypophyse nachweisen (17, 30), wie wir es bei anderen Drüsen mit endokrinen Autoimmunerkrankungen beobachten.

Die klinische Bedeutung der Hypophysitis blieb lange Zeit unklar. In einigen Fällen liegt eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und manchmal eine Partialinsuffizienz vor, bei anderen sind jedoch alle Hypophysenfunktionstests normal. Neuere Ergebnisse aus der Gruppe von BORTAZZO (21) ergaben, daß Inselzellantikörper-positive gesunde Verwandte von Typ-I-Diabetikern in über einem Drittel der Fälle Hypophysenantikörper aufwiesen, während Seren von Patienten mit neu entdecktem juvenilen Diabetes nur in 17 Prozent und solche mit länger bestehendem Diabetes sehr selten positiv waren. Der Nachweis autoimmuner hypophysärer Prozesse in der präklinischen Phase des

Diabetes Typ I läßt vermuten, daß ein pathogenes Agens (Virus?) sowohl die Hypophyse, als auch das endokrine Pankreas treffen und hiermit eine pluriglanduläre Entzündung auslösen kann.

Diabetes insipidus

Die Diagnose des Diabetes insipidus (DI) bereitet meist keine Schwierigkeiten. Beim zentralen DI besteht ein Mangel an

dem Hormon Vasopressin und die Symptome sind durch Substitution des Hormons, heute am besten in Form von DDAVP (Minirin®) als Nasentropfen, gut zu beheben. Da jedoch behandlungsbedürftige generalisierte Prozesse zugrunde liegen können, ist in zunächst unklaren Fällen eine Suche nach der Ursache anzustreben.

Im Serum von Patienten mit einer idiopathischen Form des DI konnten wir mit der IFL an frischen Kryostatenschnitten menschlicher Hypothalami Autoantikörper gegen vasopressinproduzierende Zellen nachweisen (34). Die Antikörper sind in einem Drittel der Fälle von idiopathischem DI positiv, und sie kommen bei symptomatischen Formen mit Ausnahme der Histiocytosis X nur selten vor (Tab. 2). Die Existenz der autoimmunen Form des zentralen DI wird weiter belegt durch die Beobachtung, daß bei einem Drittel dieser Fälle Autoimmunerkrankungen peripherer endokriner Drüsen assoziiert vorliegen (35).

Es gibt bisher nur wenige pathologisch-anatomische Untersuchungen über den idiopathischen zentralen DI. In jedem der bisher untersuchten Fälle fand man jedoch eine Atrophie und Gliose der supraoptischen und paraventriculären Nuclei des Hypothalamus (5, 8) und damit ein Korrelat der Fibrose der NNR beim Morbus Addison oder der Schilddrüse bei der atrophischen Form der Autoimmunthyreoiditis.



Abb. 4: Steroidzellantikörper, nachgewiesen mit der indirekten Immunfluoreszenz auf menschlichem Hoden. Das Zytoplasma der Leydig-Zellen reagiert positiv

Art des Diabetes insipidus	Zahl der Fälle	AVP-Zell-Antikörper	Andere endokrine Antikörper/Autoimmunerkrankungen	
			Erwachsene	Kinder
Idiopathischer zentraler DI	47	18 (32 %)	12 (36 %)	1 (7 %)
Histiozytosis X mit DI	13	7 (54 %)	0	0
Andere Formen des zentralen DI	68	2 (3 %)	7 (10 %)	0

Tab. 2: Häufigkeit von Vasopressinzellantikörpern (AK) und assoziierten autoimmunen Störungen beim Diabetes insipidus (DI)

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Vasopressinzellen zeigt, daß Autoimmunerkrankungen nicht nur periphere Drüsen, sondern auch den Hypothalamus betreffen können. Dies wird dadurch erklärbar, daß die Blut-Hirnschranke an einigen Stellen im Bereich der Hirnbasis, den sogenannten circum-

ventrikulären Organen, durchbrochen ist (43). Damit könnten Antigene des Hypothalamus von peripheren Lymphozyten erkannt werden und umgekehrt können in der Peripherie gebildete Autoantikörper wieder diese Strukturen erreichen (37). Unter Verwendung von Hypothalamuszellkulturen haben wir

inzwischen Autoantikörper gegen eine Reihe von Hypothalamuszellen gefunden, und wir sind nun dabei, deren klinische Relevanz zu prüfen.

Polyendokrine Autoimmunerkrankungen

Verschiedene organspezifische Autoimmunerkrankungen können bei einem Patienten gleichzeitig oder zeitlich zueinander versetzt auftreten (11, 28). Die schwerste und seltenste Form dieser polyendokrinen Autoimmunerkrankungen, der primäre Hypoparathyreoidismus mit Morbus Addison und mukokutaner Candidiasis wurde schon oben kurz beschrieben.

Beim Schmidt-Syndrom steht ein autoimmuner Morbus Addison im Zentrum, und im klassischen Fall ist damit eine

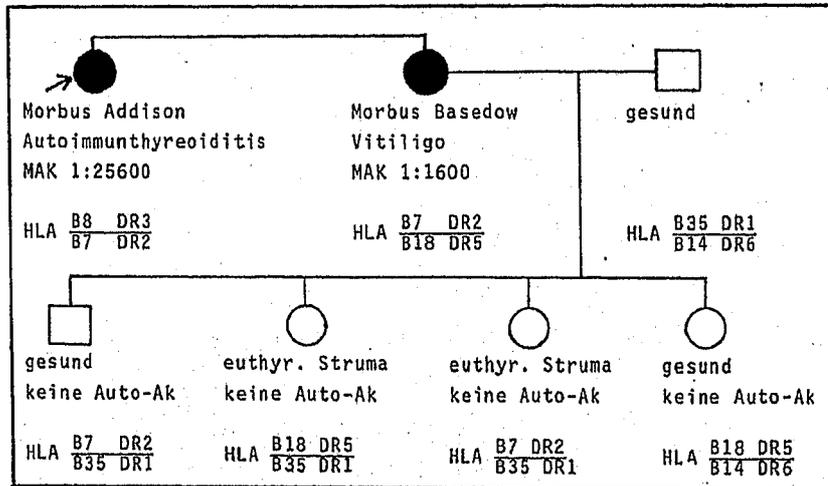


Abb. 5: HLA-Typen der Familie einer Patientin mit autoimmunem Morbus Addison und Autoimmunadrenatitis. MAK = mikrosomale Schilddrüsenantikörper

Autoimmunthyreoiditis (39) oder auch ein Diabetes Typ I (9) assoziiert. Als immunologische Nebenerkrankungen können eine perniziöse Anämie, Vitiligo, Alopezie oder seltener eine Myasthenia gravis vorliegen (Abb. 5). Insgesamt findet man in der Hälfte der Fälle von autoimmunem Morbus Addison assoziierte Autoimmunerkrankungen und in über 60 Prozent assoziierte organspezifische Autoantikörper. Daher empfiehlt es sich, bei einem Patienten mit bekanntem „idiopathischem“ Morbus Addison eine Reihe endokriner Autoantikörper zu bestimmen und insbesondere Schilddrüsenfunktionstests durchzuführen.

Bei einem weiteren Typ polyendokriner Autoimmunerkrankungen liegt ein Morbus Basedow, eine Hashimoto-Thyreoiditis oder ein primäres Myxödem, assoziiert mit einem Diabetes Typ I, einer perniziösen Anämie oder anderen Autoimmunerkrankungen vor, die nicht in die oben genannten Gruppen einzuordnen sind.

Ein Patient, bei dem eine endokrine Autoimmunerkrankung diagnostiziert

worden ist, trägt insgesamt ein erhöhtes Risiko, eine weitere Autoimmunerkrankung zu erwerben, der dann oft das Auftreten von Autoantikörpern im Serum vorausgeht (16). Für das Vorkommen verschiedener Autoimmunerkrankungen bei einem Patienten könnten Virusinfekte angeschuldigt werden, die als initiales pathogenes Agens verschiedene endokrine Organe gleichzeitig befallen (18). Da die autoimmunen Syndrome jedoch familiär gehäuft auftreten, müssen zusätzlich genetische Faktoren diskutiert werden, die zur Entwicklung solcher autoimmuner Prozesse disponieren (13).

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Werner A. Scherbaum
Abt. Innere Medizin
Klinikum der Universität Ulm
Steinhövelstraße 9
7900 Ulm

Literaturhinweise:

- (1) Anderson J. R., R. B. Goudle, K. Gray, D. A. Stuart-Smith: Immunological features of idiopathic Addison's disease: an antibody to cells producing steroid hormones. *Clin. exp. Immunol.* 3 (1968), 107
- (2) Bastenie P. A., M. Boinyns, L. Vanhaelst: Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroidism revealed by the thyrotropin-releasing hormone test. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 51 (1980), 163
- (3) Blizzard R. M., R. W. Chandler, M. A. Kyle, W. Hung: Adrenal antibodies in Addison's disease. *Lancet* II (1962), 901
- (4) Blizzard R. M., D. Chee, W. Davis: The incidence of parathyroid and other antibodies in sera of patients with idiopathic hyperparathyroidism. *Clin. exp. Immunol.* 1 (1966), 119
- (5) Blotner H.: Primary or idiopathic diabetes insipidus: a system disease. *Metabolism* 7 (1958), 191
- (6) Bottazzo G. F., C. McIntosh, W. Stanford, M. Preeco: Growth-hormone-cell antibodies and partial

growth-hormone deficiency in a girl with Turner's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 12 (1980), 1

(7) Bottazzo G. F., A. Pouplard, A. Florin-Christensen, D. Doniach: Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet* II (1975), 97

(8) Braverman L. B., J. P. Mancini, D. M. McCollrick: Hereditary idiopathic diabetes insipidus. A case report with autopsy findings. *Ann. intern. Med.* 63 (1965), 503

(9) Carpenter Ch. C. J., N. Solomon, S. G. Silverberg, T. Bliedsoe, R. C. Northcutt, J. R. Klinenberg, J. L. Bennet JR, A. M. Harvey: Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of 15 new cases including ten instances of co-existent diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 43 (1964), 153

(10) Doniach D., G. F. Bottazzo, R. C. G. Russell: Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin. endocrinol. Metab.* 8 (1979), 63

(11) Doniach D., G. F. Bottazzo: Polyendocrine autoimmunity. In: Franklin E. C. (Ed.), *Clinical Immunology Update*. Elsevier, New York (1981), 95

(12) Doniach D., G. F. Bottazzo, H. A. Drexhage: The autoimmune endocrinopathies. In: K. Peters & P. J. Lachmann (Hrsg.), *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell Scientific, Oxford (1982), 903

(13) Doniach D., A. G. Cudworth, E. L. Khoury, G. F. Bottazzo: Autoimmunity and the HLA-system in endocrine diseases. *Recent Progr. Endocrinol.* 2 (1982), 99

(14) Doniach D., I. M. Roitt: Autoimmune thyroid disease. In: P. A. Miescher & H. J. Müller-Eberhard (Hrsg.), *Textbook of Immunopathology*, Grune & Stratton, New York 2 (1976), 715

(15) Eisenstein A. B.: Addison's disease: Etiology and relationship to other endocrine disorders. *Med. Clin. North. Am.* 52 (1968), 327

(16) Gorsuch A. M., K. M. Spencer, J. Lister, J. M. McNally, B. M. Dean, G. F. Bottazzo, A. G. Cudworth: The natural history of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: evidence for a long pre-diabetic period. *Lancet* II (1981), 1363

(17) Goudie R. B., P. H. Pinkerton: Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J. Path. Bact.* 83 (1962), 584

(18) Haspel M. V., T. Onodera, B. S. Prabhakar, M. Horita, H. Suzuki, A. L. Nokinis: Virus-induced autoimmunity: monoclonal antibodies that react with endocrine tissues. *Science* 220 (1983), 304

(19) Irvine W. J.: Autoimmunity against steroid producing organs. In: Miescher P. A., L. Bolls, S. Gorini, T. A. Lambo, G. J. V. Nossal, G. Torrigiani (Hrsg.), *Menarini Series on Immunopathology*, Schwabe, Basel/Stuttgart (1978), 35

(20) Mason A. S., T. W. Meade, J. A. H. Lee, J. N. Morris: Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* II (1968), 744

(21) Mirakian R., A. G. Cudworth, G. F. Bottazzo, C. A. Richardson, D. Doniach: Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* I (1982), 755

(22) Mirakian R., C. A. Richardson, G. F. Bottazzo, D. Doniach: Humoral Autoimmunity to gut-related endocrine cells. *Clinical Immunology Newsletter* 2 (1981), 161

(23) Mouliaris R., J. M. Goust, C. N. Muller-Berat: Hypoparathyroidism and cell-mediated immunity. *Lancet (letter)* I (1971), 1239

(24) Myllarniemi S., J. Perheentupa: Oral findings in the autoimmune polyendocrinopathy-candidosis syndrome (APECOS) and other forms of hypoparathyroidism. *Oral Surg.* 45 (1978), 721

(25) Nerup J.: Addison's disease — clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* 76 (1974), 127

Die **IKW**
Abrechnung
Demnächst im Kassenarzt

Münster

**Leider lässt das Original keine bessere
Reproduktionsqualität zu.**

Wir bitten um Ihr Verständnis.

Mit freundlichem Gruß,

Ihre ZB Medizin

**Due to bad print quality of the publication,
it is not possible to provide a better copy.**

Best regards

Your ZB Medizin

Medizin

ZEIT DEUTSCHES ARZTE-MAGAZIN DER KASSENÄRZTE DEUTSCHES ARZTE-MAGAZIN DER KASSENÄRZTE DEUTSCHES ERZTEM



Dr. med. Werner A. Scherbaum

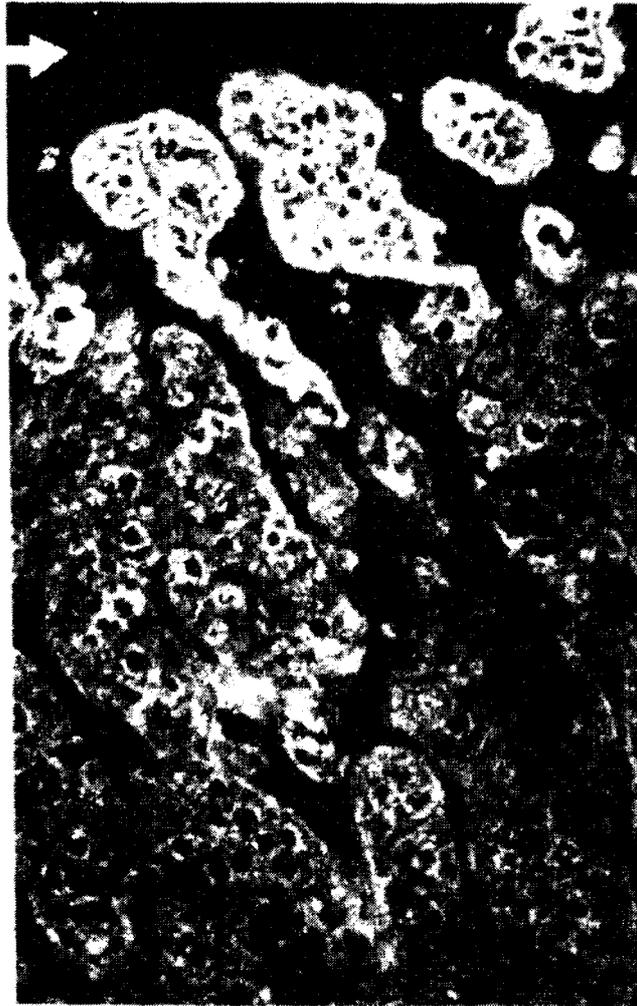


Abb. 2: Immunfluoreszenzmuster der Nebenniereninndentikörper, nachgewiesen an Kryostatanschnitten menschlicher Nebenniere. Der Pfeil weist auf die reaktionstose Nebennierenkapsel



Abb. 3. Immunfluoreszenzmuster der Steroidzellantikörper im Serum einer Patientin mit Morbus Addison und sekundärer Amenorrhö, nachgewiesen auf Pavianovar. Das Zytoplasma der Theca-Interna-Zellen ist gefärbt.



Abb. 4: Steroidzellantikörper, nachgewiesen mit der indirekten Immunfluoreszenz auf menschlichem Hoden. Das Zytoplasma der Leydig-Zellen reagiert positiv.