

A rare case of autoimmune polyglandular syndromes type 3A-3B presented with latent autoimmune diabetes in adults (LADA)

Latent otoimmün erişkin diyabeti (LADA) ile prezante olan ender bir otoimmün poliglandüler sendrom tip 3A+3B olgusu

Alihan ORAL¹, Halil İbrahim YAKAR², Mehmet UZUNLULU¹, Abdüllatif ŞİRİN¹

ABSTRACT

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are characterized by autoimmune disorders of multiple organs. APS is divided into 4 subgroups as type 1, 2, 3, and 4. APS type 3 is rare and divided into 4 groups as A, B, C, and D. While in APS type 3A autoimmune thyroiditis is accompanied by type 1 diabetes mellitus, in APS type 3B autoimmune thyroiditis is associated with pernicious anemia. We report a rare case of APS type 3A-3B presented with latent autoimmune diabetes in adults (LADA).

Key words: LADA, autoimmune polyglandular syndromes 3A, 3B

ÖZ

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS), birçok organın otoimmün kökenli bozuklukları ile karakterizedir. OPS tip1, 2, 3, 4 olarak 4 alt gruba ayrılır. OPS tip 3 ender görülür ve A, B, C, D olarak 4 gruba ayrılır. OPS tip 3A'de otoimmün tiroidite tip 1 diyabetes mellitus eşlik ederken, tip 3B'ye ise pernisiyöz anemi eşlik eder. Burada latent autoimmune diabetes in adults (LADA) ile prezante olan ender bir OPS tip 3A+3B olgusu bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: LADA, otoimmün poliglandüler sendrom 3A, 3B

GİRİŞ

Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS), en az iki endokrin bezin hormon üretimindeki yetmezliği ile seyreden otoimmün hastalıklar topluluğudur¹. OPS'de kişisel ve çevresel faktörler rol almaktadır². OPS'nin dört tipi vardır; OPS tip 3 kendi içinde 3A, 3B, 3C ve 3D olmak üzere dört gruba ayrılır. OPS tip 3, adrenal yetmezlik olmadan otoimmün tiroid hastalıklarından birine diyabet, pernisiyöz anemi ve vitiligo gibi başka otoimmün hastalıkların eşlik edebilmesiyle karakterizedir³. Biz burada Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) ile prezante olan pernisiyöz anemi, otoimmün tiroidit (OT) tanılarının eşlik ettiği ve seyrek görülen bir OPS tip 3A+3B olgusunu tartışacağız.

OLGU

Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 47 yaşında erkek hasta son bir aydır ağız kuruluğu, geceleri sık idrara çıkma, 5 kg kilo kaybı yakınması ile başvurdu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde kan basıncı: 120/80 mm Hg, ateş: 36.7°C, BMI: 23 kg/m² bulundu. Baş boyun muayenesinde dil papillaları atrofik ve silinmişti. Tiroid sağ lobda yaklaşık 1,5x1 cm ve solda 2,5 cm boyutlarında nodül palpe edildi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemogloblin: 8.1 g/L (12-16), MCV: 102 fL (80-100), trombosit: 140000/mm³ (150000-400000), lökosit: 4400/mm³ (4000-10000), glukoz: 205 mg/dL (82-115), üre: 41 mg/dL (0-50), kreatinin: 0.7 mg/dL (0.7-1.2), total bilirubin: 1.58 mg/dL (0-1.2), direkt bilirubin: 0.59 mg/dL (0-0.2),

Received: 19.02.2016

Accepted: 05.04.2016

¹Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

²Istanbul Süreyyapaşa Pulmonary Medicine and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Istanbul, Turkey

Yazışma adresi: Alihan Oral, Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey
e-mail: dr.alihanoral@gmail.com

indirekt bilirubin: 0.99 mg/dL (0.2-1), laktat dehidrojenaz (LDH): 1438 U/l (125-220), demir: 216 ug/dL (65-175), total demir bağlama kapasitesi: 121 ug/dL (120-530), vitamin B12: 65 pg/ml (185-885), folat: 5.6 ng/dL (3-20) saptandı. Yeni tespit diyabetes mellitus (DM) için istenen tetkiklerinde açlık kan şekeri: 114 mg/dL, tokluk kan şekeri: 164 mg/dL, HbA1c: %6.6 (<6), c-peptit: 1.24 ng/ml (1.10-4.40), insülin düzeyi: 1,5 uU/ml bulundu. Anti glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru: pozitif, anti-insülin antikor ve adacık hücre antikor negatif idi. Diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlandı. Tiroid stimulan hormon (TSH): 0.0041 mIU/L (0.35-4.94), sT3: 3.2 ng/dL (1.71-3.71), sT4: 1.12 ng/dl (0.7-1.48), anti tiroid peroksidaz >10000, TSH reseptör antikoru negatif bulundu. Tiroid ultrasonografide (USG) sol lobda 2 cm çapında izo-hiperekoik yapıda heterojen görünümülü kistik açıklıklar bulunduran, sağ lobda 16x9 mm çapında nodül görüldü. Bu nodüllerden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi benign sitoloji olarak sonuçlandı. Kan periferik yaymada makrositer anemi, hipersegmente nötrofiller ve trombositopeni mevcuttu. Gastroskopide antrumda hiperemi mevcuttu, kolonoskopi doğaldı. Anti parietal antikor, anti gliadin IgA ve doku transglutaminaz IgA ve IgG negatif idi. Gastroskopik biyopsi sonuçları atrofik gastritle uyumlu bulundu. Pansitopeni tablosu B12 vitamin eksikliğine bağlandı. Parenteral vitamin B12 1000 mcg/gün başlandı, 1. haftada retikülosit krizi gözlemlendi. Lökosit ve trombosit sayıları yükseldi. Hastanın bulguları ve laboratuvarı değerlendirildiğinde OT'ye LADA ve pernisiyöz aneminin eşlik etmesi OPS tip 3 olabileceğini düşündürdü. Eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar açısından tarama yapıldı. Addison açısından sabah 08.00 ve 08.30 kortizol düzeyi normal bulundu. Otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz açısından bakılan anti smooth muscle antibody (ASMA), anti liver kidney microsome type-1 (LKM-1) ve anti mitokondriyal antikor (AMA) negatif bulundu. Hipogonadizm açısından bakılan hormonlar normaldi. Myastenia gravis, vitiligo, sarkoidoz ve kollajen doku hastalıkları açısından klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmadı, anti asetilkolin antikor, anti nükleer antikor (ANA), anti ds-DNA negatif saptandı. Hasta OPS tip 3A+3B tanısı konularak poliklinikten takip

edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

OPS tip 1 daha çok çocukluk yaşında görülürken, OPS tip 2 ve 3 genellikle 30-40'lı yaşlarda görülür. OPS tip 1, kalıtsal geçişli olup, genetik testler ile tanı konulabilir. OPS tip 2 ve 3'te ise tanı klinik olarak konmaktadır¹. OPS tip 3'te OT'ye diğer otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir. OPS tip 3A'da OT'ye tip 1 DM eşlik ederken, tip 3B'de pernisiyöz anemi, tip 3C'de vitiligo, tip 3D'de ise kollajen doku hastalıkları eşlik etmektedir. OPS tip 3'ün çölyak hastalığı, hipogonadizm, sarkoidoz ve myastenia gravis ile birlikteliği de görülebilir⁴. OPS'lerin özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Bildirilen bir olguda OPS tip 3B'ye obsesif kompulsif bozukluğun da eşlik ettiği görülmüştür⁵. Başka bir olgu da ise OPS tip 3B+3C birlikteliği bildirilmiştir⁶. OPS tip 3, orta yaş kadınlarda daha sık görülür⁷. Kırk yedi yaşında erkek olan olgumuzda tiroid antikor pozitifliği, tiroid USG bulguları OT ile uyumluydu. B12 vitamin eksikliği ve gastroskopik biyopsi sonuçları ise pernisiyöz anemiyi desteklemekteydi.

Tablo 1. Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS)*.

	Major özellikler	Potansiyel özellikler
Tip 1 OPS (üç özellikten en az ikisi)	Kronik mukokutanöz kandidiyasiz, veya Hipoparatiroidizm, veya Otoimmün adrenal yetmezlik	Diyabet Hipogonadizm Pernisiyöz anemi, vitiligo
Tip 2 OPS	Adrenal yetmezlik, ve Otoimmün tiroidit, veya İnsüline bağımlı diyabetes mellitus	Çölyak hastalığı Hipogonadizm Pernisiyöz anemi
Tip 3 OPS	Otoimmün tiroidit, ve Tip 1 diyabetes mellitus (tip 3A), veya Pernisiyöz anemi (tip 3B), veya Vitiligo, alopesi ya da ikisi (tip 3 C)	Çölyak hastalığı Hipogonadizm Miyastenia gravis Sarkoidoz

*4 no.lu kaynaktan alınmıştır.

Tip 1 DM'de mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların % 90'ında otoimmün (tip 1A), % 10'unda non-immün

(tip 1B) beta hücre hasarı vardır. Beta hücre yıkımı genellikle 30 yaştan önce başlar. Fakat yıkım daha geç yaşta olup, klinik belirtiler ve semptomlar ileri yaşta da görülebilir. Bu durum, LADA ya da tip 1,5 DM olarak tanımlanır⁸. LADA ve tip 1A DM'yi erken başlangıçlı tip 2 DM'den ayırmada adacık antikorları önemli testlerdir. LADA'da genellikle antikorlardan yalnızca biri pozitif olur ve tip 1A DM'ye göre daha az olguda insülin otoantikoru pozitif bulunur⁹. LADA'dan şüphelendiğinde özellikle anti-GAD antikoru bakılması önerilir¹⁰. Olgumuzun yaşı, otoantikor pozitifliği, c-peptid ve insülin değerleri LADA ile uyumlu bulundu.

OPS'de tek bir otoimmün hastalığı olanlarda ortak görüş olmasa da her üç yılda bir fonksiyonel tarama, ikinci bir otoimmün hastalık saptanması durumunda ise organ-spesifik otoantikorların bakılması önerilmektedir¹¹. OPS'de önerilen tarama testleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Olgumuzda sabah kortizol değerlerinin normal bulunması, hipoglisemi ve elektrolit imbalansı olmaması ile Addison hastalığı, ANA ve diğer otoantikorların negatif olmasıyla kollajen doku hastalıkları dışlanmıştır. Çölyak antikorları, gonadal hormonlar ve

Tablo 2. OPS'de önerilen tarama testleri.

Fonksiyonel tarama	<ul style="list-style-type: none">• Serumda Bazal TSH, serbest T4, FSH, LH, östradiol/testosteron, glukoz, kortizol, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan sayımı• Kuşku halinde kısa Synachten stimülasyon testi
Serolojik tarama	<ul style="list-style-type: none">• Adacık hücre antikorları (anti-GAD, IA2)• Anti-TPO, TSH reseptör antikoru• Sitokrom P450 enzim antikorları (karaciğer, sürrenal ve over)• Gastrik pariyetal hücre/intrensek faktör antikorları• Antitransglutaminaz, anti gliadin antikorları
Genetik tarama	<ul style="list-style-type: none">• Tip 1 OPS için AIRE geninde mutasyon analizi• HLA analizi

*11 nolu kaynaktan alınmıştır.

anti astil kolin antikorunun normal olması, vitiligo ve sarkoidozu düşündürebilecek klinik bulgu olmaması ile eşlik edebilecek diğer hastalıklar da ekarte edilmişti. OT, LADA ve pernisiyöz aneminin varlığı ile Addison, vitiligo ve kollojen doku hastalığı olmaması OPS tip 3A ve 3B birlikteliğini göstermekteydi.

Sonuç olarak, otoimmün hastalıkların birlikteliği göz önüne alınarak tip 1 DM ve ya LADA tanısı koyduğumuz ya da OT tanısı olan hastalarda OPS yönünden düşünülüp değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009;161:11-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0044>
2. Gibson DS, Banha J, Penque D, et al. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *J Proteomics* 2010;73:1045-60. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.11.013>
3. Abrar-Ahmad Z. A very rare cohort of elderly patients with autoimmune polyglandular syndrome type 3b. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:430-1. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.131226>
4. Marks PW, Zukerberg LR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2004: a 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs. *N Engl J Med* 2004;351:1333-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc040921>
5. Doğan B, Akalin AA, Karaalp E, et al. Autoimmune polyglandular syndrome: a case report. *Türk Aile Hek Derg* 2015;19:58-61. <https://doi.org/10.15511/tahd.15.01058>
6. Doğan Sabuncuoğlu Y, Yaşar Ş, Yaşar B, Serdar ZA. Vitiligo related to autoimmune polyglandular syndrome: Type 3B-3C. *Türkderm* 2013;47:183-6. <https://doi.org/10.4274/turkderm.90692>
7. Aung K. Type III Polyglandular autoimmune syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/124398-overview> (Access date: 02.01.2016).
8. Dinççağ N. Up to date on diagnosis and treatment of diabetes mellitus. *İç Hastalıkları Derg* 2011;18:181-223.
9. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, et al. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005;54(Suppl 2):62-7. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S62
10. Salman S, Satman İ. Diabetes-Specific Antibodies and Their use in Clinical Practice. *Türk Jem* 2011;15:8-12.
11. Oskay E, Çolak N. Poliglandüler Otoimmün Sendromlar. *İç Hastalıkları Derg* 2010;17:27-32.