

Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) Type II, A Case Report

Narges Mirzaei-Ilali¹
Mohammad Abedi Samakoosh²
Zeinab sheidai¹
Somayeh sheidaei³

¹ Assistant Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Mazandaran, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor of Pathology, Department of Pathology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 19, 2023; Accepted October 28, 2023)

Abstract

Schmidt syndrome is a polyendocrinopathy characterized by multiple organ failures. Patients with two or more of the following characteristics are diagnosed with this syndrome: Graves' disease, adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis, and type I diabetes. The present case report concerns a Schmidt syndrome patient (polyglandular autoimmune syndrome type II). The patient is a 42-year-old woman with type I diabetes and complaints of imbalance, weakness and lethargy, weight loss, darkened skin, blood pressure drop, hypoglycemia, and hyperkalemia who visited the Hospital frequently and was discharged every time after intravenous potassium chloride and dextrose injections and orders to reduce insulin consumption at home. Her blood cortisol level was measured in her last visit with suspicion of adrenal insufficiency, which was revealed to be low (less than 0.5 µg/dL). A high ACTH, low aldosterone, and normal renin were also reported, indicating secondary adrenal insufficiency. Furthermore, T4 and TSH tests were performed, reporting a TSH lower than 0.2 in the initial TSH test, which was revealed to be normal after the test was repeated. Subclinical hyperthyroidism was indicated, given the high TRAb figure. The patient underwent treatment with fludrocortisone and prednisolone, which improved her condition. This report accentuates that diabetic patients with reduced insulin requirements must be checked for adrenal insufficiency immediately to prevent potential complications.

Keywords: Adrenal insufficiency, Autoimmune polyglandular syndrome type II, Diabetes, Hyperthyroidis, Schmidt syndrome

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 1): 345-349 (Persian).

Corresponding Author: Zeinab Sheidai- Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: Zsheidaie@yahoo.com)

گزارش یک مورد سندرم پلی گلندولار اتوایمیون تایپ دو

نرگس میرزائی ایلالی^۱محمد عابدی سماکوش^۲زینب شیدایی^۱سمیه شیدایی^۳

چکیده

سندرم اشمیت، یک پلی اندوکرینوپاتی است که با نارسایی اندام‌های متعددی خود را نشان می‌دهد. این سندرم در بیماران با دو یا بیشتر از دو مورد از موارد زیر تعریف می‌شود: نارسایی آدرنال، بیماری گریوز، تیروئیدیت اتوایمیون و دیابت تیپ یک. در این گزارش موردی، بیماری با سندرم اشمیت (سندرم پلی گلندولار اتوایمیون نوع دو) معرفی می‌شود. بیمار خانم ۴۲ ساله‌ای است مبتلا به دیابت نوع یک که با شکایت ضعف و بی‌حالی، عدم تعادل، کاهش وزن، تیرگی پوست و افت فشارخون با هایپوگلاسمی و هایپرکالمی، مراجعات مکرر به بیمارستان داشته و هر نوبت، با تزریق دکستروز و پتاسیم کلراید وریدی در بیمارستان و دستور کاهش مصرف انسولین در منزل، ترخیص می‌شده است. در آخرین نوبت بستری با شک به نارسایی آدرنال، سطح کورتیزول خون بررسی شد که پایین (کم‌تر از ۰/۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر) بود. هم‌چنین، عدد ACTH بالا، آلدوسترون پایین و رنین نرمال گزارش شد که نارسایی ثانویه آدرنال را برای بیمار مطرح کرد. آزمایش‌های TSH و T4 انجام شد و در آزمایش ابتدایی، TSH در حد کم‌تر از ۰/۲ گزارش شد و بعد از تکرار آزمایش، سطح TSH نرمال گزارش شد. با توجه به عدد بالای TRAb، هایپر تیروئیدی ساب کلینیکال برای بیمار مطرح شد. بیمار تحت درمان با پردنیزولون و فلودروکورتیزون قرار گرفت و به‌وضوح بهبود یافت. این گزارش به پزشکان یادآوری می‌کند که اگر بیمار مبتلا به دیابت دچار کاهش نیاز به انسولین شد، در اسرع وقت، نارسایی آدرنال را بررسی کنند تا از عوارض احتمالی ناشی از آن کاسته شود.

واژه‌های کلیدی: سندرم پلی گلندولار اتوایمیون نوع دو، سندرم اشمیت، نارسایی آدرنال، دیابت، هایپر تیروئیدی

مقدمه

اندوکراین و غیراندوکراین آن عبارت‌اند از: بیماری سلیاک، آلپسی، ویتلیگو، میاستنی گراویس، آنمی پرنیشیوز، پارکینسون، سروزیت، درماتیت هرپتی فرم، IgA deficiency، هیپوفیزیت، ترومبوسیتوپنی(۲). سندرم پلی اندوکرینوپاتی اتوایمیون غالباً در بزرگ سالی و در دهه سوم و چهارم زندگی رخ می‌دهد.

سندرم پلی اندوکرینوپاتی اتوایمیون، یک پلی اندوکرینوپاتی است که با نارسایی اندام‌های متعددی خود را نشان می‌دهد(۱). این سندرم در بیماران با دو یا بیشتر از دو مورد از موارد زیر تعریف می‌شود: نارسایی اولیه آدرنال (بیماری آدیسون)، بیماری گریوز، تیروئیدیت اتوایمیون، دیابت نوع یک. سایر تظاهرات

E-mail: Zsheidaie@yahoo.com

مؤلف مسئول: زینب شیدایی - ساری: بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات دیابت

۱. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، مازندران، ایران

۲. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۵/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۶/۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۶

هایپرکالمی، هایپوناترمی و هایپوگلاسمی گزارش شده بود. بیمار عادت ماهیانه منظم داشت. طی مدت بستری، درمان‌های علامتی مثل تزریق دکستروز و پتاسیم کلراید وریدی انجام می‌شد و بعد از نرمال شدن سطح الکترولیت‌ها و قند خون، بیمار با دستور کاهش مصرف انسولین در منزل، ترخیص می‌شد. در آخرین نوبت بستری، پزشک معالج با شک به نارسایی آدرنال، سطح کورتیزول خون درخواست کرد که در آن، سطح کورتیزول کم‌تر از $0/5$ میکروگرم بر دسی‌لیتر گزارش شد و تشخیص نارسایی آدرنال برای ایشان مسجل شد. آزمایش‌های تکمیلی نیز برای بیمار درخواست شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: نتایج آزمایش‌های بیمار

| Blood biochemistry & Immunology | Unit | Result | Normal range |
|---------------------------------|---------------|--------|-------------------|
| WBC | $\times 10^3$ | ۶/۷ | ۴/۵ - ۱۱ |
| RBC | $\times 10^6$ | ۳/۴۷ | |
| Hb | g/dl | ۹/۸ | ۱۱/۷ - ۱۶ |
| MCV | fl | ۸۰ | ۸۰ - ۹۹ |
| MCH | pg | ۲۸ | ۲۷ - ۳۵ |
| PLT | $\times 10^3$ | ۲۱۰ | ۱۳۰ - ۴۰۰ |
| Na | MEq/l | ۱۳۰ | ۱۳۵ - ۱۴۵ |
| K | MEq/l | ۶/۷ | ۳/۵ - ۵/۵ |
| Ca | Mg/dl | ۷/۴ | ۸/۱ - ۱۰/۳ |
| Ph | Mg/dl | ۳/۹ | ۲/۶ - ۴/۵ |
| PTH | Pg/ml | ۲۰۴ | ۱۴/۵ - ۸۷/۱ |
| Mg | Mg/dl | ۱/۷ | ۱/۹ - ۲/۵ |
| 25(OH)VitD | Ng/ml | ۱۳ | ۳۱ - ۱۰۰ |
| FBS | Mg/dl | ۱۰۱ | ۷۰ - ۱۱۵ |
| AST | U/L | ۱۴ | ۳۵ > |
| ALT | U/L | ۱۴ | ۳۵ > |
| ALP | U/L | ۱۹۱ | ۶۴ - ۳۰۶ |
| TSH | Miu/ml | ۲/۱ | ۰/۳ - ۵/۲ |
| T4 | μ g/dl | ۸/۱ | ۴ - ۱۲ |
| TRAb | IU/L | ۲/۰۴ | ۲ \leq positive |
| Cortisol | Mic/dl | < ۰/۵ | ۵/۲۷ - ۲۲/۴۵ |
| ACTH | Pg/ml | ۷۰۶ | Up to 46 |
| Renin | Ng/ml/h | ۵ | ۰/۰۶ - ۴/۶۹ |
| Aldosterone | Pg/ml | ۱۰/۲ | ۱۲/۸۷ - ۳۵۸/۵ |
| AntiTPO | IU/ml | ۲۲/۲۰ | < 35 normal |
| FSH | MIU/ml | ۱۶/۱۸ | ۵/۸ - ۲۱ |
| LH | MIU/ml | ۲۱/۴۹ | ۱۷ - ۷۷ |
| PRL | Ng/ml | ۶۲/۹ | ۱/۹ - ۲۵ |

با توجه به مسجل شدن نارسایی آدرنال، به منظور تعیین علت، برای بیمار آزمایش‌های Renin، ACTH و Aldosterone درخواست شد که عدد ACTH بالا، آلدوسترون پایین و رنین نرمال گزارش شد. این نتایج به نفع نارسایی اولیه آدرنال است. برای درمان بیمار از

ابتلای خانم‌ها به این بیماری نسبت به آقایان، سه برابر بیشتر است (۳). تشخیص این سندرم اغلب به تأخیر می‌افتد و تأخیر در تشخیص و درمان این بیماری‌ها می‌تواند عوارض درخور توجهی در فرد ایجاد کند و بعدها، به ابتلا به انواع بیماری‌های غددی و غیرغددی منجر شود (۴). در این مطالعه، به معرفی یک بیمار مبتلا به سندرم پلی‌اندوکروینوپاتی اتوایمیون می‌پردازیم که هر سه تظاهر آدیسون، دیابت نوع یک و هایپرتیروئیدی را با هم دارد.

معرفی بیمار

بیمار خانمی ۴۲ ساله با سابقه‌ی دیابت نوع یک از ۲۲ سال قبل، که تحت درمان با انسولین قرار داشته است. ایشان با شکایت ضعف و بی‌حالی پیش‌رونده، عدم تعادل، کاهش اشتها و کاهش وزن در حد ۵ کیلوگرم، از مارس ۲۰۲۱ تا ژانویه ۲۰۲۲، مراجعات متعدد به بیمارستان‌های مختلف کرده است. هم‌چنین، تیرگی پوست را به صورت پیش‌رونده در صورت، بازو و دست‌ها، طی این مدت ذکر می‌کند و مراجعات متعددی به متخصصان پوست کرده؛ ولی در اثر مصرف داروها، پاسخی نگرفته است (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: تیرگی پوست پشت دست بیمار

ایشان در معاینه‌ی بالینی، فشارخون $90/60$ میلی‌متر جیوه، هایپرپیگمانتاسیون پوستی در صورت و سطح دورسال و پالمار دست داشت. تیروئید در معاینه نرمال بود. طی این مدت، بیمار شش بار در بیمارستان‌های مختلف بستری شده بود و در آزمایش‌های

پردنیزولون و فلودروکورتیزون استفاده شد و بیمار بعد از دریافت دارو، بهبود علائم را به وضوح ذکر می کرد. در CXR و سی تی اسکن شکم با پروتکل آدرنال نکته‌ی پاتولوژیکی رؤیت نشد. بررسی آنتی‌بادی ۲۱ هیدروکسیلاز به علت انجام نشدن در آزمایشگاه‌ها، درخواست نشد. برای بیمار آزمایش‌های T4 و TSH درخواست شد و در آزمایش ابتدایی، TSH در حد کمتر از ۰/۲ گزارش شد. بعد از تکرار آزمایش در دو نوبت بعدی، بدون دریافت دارو، سطح TSH نرمال گزارش شد. باتوجه به عدد بالای TRAb، هایپر تیروئیدی ساب کلینیکال برای بیمار مطرح شد. بیمار شکایتی از تپش قلب نداشت. معاینه‌ی چشم نرمال بود. در معاینه تیروئید، این غده سایز و قوام نرمال داشت و بروئی سمع نشد. سونوگرافی تیروئید نیز نکته‌ای نداشت. هم چنین، بیمار در آزمایش‌های انجام شده، سطح هموگلوبین، کلسیم، منیزیم و ویتامین D کاهش یافته داشت. برای بیمار باتوجه به آمی و کمبود ویتامین D، بررسی سلیاک انجام شد و آنتی‌بادی‌های AntiTTG و AntiEndomysial بررسی شدند و نتیجه منفی بود. هم چنین، آندوسکوپی برای بیمار انجام شد که نکته‌ای به نفع سلیاک نداشت.

بحث

APS2 سندرم نادری است که در هر سن و جنسی ممکن است دیده شود؛ ولی در زنان میان سال شایع تر است (۵). نام دیگر آن سندرم اشمیت است (۶). تنها ۱۰ درصد از بیماران با سندرم اشمیت هر سه بیماری (بیماری آدیسون، دیابت نوع یک و بیماری اتوایمیون تیروئید) را با هم دارند (۳). همراهی دیابت نوع یک و گریوز در این سندرم نادر است. این سندرم به درمان در اسرع وقت نیاز دارد. در صورت درمان نشدن به موقع، بیمار دچار عوارض جبران ناپذیری خواهد شد (۷، ۸). معمولاً نارسایی آدرنال در ۵۰ درصد موارد، از اولین تظاهرات است (۹، ۱۰). فاصله‌ی زمانی بین اولین و دومین

بیماری این سندرم در افراد مختلف، متفاوت است؛ ولی در غالب موارد، فاصله‌ی زمانی بین بروز دیابت نوع یک و بیماری اتوایمیون تیروئید زیاد و بین آدیسون و بیماری تیروئید کمتر است (۱۱). بیمار ما خانمی میان سال بود که هر سه تظاهر بیماری در سندرم اشمیت را داشت که فقط در ۱۰ درصد موارد این سندرم، این اتفاق می افتد. از جمله موارد مشاهده شده در این بیمار، همراهی دیابت نوع یک و هایپر تیروئیدی بود. این همراهی نیز غالباً در سندرم اشمیت نادر است. بیماری آدیسون در یک سال گذشته در بیمار ما ظاهر شده بود؛ در حالی که احتمال می رود در ۵۰ درصد موارد، تظاهرات نارسایی آدرنال از اولین علائم بیمار باشد.

نمونه کورتیزول ساعت ۸ صبح می تواند برای تشخیص نارسایی آدرنال کمک کننده باشد. سطح کورتیزول کمتر از ۳ μg/dl (۸۰ nm/lit) قویاً مطرح کننده‌ی نارسایی آدرنال است (۱۲). در بیمار ما، کورتیزول صبحگاهی کمتر از ۰/۵ بود و بر این اساس، این بیماری تشخیص داده شد. کاهش نیاز به انسولین در بیماری که به دیابت نوع یک دچار است، باید شک ما را در خصوص مبتلا بودن بیمار به نارسایی آدرنال برانگیزد (۱۳). بیمار ما به علت حملات مکرر هایپوگلیسمی، بارها در بیمارستان بستری شده بود. هر بار، باتوجه به هایپوگلیسمی، توصیه می کردند که دوز انسولین مصرفی اش را کاهش دهد، بدون توجه به اینکه بیمار نه دوز مصرفی اش را زیاد کرده بود، نه بر فعالیت خود افزوده بود. افزایش حساسیت به انسولین در بدن بیمار، به علت کاهش گلوکوکورتیکوئید بود. باتوجه به اینکه سندرم اشمیت مجموعه‌ای از بیماری‌های اتوایمیون است، در صورت شک به این بیماری، می توان برخی از آنتی‌بادی‌ها را در خون این افراد سنجید و از ایجاد اورژانس‌های احتمالی جلوگیری کرد. یکی از مواردی که باید به آن توجه کرد، این است که در صورت بروز یک یا دو بیماری اتوایمیون در فرد، باید وی را به لحاظ وجود بیماری اتوایمیون

سپاسگزاری

این مقاله را دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1402.298 تأیید کرد. از بیمار محترم که با رضایت آگاهانه و آگاهی از محرمانه ماندن اطلاعات نزد نویسنده، اجازه‌ی استفاده از اطلاعات خود را دادند، سپاسگزاریم.

دیگر بررسی کرد، به خصوص اگر بیمار علامت دار هم باشد. اگر نیاز به انسولین در فردی که به دیابت نوع یک دچار است، بدون علتی خاص، کاهش یابد، به خصوص اگر به بیماری اتوایمیون دیگری نیز مبتلا باشد، در اسرع وقت باید نارسایی آدرنال را بررسی کرد تا از عوارض احتمالی ناشی از آن کاسته شود.

References

- Majeroni BA, Patel P. Autoimmune Polyendocrine Syndrome, Type II. *Am Fam Physician* 2007; 75(5): 667-670.
- Simmonds M, Gough S. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol* 2004; 136(1): 1-10.
- Betterle C, Dalpra C, Greggio N, Volpato M, Zanchetta R. Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. *Ann Endocrinol* 2001; 62(2): 193-201.
- Arram N, Riyaz R, Khatroth S, Shrestha AB. A case report on autoimmune polyglandular syndrome type 2 with pernicious anemia. *Clin Case Rep* 2023; 11(6): e7413.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrinesyndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23(3): 327-364.
- Badenhoop K, Walfish PG, Rau H, Fischer S, Nicolay A, Bogner U, et al. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(7): 2112-2117.
- Martins SC, Venade G, Teixeira M, Olivério J, Machado J, Marques J, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65(12): 1434-1437.
- Bakkour A, Zakkor MD, Khairy LT, Horo R, sharif Ahmed EM, Alhussein H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a case report. *Annals of Medicine and Surgery* 2022; 78: 103742.
- Spinner MW, Blizzard RM, CHILDS B. Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28(6): 795-804.
- Nerup J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol* 1974; 76(1): 127-141.
- Fatma M, Mouna E, Raouf H, Hajer F, Hatem M, Mohammed A. Autoimmune polyglandular syndrome type II: epidemiological, clinical and immunological data. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; 4(4): 101-109.
- Mainous III AG, Majeed A, Koopman RJ, Baker R, Everett CJ, Tilley BC, et al. Acculturation and diabetes among Hispanics: evidence from the 1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep* 2006; 121(1): 60-66.
- McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2000; 76(894): 230-232.