

STRESZCZENIE

Wstęp

Choroby autoimmunizacyjne stanowią powszechny i istotny problemem zdrowotny coraz większego odsetka społeczeństwa. Dotykają one od 3 do 5% populacji ogólnej, głównie płci żeńskiej. Schorzenia układu dokrewnego obejmują około 30% wszystkich zaburzeń z autoagresji. Wśród pacjentów pediatrycznych najczęściej spotykane są autoimmunizacyjna choroba tarczycy (AITD) i cukrzyca typu 1 (Ct1). Łączy je nie tylko rozpowszechnienie, ale również możliwość współwystępowania ze sobą oraz z innymi chorobami o podobnej etiologii.

Patogeneza AITD wiąże się z utratą tolerancji immunologicznej wobec własnych antygenów, co objawia się naciekiem limfocytarnym, uszkodzeniem gruczołu tarczowego i wytwarzaniem swoistych autoprzeciwciał. Wyróżnia się dwie główne postaci AITD: chorobę Hashimoto (HT) i chorobę Gravesa-Basedowa (GD). Powszechnie znanymi markerami autoimmunizacji dotyczącej tkanek tarczycy są przeciwciała skierowane przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), tyreoglobulinie (anty-TG) i receptorowi dla TSH (anty-TSHR). Stanowią one istotne narzędzie diagnostyczno-prognostyczne w codziennej praktyce lekarskiej.

Potencjalnym antygenem w tkankach tarczycy jest transporter cynkowy ZnT8, członek rodziny białek SIC30A8. Cynk jest ważnym składnikiem komórek, mającym znaczenie w ekspresji genów, metabolizmie komórkowym oraz katalizacji i regulacji licznych procesów biologicznych. Cytoplazmatyczną homeostazę tego pierwiastka kontrolują białka transporterów cynkowych, których ekspresję wykryto w komórkach endokrynych, w tym gruczołu tarczowego. W przebiegu schorzeń autoimmunologicznych obejmujących tarczycę obserwuje się większą częstość występowania przeciwciał przeciw transporterowi cynkowemu 8 (anty-ZnT8). Powszechnie znana jest ich rola jako wskaźnika autoimmunizacji związanej z komórkami β wysp trzustkowych, podobnie jak przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD), fosfatazie tyrozyny (anty-IA2), insulinie (anty-IAA), które mogą pojawiać się przed wystąpieniem objawów klinicznych Ct1.

Podobna etiologia AITD i Ct1 oraz ich znaczenie w populacji dziecięcej skłaniają do dalszych obserwacji. Liczne są badania dotyczące obecności i roli przeciwciał przeciw tarczycowych u chorych z Ct1, znaczenie rzadziej celem obserwacji u pacjentów z AITD są nie tylko przeciwciała anty-ZnT8, ale również pozostałe skierowane przeciw antygenom wysp trzustkowych. Niewątpliwie wczesne wykrycie początkowej fazy Ct1 jest ważne, gdyż pozwala na wdrożenie postępowania mogącego zapobiec ciężkim powikłaniom, m.in. w postaci kwasicy ketonowej. Wyniki tego badania przysłużyć się mogą do oszacowania

takiego ryzyka u osób z AITD, jak również usprawnienia diagnostyki oraz wprowadzenia odpowiednich badań przesiewowych i działań prewencyjnych u tych pacjentów.

Cel pracy

Celem głównym pracy była ocena częstości występowania przeciwciał anti-ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy. Badanie poszerzono o analizę obecności innych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom trzustki: anti-GAD, anti-IA2, anti-IAA.

Material i metody:

Analizie poddano pacjentów będących pod opieką Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Poradni Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego im. Ludwika Zamenhafa w Białymstoku. W badaniu łącznie udział wzięło 425 osób (262 dziewczynki, 163 chłopców, w wieku przeciętnie $12,93 \pm 3,87$ lat). W trzech głównych grupach znalazły się: I- 135 dzieci z rozpoznaną AITD bez Ct1, II- 212 osób z Ct1 z i bez współtowarzyszącej AITD, III- 78 dzieci bez chorób autoimmunizacyjnych, zapalnych, z nieobciążonym autoagresją wywiadem rodzinnym. Z grupy II wyodrębniono 63 pacjentów z AITD i Ct1, których poddano dalszym analizom.

W grupie 135 dzieci z AITD bez Ct1, 72 z chorobą Hashimoto (HT) i 63 z chorobą Gravesa- Basedowa (GD) było 23 chłopców i 112 dziewcząt, przeciętnie w wieku $14,01 \pm 3,03$ lat, chorujących średnio $1,89 \pm 2,06$ lat. Nową diagnozę postawiono u 33 osób. W grupie pacjentów z AITD i Ct1 znalazły się 63 osoby, 54 z HT i 9 z GD, 13 chłopców i 50 dziewczynek, przeciętnie w wieku $12,93 \pm 4,12$ lat, chorujących na Ct1 średnio $5,72 \pm 4,01$ lat, na AITD $2,07 \pm 2,84$ lat, a nowe rozpoznanie AITD postawiono u 23 z nich. Grupę kontrolną stanowiło 78 dzieci, 42 chłopców i 36 dziewcząt, w wieku przeciętnie $12,67 \pm 3,72$ lat. W badaniu uwzględniono: dane antropometryczne, wiek, płeć, czas trwania i postać choroby oraz współistnienie innych schorzeń o etiologii autoimmunizacyjnej. Informacje uzyskano w badaniu podmiotowym i z dokumentacji medycznej.

W surowicy krwi żyłnej oceniono stężenie tyreotropiny (TSH), wolnej tyroksyny (fT4), wolnej trijodotyroniny (fT3), przeciwciał anti-TPO, anti-TG, anti-TSHR z zastosowaniem metody elektrochemiluminescencji przy użyciu analizatora Cobas e411 (Roche Diagnostics, Polska) w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Przeciwciała anti-ZnT8, anti-GAD oceniono metodą ELISA przy użyciu zestawów z RSR Ltd. (Cardiff, Wielka Brytania), przeciwciała anti-IA2 oraz anti-IAA zostały oznaczone metodą immunoprecypitacji IPA z zastosowaniem zestawów z RSR Ltd.,

(Cardiff, Wielka Brytania). Rezultaty odniesiono do wartości referencyjnych ustalonych przez oba laboratoria.

Analiza statystyczna wykonanych oznaczeń wykonana została przy pomocy oprogramowania Statistica 13.0 (Stat Soft Kraków).

Wyniki

Przeciwciała anti-ZnT8 wykazano u 7,41% (n=10) osób z AITD bez Ct1, 7,94% (n=5) z GD, 6,94% (n=5) z HT. W grupie dzieci z AITD i współistniejącą Ct1 odnotowano je u 61,9% (n=39), 55,56% (n=5) z GD i Ct1 oraz 62,96% (n=34) z HT i Ct1. W grupie kontrolnej występowały u 2,56% (n=2) badanych. Częstość występowania przeciwciał anti-ZnT8 była istotnie statystycznie najwyższa u pacjentów z AITD i Ct1 w stosunku do tych z AITD bez Ct1 oraz grupy kontrolnej. Odnotowano wyraźny trend częstszej obecności przeciwciał anti-ZnT8 u dzieci z AITD bez Ct1, niemniej nieistotny statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej zarówno w przypadku AITD, jak i biorąc pod uwagę jej postacie: GD i HT. Różnice w częstości występowania przeciwciał anti-ZnT8 u dzieci z HT i GD były nieistotne statystycznie, niezależnie od współistnienia Ct1.

Stwierdzono większe, choć nieznamienne, rozpowszechnienie przeciwciał anti-ZnT8 u dzieci z nowym rozpoznaniem choroby tarczycy w stosunku do dotychczas leczonych- w AITD bez Ct1 odpowiednio 9,09% (n=3) i 6,86% (n=7), w AITD i Ct1: 66,57% (n=16) i 57,5% (n=23).

W żadnej z badanych grup nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anti-ZnT8, a przynależnością do grupy wiekowej 0-5, 6-10, 11-18 lat, ani płcią.

W grupie dzieci z AITD bez Ct1 przeciwciała anti-GAD stwierdzono u 5,19% (n=7) osób: 4,17% (n=3) z HT i 6,35% (n=4) z GD; 68,25% (n=43) dzieci z AITD i Ct1, z czego w GD i Ct1- 77,78% (n=7), w HT i Ct1- 66,67% (n=36) oraz 2,56% (n=2) w grupie kontrolnej. Odnotowano istotnie statystycznie najwyższą częstość występowania przeciwciał anti-GAD w grupie osób z AITD i Ct1 w odniesieniu do obu pozostałych grup, różnice między grupą AITD bez Ct1 a kontrolną nie były znamienne.

Przeciwciała anti-IA2 stwierdzono u 0,74% (n=1) osób z AITD bez Ct1, 22,22% (n=14) z AITD i Ct1 i żadnej w grupie kontrolnej, a odsetek ich był istotnie statystycznie najwyższy u dzieci ze współistniejącą Ct1 w odniesieniu do obu pozostałych grup.

Przeciwciała anti-IAA wykazano u 2,22% (n=3) pacjentów z AITD bez Ct1, w tym 1,59% (n=1) z GD i 2,78% (n=2) z HT. Były to odsetki nieistotnie wyższe w stosunku do dzieci zdrowych, u których nie stwierdzono ich obecności. Odnotowano najwyższą znamienne w odniesieniu do pozostałych grup częstość występowania przeciwciał anti-IAA u badanych z AITD i Ct1: 88,89% (n=59), z czego w HT i Ct1 u 90,74% (n=49), w GD i Ct1 u 77,78% (n=7).

Nie obserwowano istotnego wpływu płci, przynależności do grupy wiekowej, momentu rozpoznania choroby tarczycy na częstość występowania przeciwciał: anti-GAD, anti-IA2, anti-IAA u dzieci z AITD. Jak również nie stwierdzono znamienych różnic w ich rozpowszechnieniu u dzieci z HT i GD.

Występowanie co najmniej jednego z badanych przeciwciał stwierdzono u 10,37% (n=14) osób z AITD, a odsetek ten wynosił 9,72% (n=7) w HT i 11,11% (n=7) w GD. Pojedyncze przeciwciała stwierdzono u 9 osób z AITD i były to anti-ZnT8 lub anti-GAD. Trzech pacjentów prezentowało obecność dwóch rodzajów przeciwciał, natomiast dwoje dzieci- trzech. Najczęściej obserwowano koincydencję anti-ZnT8 i anti-GAD oraz anti-ZnT8 i anti-IAA.

U dzieci z Ct1 nie wykazano znamienych różnic w rozpowszechnieniu przeciwciał anti-ZnT8, anti-GAD, anti-IA2 w zależności od współwystępowania AITD. Stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie anti-IAA w odniesieniu do osób z Ct1 bez AITD. Co najmniej jeden rodzaj przeciwciał wykazano u 100% dzieci z AITD i Ct1 oraz 96,64% z Ct1 bez AITD, minimum dwa typy odpowiednio u 82,54% i 83,89%, a trzy i więcej u 47,62% i 49,66% badanych. Nie stwierdzono znamienych dysproporcji między tymi grupami we współwystępowaniu różnych przeciwciał, zarówno pod względem ich liczby, jak i rodzaju.

U dzieci z AITD i Ct1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przeciwciał anti-ZnT8, anti-GAD, anti-IA2, anti-IAA w zależności od przynależności do grupy wiekowej, płci, momentu rozpoznania choroby tarczycy, ani między badanymi z GD i HT.

Obecność przynajmniej jednego z badanych przeciwciał wykazano u 5,13% (n=4) dzieci z grupy kontrolnej. W największym odsetku występowały anti-ZnT8 i anti-GAD- każde z nich u 2,56% (n=2) osób, a wiek i płeć nie miały znaczenia dla ich rozpowszechnienia. Nie stwierdzono obecności anti-IA2, anti-IAA, ani współwystępowania różnych rodzajów przeciwciał.

W całej badanej grupie dzieci z AITD współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych obserwowano u 41,42% (n=83) ze 198 dzieci, co wynikało z doboru

grup. Wszyscy badani z AITD i Ct1 zostali zaliczeni do tych, u których wystąpiła poliautoimmunizacja, natomiast wśród pacjentów z AITD bez Ct1 14,81% (n=20) osób miało dodatkowe schorzenie o etiologii z autoagresji. Najczęściej notowano Ct1- u 31,82% (n=63), następnie celiakię- 10,6% (n=21), bielactwo- 5,56% (n=11), chorobę Addisona (AD)- 2,02% (n=2). Rzadziej obserwowano: łysienie plackowate- u 1,52% (n=3), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) 1,01% (n=2), łuszczycę- 1,01% (n=2), małopłytkowość samoistną- 1,01% (n=2), miastenię gravis (MG)- 0,51% (n=1).

Obserwowano istotnie statystycznie częstsze współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych w najstarszej grupie wiekowej (11-18 lat) badanych dzieci z AITD, nie wykazano takiego związku z płcią. U dzieci z HT zamiennie częściej niż z GD obserwowano inne schorzenia towarzyszące, prezentowały one też większą ich liczbę, a najczęściej współistniała u nich Ct1.

Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania oznaczanych przeciwciał: anty-ZnT8, anty-GAD, anty-IA2, anty-IAA u dzieci ze współistniejącą z AITD inną chorobą autoimmunizacyjną w porównaniu do tych bez takiej koincydencji, niemniej po wyłączeniu z analizy dzieci z Ct1 nie odnotowano już takiej korelacji.

Wnioski:

- 1 U dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy obserwuje się tendencję do częstszego występowania przeciwciał przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 w porównaniu do populacji osób zdrowych. Predysponuje do tego zarówno choroba Hashimoto, jak i choroba Gravesa-Basedowa.
- 2 Obecność przeciwciał anty-ZnT8 u osób z nowym rozpoznaniem autoimmunizacyjnej choroby tarczycy może świadczyć o wczesnej autoimmunizacji
- 3 Pacjenci z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy i współistniejącą cukrzycą typu 1 wykazują większą częstość występowania przeciwciał anty-ZnT8 w porównaniu do osób z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy bez cukrzycy typu 1 oraz populacji zdrowej
- 4 Częstość występowania przeciwciał anty-ZnT8 u dzieci z cukrzycą typu 1 nie jest zależna od współistnienia autoimmunizacyjnej choroby tarczycy
- 5 Obecność przeciwciał anty-ZnT8, anty-GAD, anty-IA2, anty-IAA u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy może wskazywać na potencjalny

związek autoimmunizacji związanej z tarczycą z autoimmunizacją dotyczącą wysp trzustkowych

- 6 U dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy należy rozważyć wykonywanie badań przesiewowych obejmujących screening serologiczny w kierunku cukrzycy typu 1
- 7 Autoimmunizacyjne choroby tarczycy zwiększają ryzyko rozwoju innych chorób autoimmunizacyjnych, najczęściej cukrzycy typu 1
- 8 Choroba Hashimoto w większym stopniu niż choroba Gravesa-Basedowa predysponuje do rozwoju dodatkowej choroby autoimmunizacyjnej