



Auto-immuun polyglandulair syndroom

het verhaal van een patiënt

Mw. N.C.I. Batstra – vd Hooft
&
Manou Batstra

Deelname aan rondzendingen-





- pagina 2 van 17 - 3 januari 2023 17:09

Diabetes 2022.1

Bepaling	Eenheid	Juistheid			Precisie		Performance			
		uw gem.	ref.	cons.	SDi	uw SD	SDbi	deze ronde	PS	cumulatief
antistoffen tegen GAD	[U]/mL	141	975	1666	94	13				
antistoffen tegen IA2	[arb*U]/mL	3018	504	359	1021	29				
antistoffen tegen ICA	{titer}	38	38		0					

Kwalitatieve scores

Bepaling	Deze ronde				Cumulatief			
	juist	onjuist	totaal	picogram	juist	onjuist	totaal	picogram
antistoffen tegen GAD	9	0	9		9	0	9	
antistoffen tegen IA2	9	0	9		9	0	9	
antistoffen tegen ICA	9	0	9		9	0	9	





- pagina 2 van 18 - 6 februari 2023 10:20

Maag / Lever antistoffen 2022.1

Bepaling	Eenheid	Juistheid			Precisie		Performance			
		uw gem.	ref.	cons.	SDi	uw SD	SDbi	deze ronde	PS	cumulatief
antistoffen tegen mitochondriën	{titer}	453	329	677	435	97				
antistoffen tegen gladde spier cel	{titer}	160	179	309	30	70				
antistoffen tegen Intrinsic factor	k[arb*U]/L	132	64	5	13	2				

Kwalitatieve scores

Bepaling	Deze ronde				Cumulatief			
	juist	onjuist	totaal	picogram	juist	onjuist	totaal	picogram
antistoffen tegen mitochondriën	7	0	7		7	0	7	
antistoffen tegen gladde spier cel	7	0	7		7	0	7	
antistoffen tegen pariëtale cel	8	1	9		8	1	9	
antistoffen tegen Intrinsic factor	9	0	9		9	0	9	





- pagina 2 van 17 - 2 augustus 2022 10:21

Schilddklier antistoffen 2022.1

Bepaling	Eenheid	Juistheid			Precisie		Performance			
		uw gem.	ref.	cons.	SDi	uw SD	SDbi	deze ronde	PS	cumulatief
antistoffen tegen TPO	[arb*U]/mL	186	188	17	4	8				
antistoffen tegen Tg	[arb*U]/mL	236	294	278	174	178				
antistoffen tegen TSH-R	[arb*U]/L	7.1	11.8	3.3	1.2	1.8				

Kwalitatieve scores

Bepaling	Deze ronde				Cumulatief			
	juist	onjuist	totaal	picogram	juist	onjuist	totaal	picogram
antistoffen tegen TPO	9	0	9		9	0	9	
antistoffen tegen Tg	8	1	9		8	1	9	
antistoffen tegen TSH-R	9	0	9		9	0	9	



- pagina 2 van 13 - 19 januari 2023 11:41

Coeliakie 2022.2

Bepaling	Eenheid	Juistheid			Precisie		Performance			
		uw gem.	ref.	cons.	SDi	uw SD	SDbi	deze ronde	PS	cumulatief
IgA tegen endomysium	{titer}				276		50			

Kwalitatieve scores

Bepaling	Deze ronde				Cumulatief			
	juist	onjuist	totaal	picogram	juist	onjuist	totaal	picogram
IgA tegen tissue transglutaminase	5	0	5		10	0	10	
IgG tegen tissue transglutaminase	5	0	5		10	0	10	
IgA tegen endomysium	5	0	5		10	0	10	
IgG tegen endomysium	5	0	5		10	0	10	
IgA tegen gedeamideerd gliadine	0	0	0		0	0	0	
IgG tegen gedeamideerd gliadine	0	0	0		0	0	0	
Anti-TG2 IgA ULN categorie	4	0	4		8	0	8	

Het verhaal van Mw. N.C.I Batstra





Auto-immuunziekten

- **Hashimoto thyreoiditis**
- **Ziekte van Graves**
- Discoid Lupus Erythomatosus
- **Pernicieuze anemie**
- **Vitiligo**
- Ziekte van Addison
- **Diabetes mellitus type -1**
- Syndroom van Goodpasture
- Myastenia gravis
- Pemphigus vulgaris
- Primaire billiaire cirrose
- Autoimmuun hepatitis
- Colitis Ulcerosa
- Relapsing polychondritis
- Reumatoide arthritis
- Sclerodermie
- Mixed connective tissue disease
- Syndroom van Sjogren
- Systemische lupus erythematosus

Orgaanspecifiek



Gegeneraliseerd

Auto-immuunziekten

Orgaanspecifiek

- Schildklier (hashimoto's / Graves)
- Pancreas (diabetes type 1)
- Bijnier (M. Addison)
- Maagslijmvlies (pernicieuze anemie)
- Lever (PBC, auto-immuun hepatitis)
- Darm (coeliakie)
- Huid (pemphigus)

Target: Weefsels

Gegeneraliseerd

- Systemische Lupus Erythematosus (SLE)
- Reumatoïde Arthritis (RA)
- Syndroom van Sjögren (SS)
- Sclerodermie
- Ziekte van Wegener

Target: celcomponenten



RHMD

De Ziektebeelden

Patient & lab
Perpectief



RHMD

Hyperthreoidie

M Graves

Hyperthyreoidie

Symptomen:

hartkloppingen

transpiratie

vermoeidheid

afvallen

uitpuilende ogen

onregelmatige menstruatie

beven

onrust

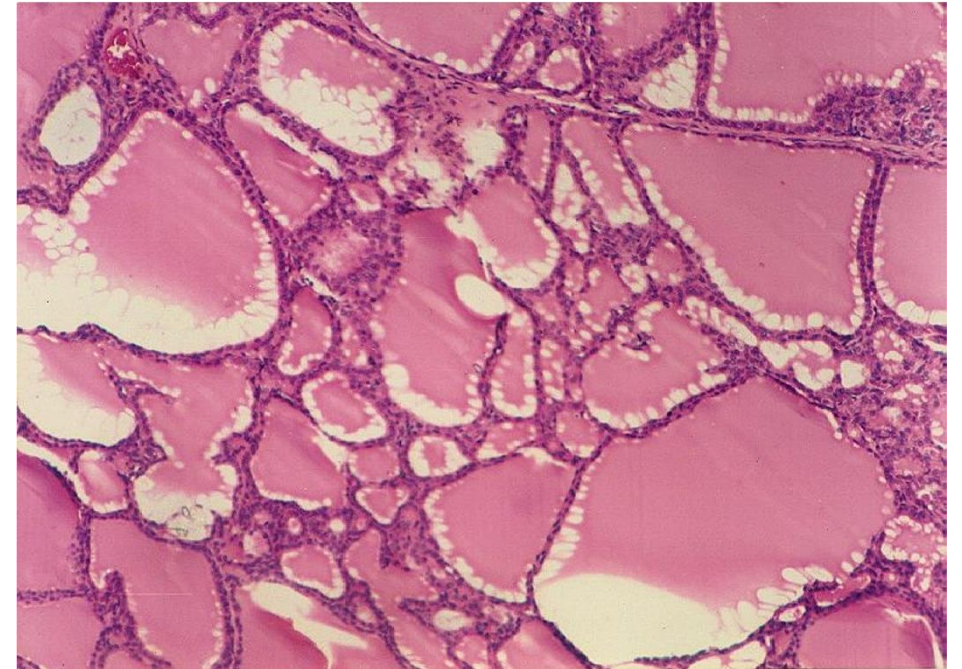
diarree

Warm

struma

Lab:

Hyperthyreoidie (TSH ▼ FT4 ▲)

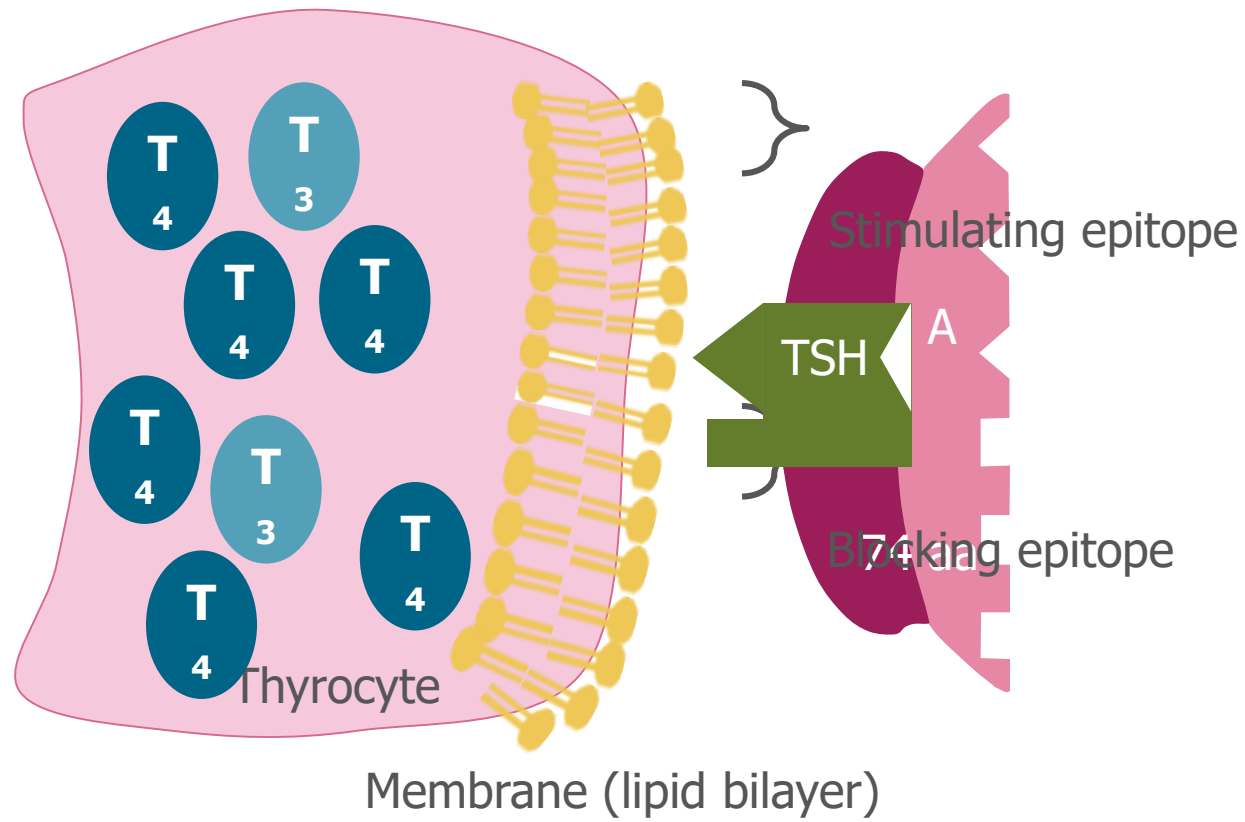


M. Graves (von Basedow)

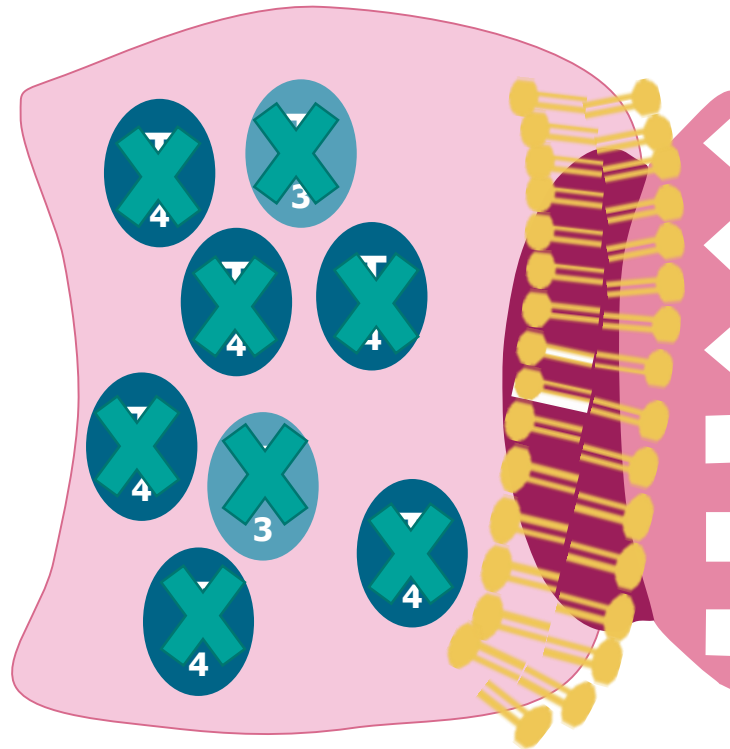
- Belangrijkste (70-80%) oorzaak van hyperthyreoïdie
- Prevalentie 0,4/1000 per jaar
- **TSH-R antistoffen**
- Schildklierfunctie afwijkingen antistof gemedieerd
- Opthalmopathie: combinatie antistoffen en T-cellen
- 50% spontane remissie (minder vaak bij rokers)



TSH-R antistoffen



TSH-R antistoffen



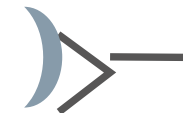
Thyroid stimulating antibody (TSAb) /
Thyroid stimulating immunoglobulin (TSI)

TSH↓, T4↑



Thyroid blocking antibody (TBAb) /
Thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin
(TBII)

TSH↑, T4↓



Neutral antibody



RHMDC

Diabetes

2 keer

Diabetes type 1 en 2

Type-1 diabetes

- Oorzaak: β -cel destructie
- Absolute insuline deficientie
- Behandeling: insuline injecties
(insulin dependent diabetes -- IDDM)
- **LADA!**
- **Klinische presentatie variabel**
- Autoantistoffen zijn aanwezig in > 90% van patienten

Other specific types

Type-2 diabetes

- Oorzaak: insuline resistentie
- Verhoogde insuline behoefte → relatieve insuline deficientie
- **MODY**
Behandeling: orale hypoglycaemische middelen, insuline injecties (non insulin dependent -- NIDDM)
- **Milde klinische manifestatie**
- Autoantistoffen aanwezig in <2% van de patienten

Gestational diabetes

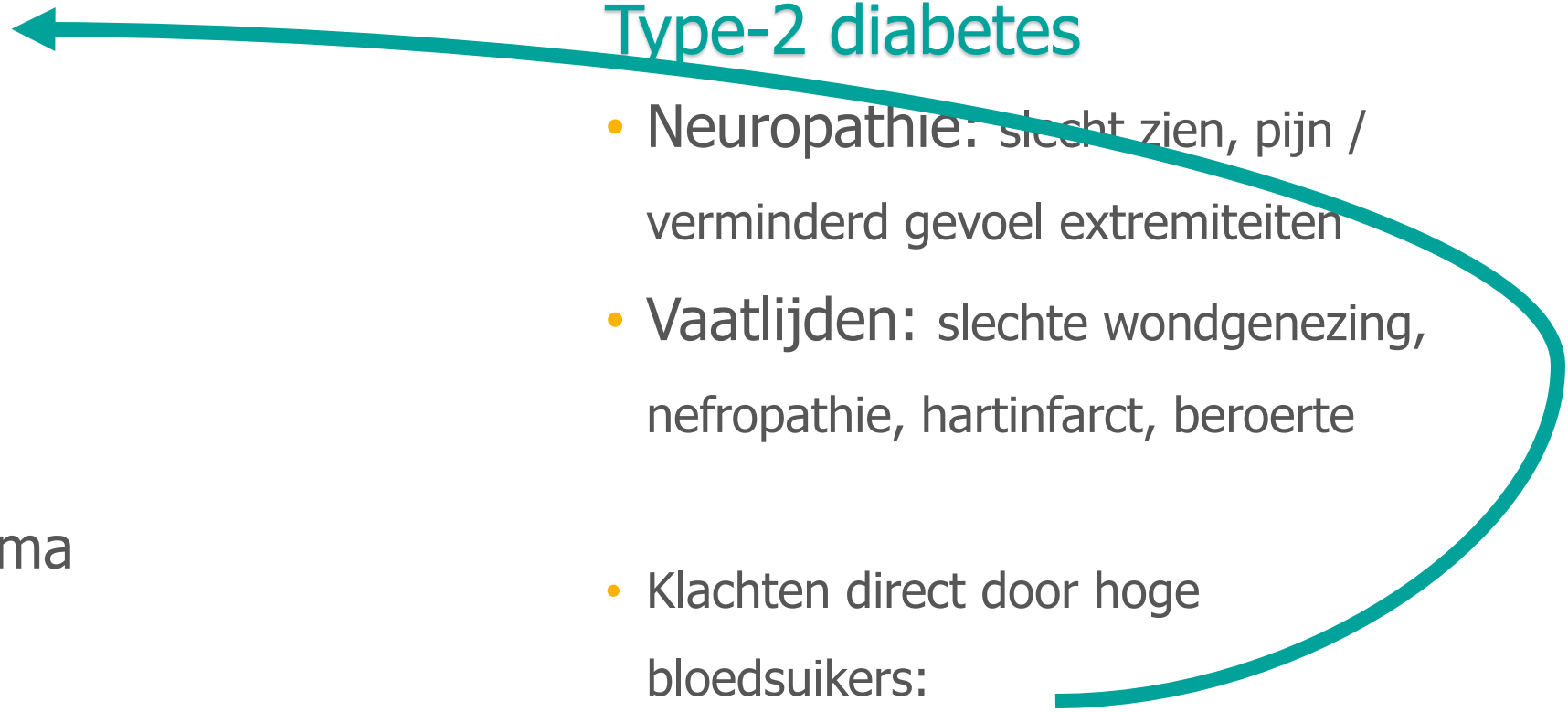
Klinische presentatie

Type-1 diabetes

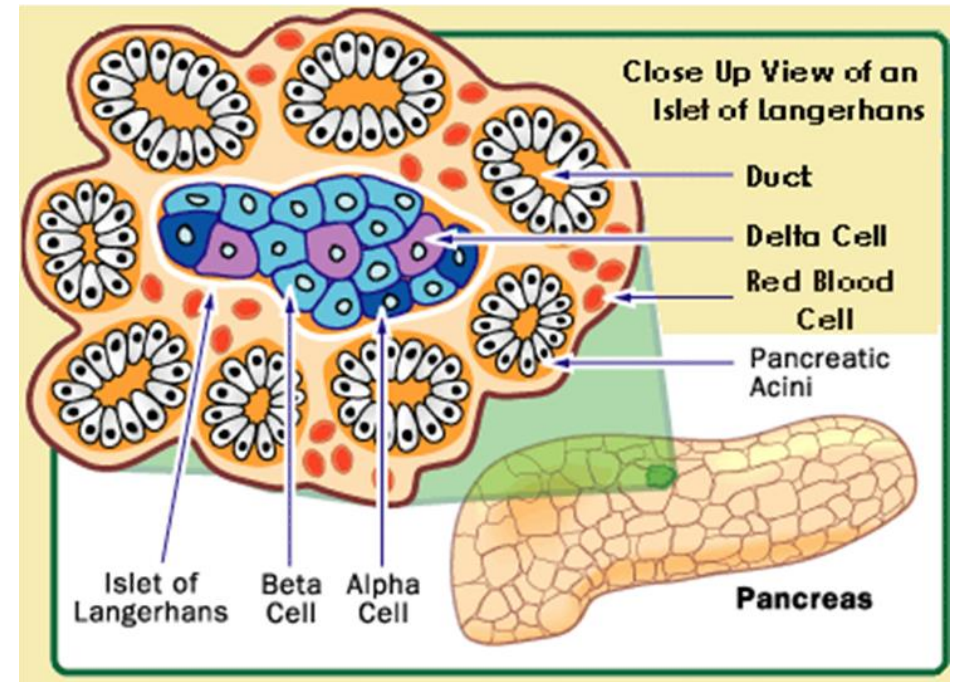
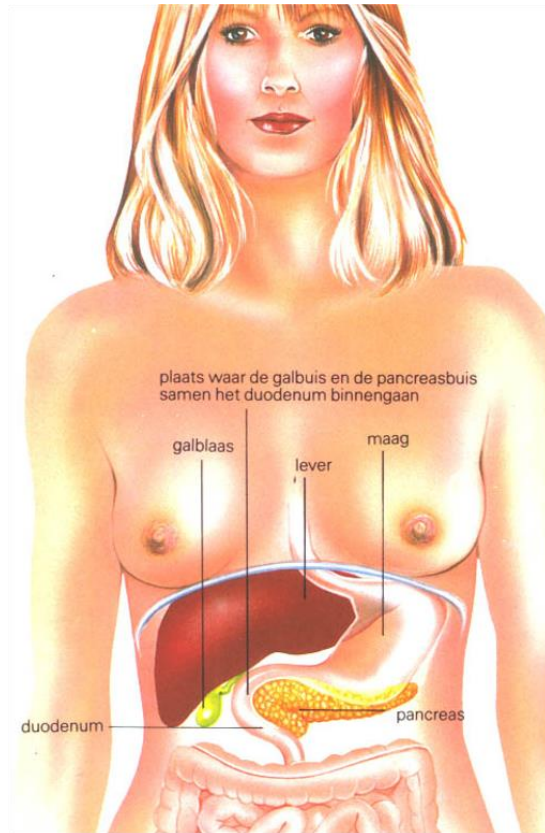
- Veel plassen
- Veel drinken
- Afvallen
- Algehele malaise
- Keto-acidotisch coma

Type-2 diabetes

- Neuropathie: slecht zien, pijn / verminderd gevoel extremiteiten
- Vaatlijden: slechte wondgenezing, nefropathie, hartinfarct, beroerte
- Klachten direct door hoge bloedsuikers:



Wat is type-1 diabetes



Autoantistoffen in type-1 diabetes

antistof	T1DM patiënten		Gezonde controles
	kinderen	volwassenen	
ICA	80-90%	60%	<1%
IAA	40-69%	20-40%	<2%
GADA	60-80%	65-85%	<1%
IA2	40-70%	35-60%	<1%
ZnT8	55-70%	20-63%	<2%

Kolibrie studie Zuidwest Nederland (Batstra, Aanstoot, Roep, Bruining)

Kulmala P, et al. J Clin Invest 1998;101(2):327-36.

Verge CF et al. Diabetes 1996;45(7):926-33.

Batstra MR et al. Clin Chem. 1999; 45: 2269-2272.

Batstra MR et al Hum Immunol. 2001; 62: 1106-1110

Wenzlau et al PNAS okt 2007

Vaziri-sani J. Imm meth 2011

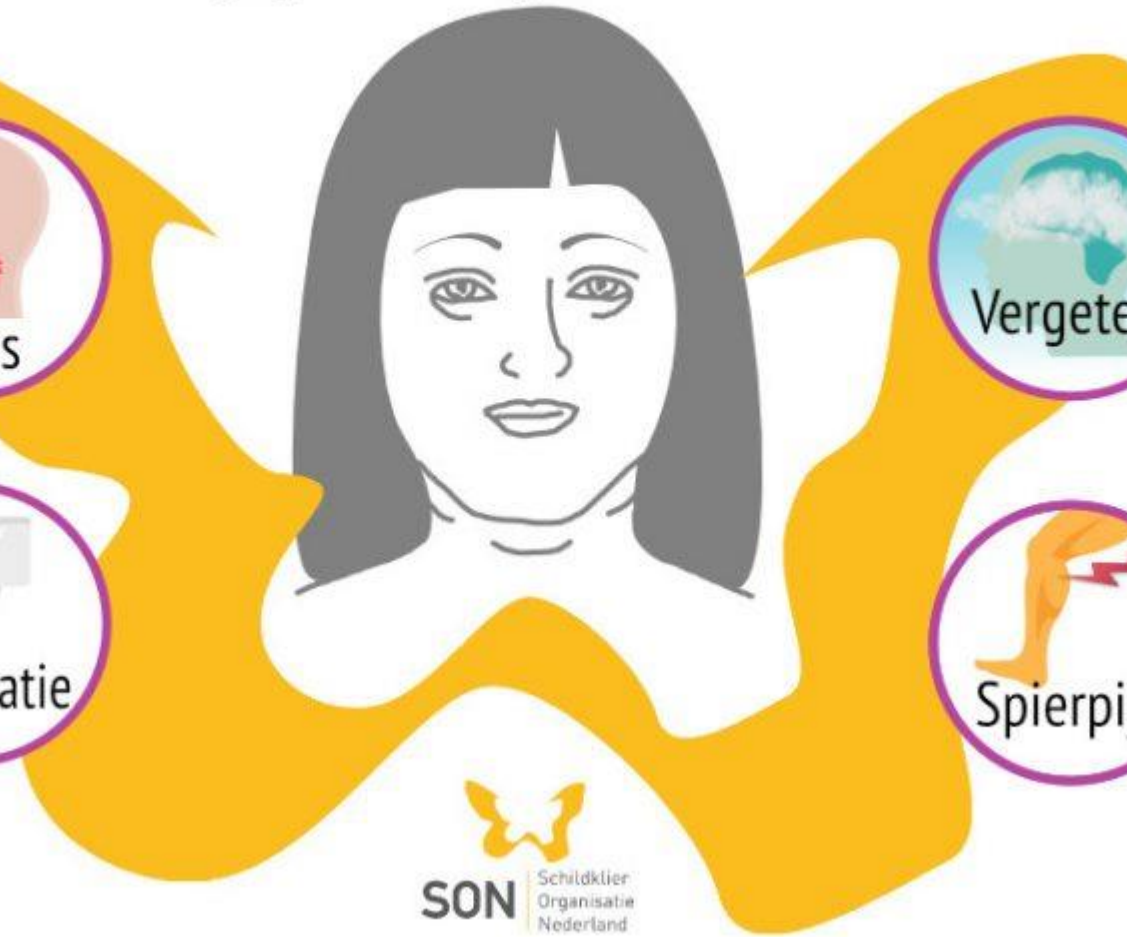
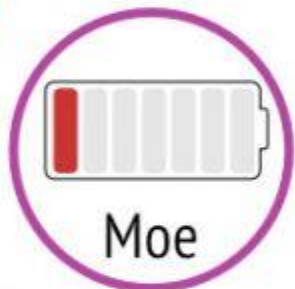
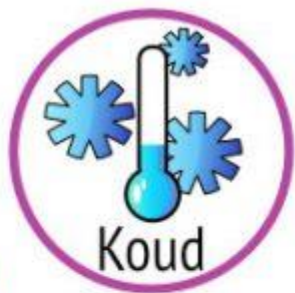


RHMD

Hypothyreoidie

M. Hashimoto

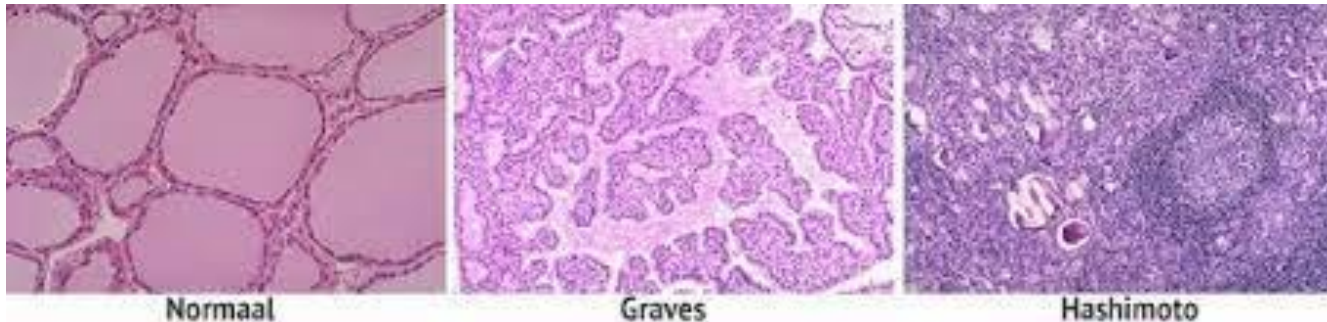
Hypothyreoïdie



M. Hashimoto



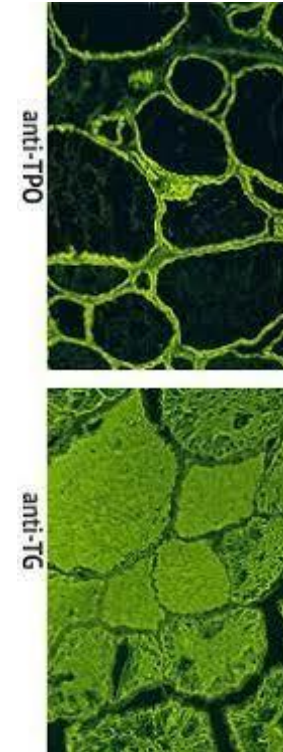
- Belangrijkste oorzaak hypothyreoidie (95%)
- Incidentie: 1,1/1000 per jaar
- M/V Ratio: 1:5
- Destructie schildklierweefsel: **TSH hoog**, **FT4 laag**
- Lymfocytair infiltraat van de schildklier



- Beschreven door dr Hasimoto in 1912

Autoantistoffen bij Hashimoto

Antistoffen tegen TPO	Antistoffen tegen TG	Antistoffen tegen TSH-R
Microsomaal antigeen geïdentificeerd als thyroïd peroxidase (TPO) in 1985	Antistoffen tegen cytosol, doelwit thyreoglobuline (670 kD “voorloper eiwit” van T3 en T4)	Blokkerende antistoffen ⇒ schildklier atrofie
Bepaald middels indirecte immunofluorescentie, ELISA, FEIA	Bepaald middels indirecte immunofluorescentie, ELISA, FEIA	Bepaald middels RBA, fluorescentie assay, ELISA humaan TSH-R geen onderscheid tussen blokkerende of stimulerende antistoffen (TSI M. Graves) in routine assays
95% van de Hashimoto patiënten & niet destructieve threoïditis (?)	60% van de Hashimoto patiënten & niet destructieve threoïditis (?)	20% van de Hashimoto patiënten & niet destructieve threoïditis (?)





RHMD

Vitiligo

Klinische presentatie vitiligo

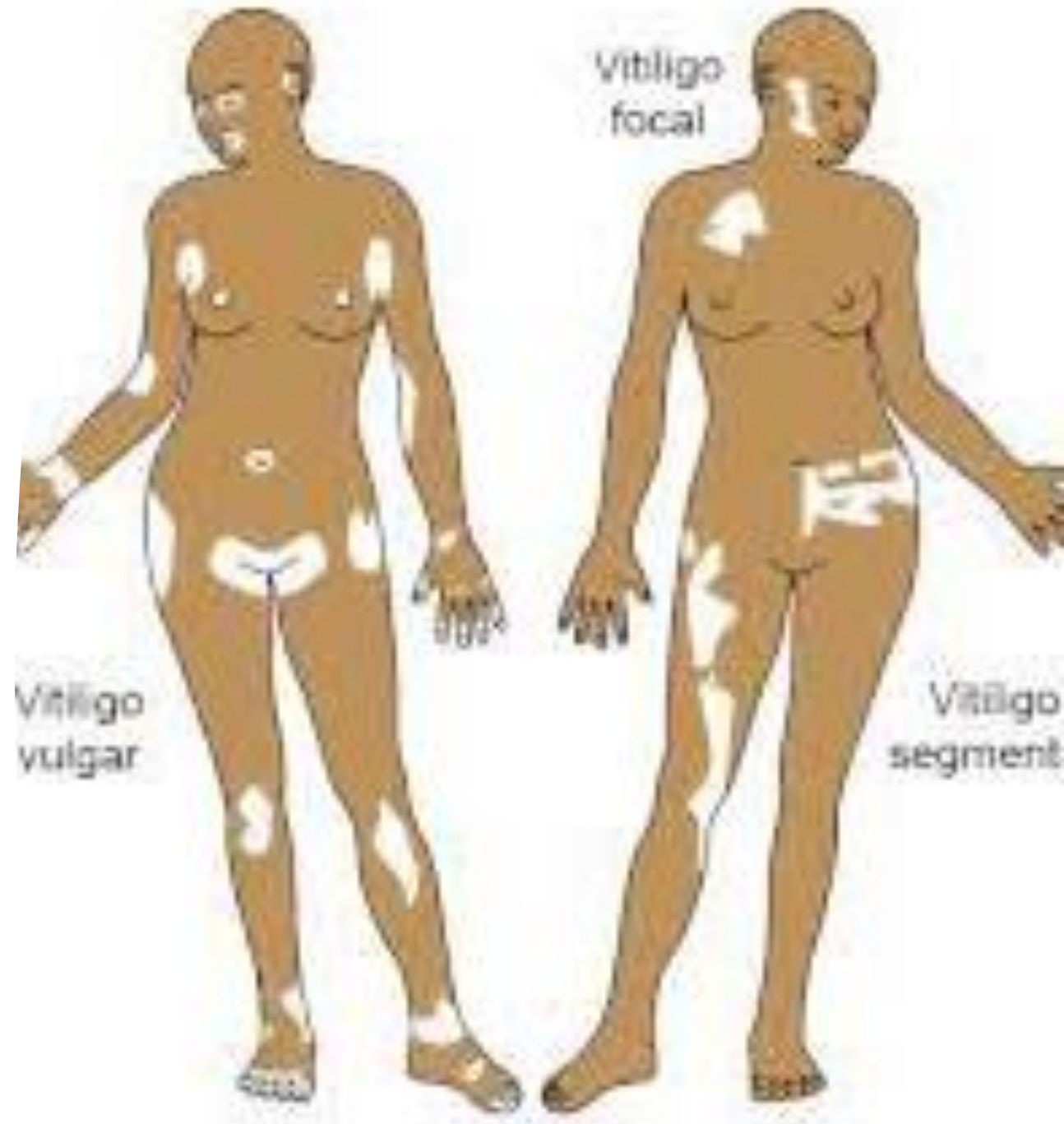


Alikhan et al , J Am Acad Derm sept 2011

Kenmerken vitiligo

- Scherp begrensde witte vlekken door verdwijnen melanocyten.
- Vaak symmetrisch zijn gerangschikt.
- Prevalentie: 1-2 (M:V = 1:1)
- 10e-30e levensjaar
- progressief verloop progressief met perioden van stabiliteit.
- Oorzaak onbekend (autoimmunititeit?)
- 18- 24% heeft andere autoimmuunziekte of autoantistoffen

- Behandeling: foto(chemo)therapie, corticosteroiden en transplantatie van pigmentcellen





RHMD

(perniciuזה) anemie

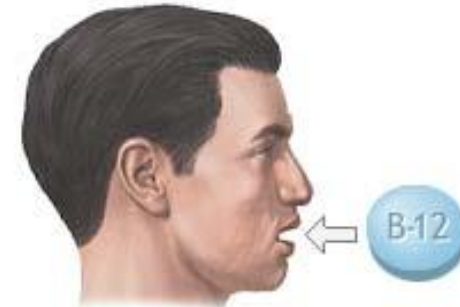
Klassieke presentatie

- **Macrocytaire** anemie
- Shilling test
- Antistoffen tegen
 - pariëtale cellen
 - intrinsic factor

Shilling test



Injection of nonradioactive vitamin B12 given



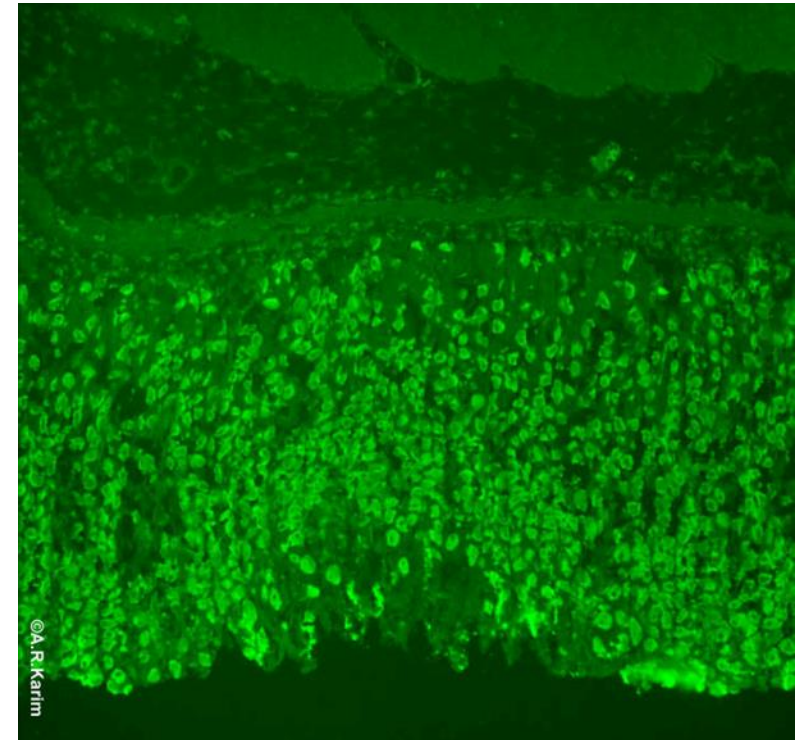
Radioactive B12 ingested



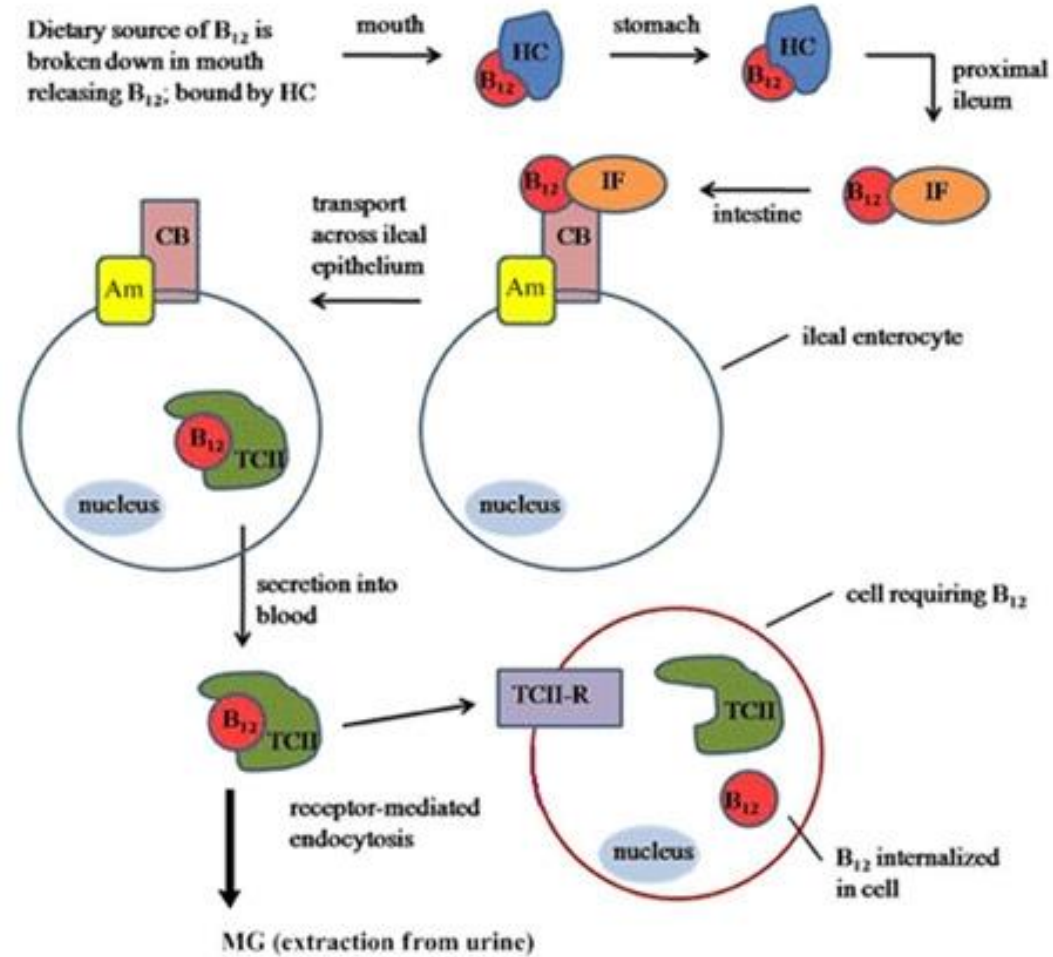
Urine samples are collected

Pernicieuze anemie en auto-antistoffen

	Pariëtale cellen	Intrinsic factor
Autoimmuun gastritis	70-90%	10%
Pernicieuze anemie	90% (50 – 90)	70% (30 – 70%)
Type B atrofische gastritis (helicobacter)	20-30%	-
Gezonde bevolking	2-3%	<1%



Intrinsic factor antistoffen zijn pathogeen





RHMD

Bijnierschorsinsufficiëntie

autoimmuun adrenalitis,
ziekte van Addison

Klinische presentatie

Symptomen algemeen

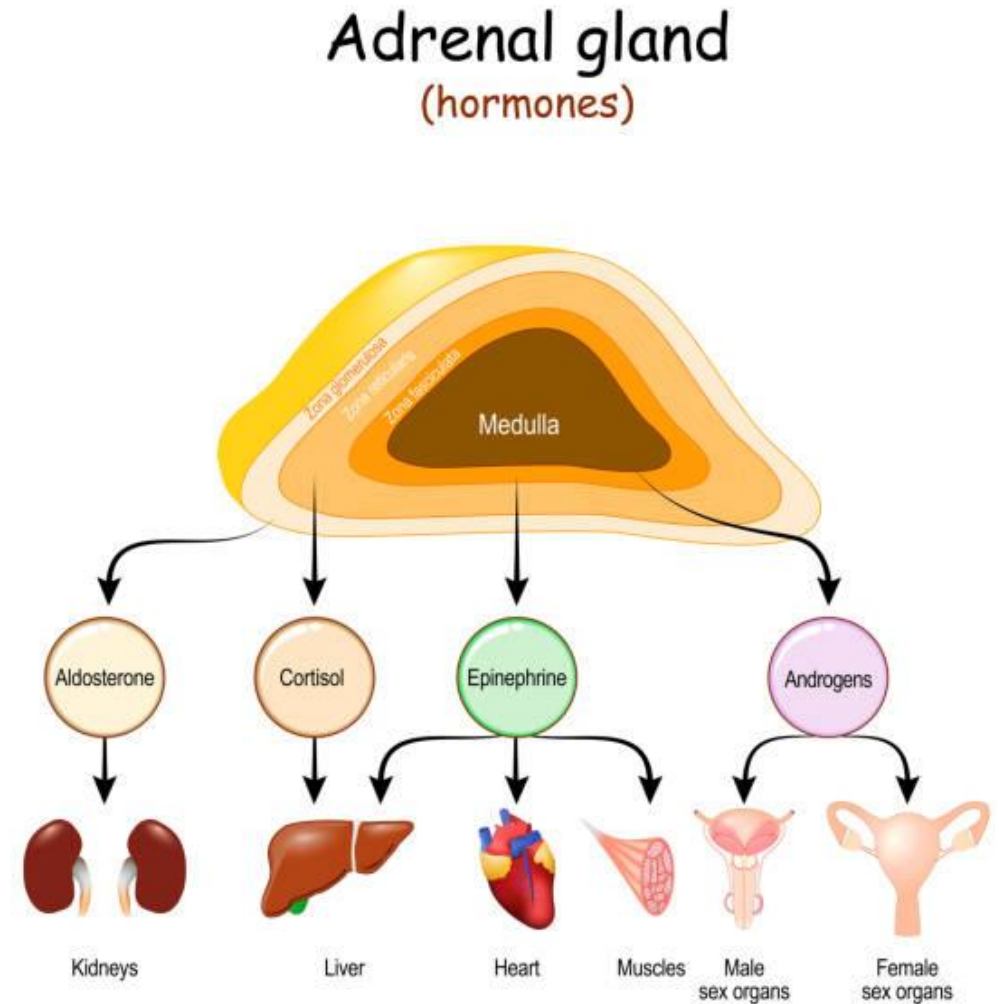
- Extreme vermoeidheid
- Gewichtsverlies
- Donkere huid
- Lage bloeddruk / flauw vallen
- Zin in zout!
- Hypoglycaemie
- Misselijkheid/ braken
- Spier en gewrichtspijn
- Depressie

Addison crisis

- Ernstige zwakte
- Verwardheid
- Pijn in rug en benen
- Ernstige diarree en braken leidend tot hypovolemische shock
- Verminderd bewustzijn / delier
- Zeer lage bloeddruk
- **Levensbedreigend**

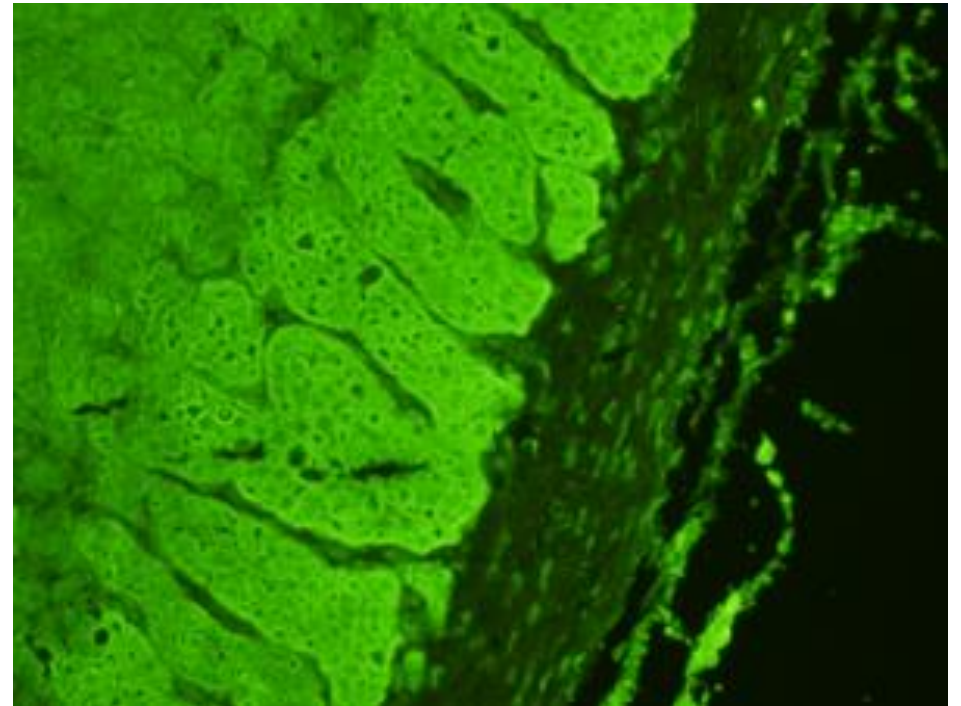
Bijnierschors insufficiëntie

- Deficiëntie van alle hormonen die worden geproduceerd in de bijnierschors
- 80-90% is autoimmuun gemedieerd
- 40% geïsoleerde auto-immuun adrenalitis
- 60% onderdeel van polyglandulair syndroom



Autoantistoffen

- IFA apenbijnier 25 - 94%
-
- Of
- ELISA:
 - 21 β -hydroxylase (30 – 96%)
 - 17 α -hydroxylase (0-12%)
 - Cholesteroldesmolase 0-9%

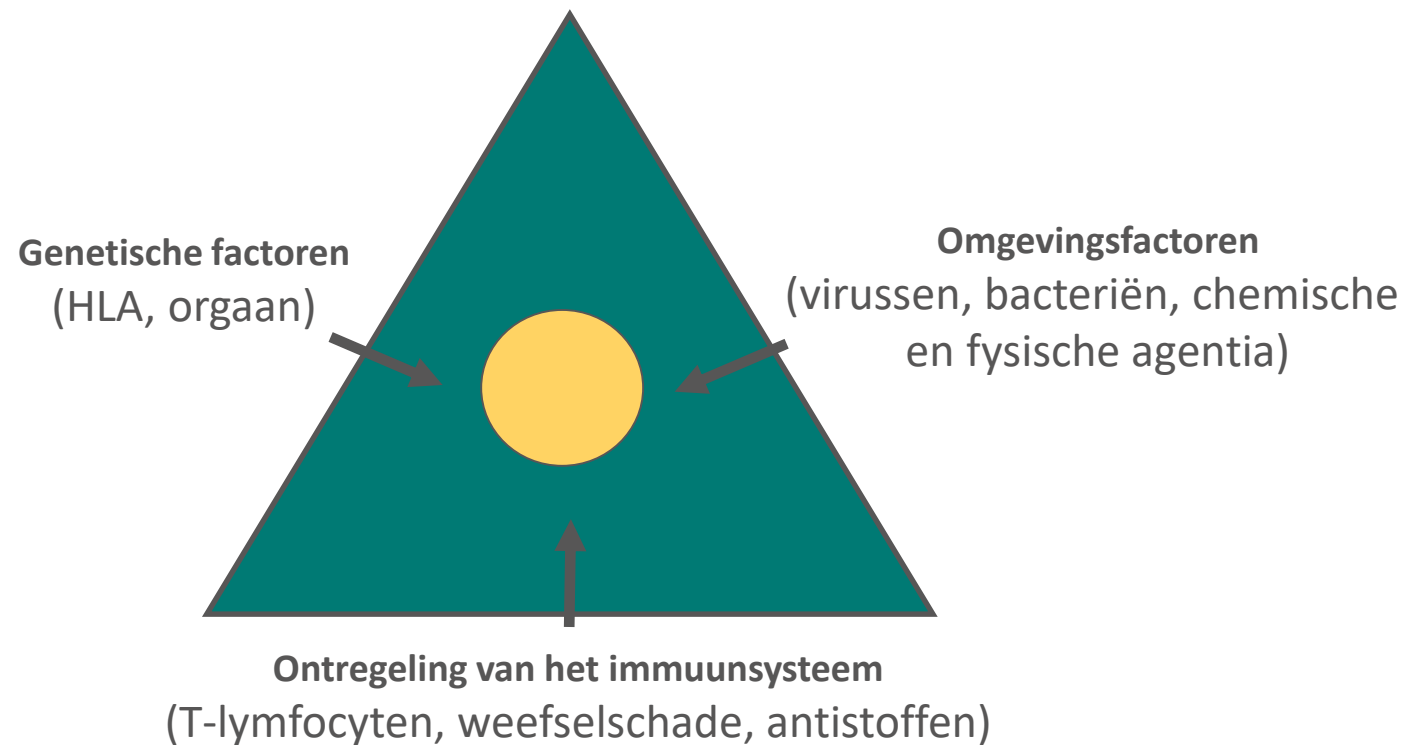




RHMDC

Autoimmuun polyglandulair syndroom (APS)

Autoimmuunziekten ontstaan door een multifactorieel proces

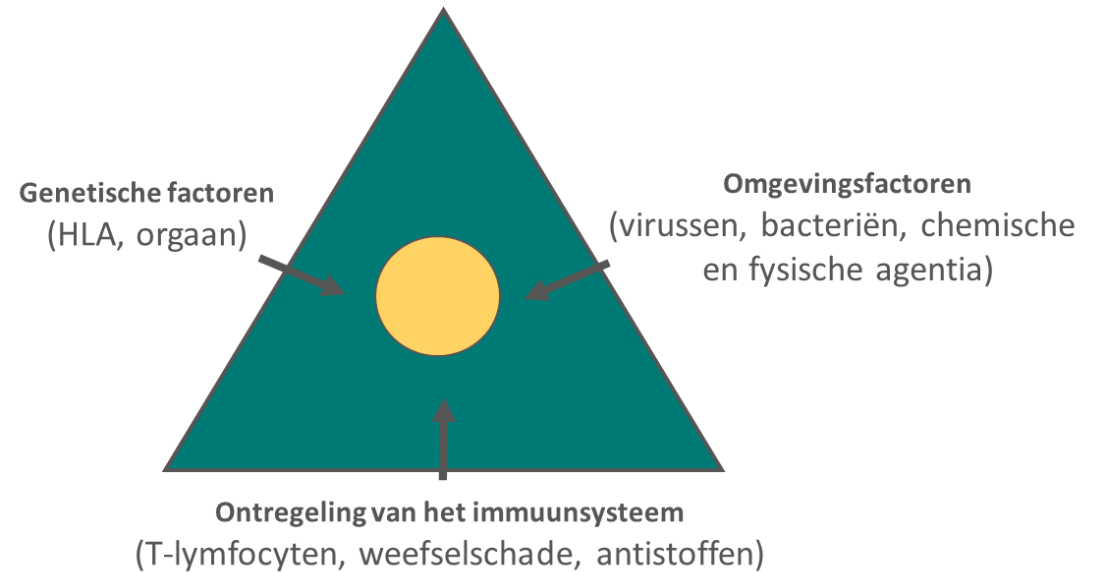


Trias: weefsel, immuunsysteem, omgeving

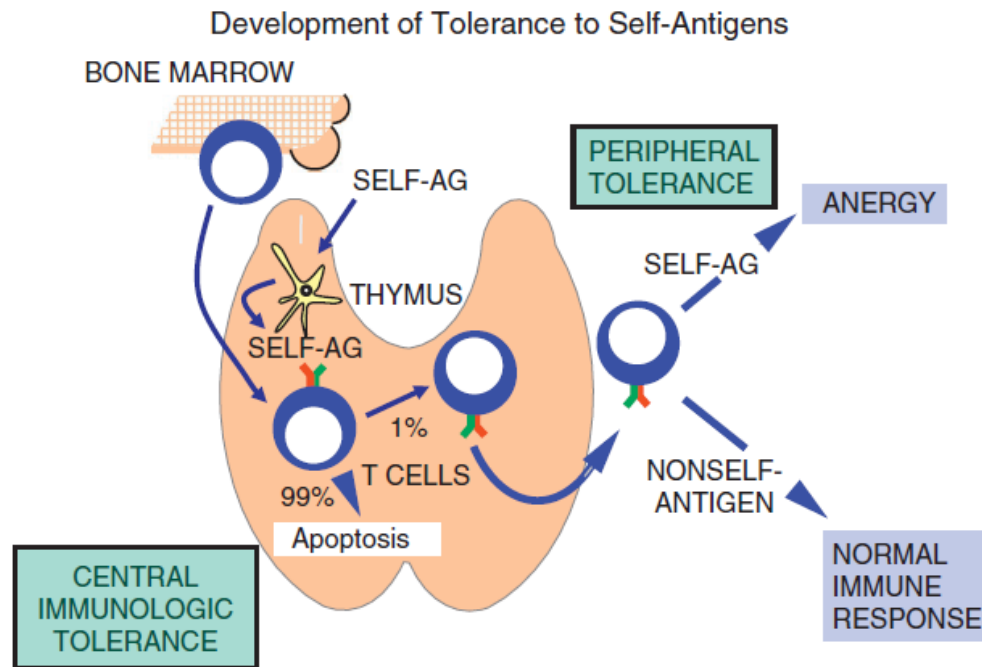


Factoren die tot auto-immuniteit kunnen leiden

- Circulatie van zelf-antigenen door weefselschade?
(infectie, trauma, ischemie)
- Defect in anatomische barrières
(NZS, testis, oog)
- Verandering van zelf-antigenen
(infectie, neoplasie, geneesmiddelen)
- Molecular mimicry
- Verminderde (activiteit) FOXP3
supressor T-cellen
- Defect in tolerantie inductie (AIRE)
-



Rol van AIRE in tolerantie inductie



Centrale tolerantie inductie (thymus)

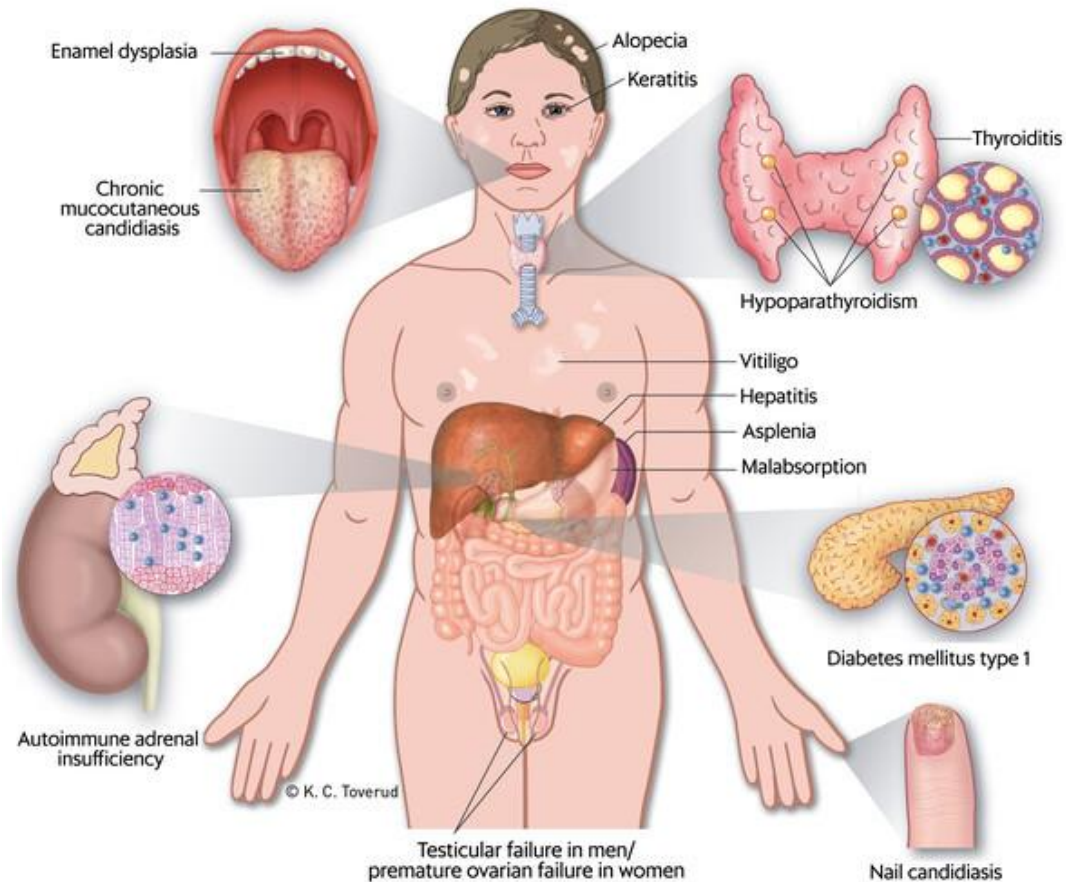
- cortex: positieve selectie CD4+CD8+ T-cellen die MHC op cTECs kunnen binden
- medulla: negatieve selectie van T-cellen die sterk binden aan zelf antigenen op mTECs.

Rol van AIRE:

- Promiscuous gene expression op mTECs CD80++, MHC klasse 2+ mTECs wordt gemedieerd door AIRE
- AIRE deficiëntie: APS type-1

APS type -1 (APECED)

autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ecto- dermal dystrophy



- Monogenetische overerving: AIRE
- Prevalentie 1: 100.000
(1:25.000 in Finland, 1: 14.000 in Sardinië, 1:9.000)
- Klassieke kenmerken (2 van 3 noodzakelijk)
 - Mucocutane candidiasis (60 – 100%)
(antistoffen tegen cytokines)
 - Hypoparathyreoidie (85% volwassenen)
 - Ziekte van Addison (85 – **100%**)
 - Hypogonadisme
 - Ectodermale dystrophy
 - Niet endocrien:
 - Alopecia, vitiligo, autoimmuun hepatitis

APS Type 2 en type 3

- Type 2
- Presentatie in jong volwassenen
- ♀ >>> ♂
- Polygenetisch
- Prevalentie ?

- Betrokken organen:
Bijnier, gonaden,
maagslijmvlies, schildklier,
Eil. Van Langerhans

- Schmidts syndrome

- Type 3
- Presentatie in jong volwassenen
- ♀ >>> ♂
- Polygenetisch
- Prevalentie ?

- Betrokken organen:
Eil. van Langerhans,
maagslijmvlies, schildklier, huid

- Carpenters syndrome

Prevalentie type 2 en type 3

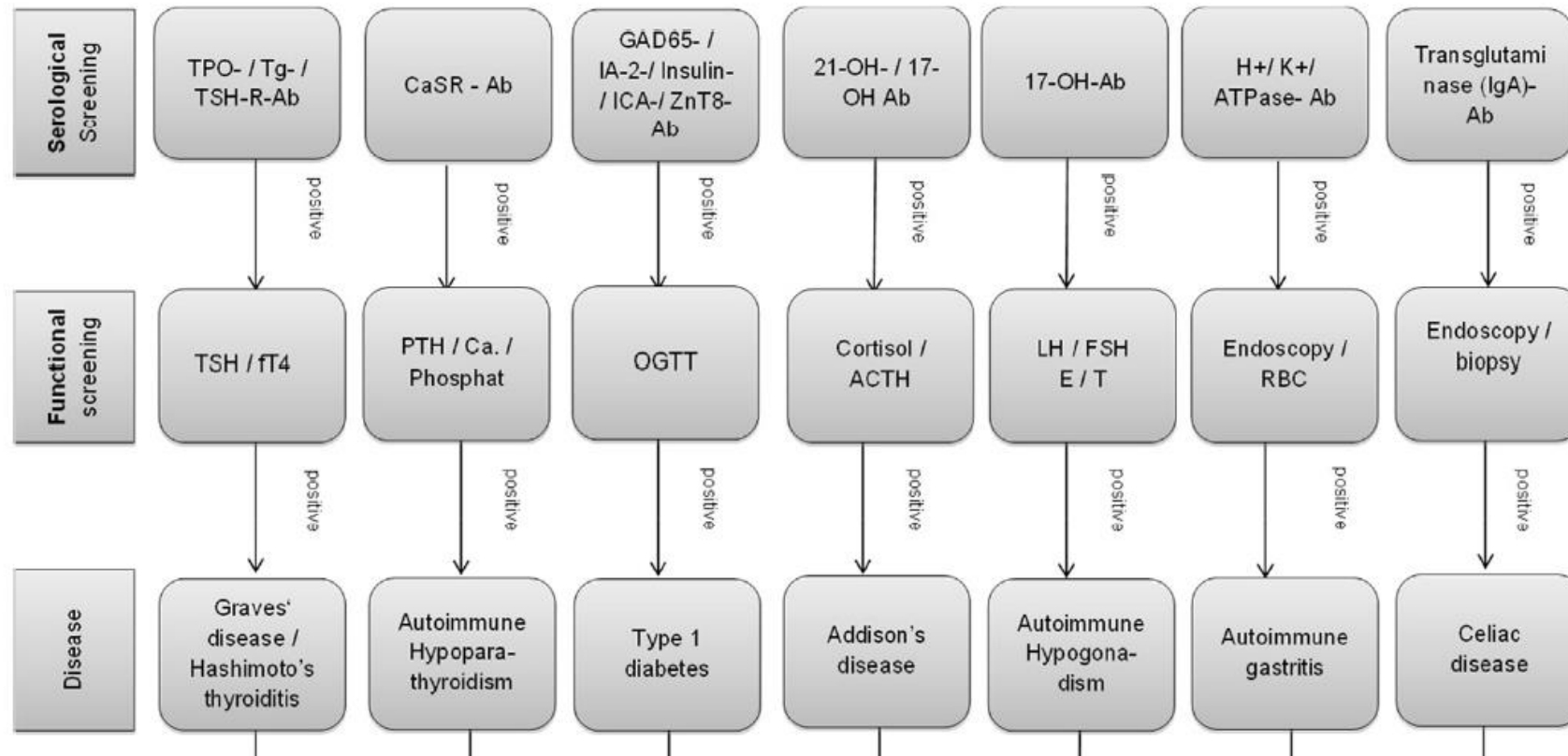
Prevalentie van APS onder 15.000 patiënten met 1 endocriene autoimmuunziekte : 1% (151, 75% vrouw)

Endocrine/non-endocrine disease	N (%)
Type 1 diabetes	92 (61%)
Graves' disease	50 (33%)
Immune thyroiditis	49 (32.5%)
Addison's disease	28 (18.5%)
Vitiligo	30 (20%)
Alopecia	9 (6%)
Primary hypogonadism	8 (5.3%)
Pernicious anaemia	8 (5.3%)

Drie typen APS

Type 1	bijnier ¹ , bijnier, bijschildklier, mucocutane candidiasis, gonaden (A-POF), huid, gastro-intestinaal, maagslijmvlies, lever ² , schildklier ² , pancreas ²
Type 2 (AKA SCHMIDT)	bijnier ¹ , gonaden (A-POF) ² , maagslijmvlies ² , schildklier, pancreas
Type 3 (AKA CARPENTER)	huid, maagslijmvlies schildklier, pancreas

Voorstel voor diagnostiek bij (verdenking) APS



Take home messages

- Wanneer er sprake is van ten minste 2 autoimmuun geïnduceerde endocriene ziekten spreken we van APS
- APS komt voor bij ten minste 1% van de patiënten met een endocriene auto-immuunziekte
- APS type -2 en -3 komt vaker voor bij vrouwen
- Follow-up van patiënten met APS op het ontwikkelen van andere auto-immuunziekten is belangrijk
- Overweeg serologische screening in patiënten met een endocriene auto-immuunziekte om de kans op andere autoimmuunziekten in te schatten
- Alertheid op APS kan veel (psychosociaal) leed voorkomen



Dank
voor
jullie
aandacht.



WBVB



tegelizr.nl

IPEX

- X-linked immunodysregulation Polyendocrinopathie Enteropathie
- Extreem zeldzaam
- Presentatie:
 - Vroege symptomen: type-1 DM, ernstige autoimmuun enteropathie, ernstige dermatitis, eosinofilie & verhoogd IgE
 - Latere symptomen: autoimmuun nierziekten, thyreoiditis, alopecia, cytopenieën, hepatitis, pancreatitis
 - Behandeling: immuunsuppressie en BMT
- Oorzaak: FOXP3
(defecte Tsup cellen)