



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN ENDOKRİNOPATİSİ OLAN
HASTALARDA OTOİMMÜN
POLİENDOKRİNOPATİ SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERCAN ÖZBEK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Engin Güney

AYDIN-2022

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN ENDOKRİNOPATİSİ OLAN
HASTALARDA OTOİMMÜN
POLİENDOKRİNOPATİ SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. SERCAN ÖZBEK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Engin Güney

AYDIN-2022

TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Engin GÜNEY'e,

Tezime büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL'a ve Prof. Dr. İmran KURT ÖMÜRLÜ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. M. Hadi YAŞA, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Nezh MEYDAN, Prof. Dr. H. Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. Adil COŞKUN, Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Songül ÇILDAĞ, Doç. Dr. Hakan AKDAM, Doç. Dr. Altay KANDEMİR, Doç. Dr. Özlem YERSAL, Doç. Dr. Esin OKTAY, Doç. Dr. Gökhan SARGIN ve Dr. Öğr. Üyesi İsmail TAŞKIRAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hep hissettiğim aile dostlarımız Uzm. Dr. Gökhan ÇOLAK ve sevgili eşi Sevgi ÇOLAK'a

Değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Zehra ERDEMİR, Uzm. Dr. Onur Yazdan BALÇIK, Uzm. Dr. Bilgin DEMİR, Uzm. Dr. Esra ERCAN AKTEKİN ve değerli eşi Dr. Alper AKTEKİN'e,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim canım aileme,

Uzmanlık eğitimimdeki en büyük destekçim, yol arkadaşım, canım eşim Serap DAĞ ÖZBEK'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Sercan ÖZBEK

Aydın, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	V
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Otoimmün Poliendokrin Sendromu Tip 1.....	2
2.1.1. Klinik Özellikleri	2
2.1.2. Genetik Mekanizmaları.....	4
2.1.3. Otoantikolar	5
2.1.4. Tanı	6
2.1.5. Tedavi	6
2.1.6. İzlem	7
2.2. Otoimmün Poliendokrin Sendromu Tip 2	8
2.2.1. Klinik Özellikleri	8
2.2.2. Genetik Mekanizmaları.....	11
2.2.3. Tanı	11
2.2.4. Tedavi	12
2.2.5. İzlem	13
2.3. Diğer Otoimmün Poliendokrin Sendromlar	14
2.3.1. Otoimmün Poliendorin Sendromu Tip 3.....	15
2.3.2. İmmüno-disregülasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X'e Bağlı (IPEX) Sendromu.....	16
2.4. Otoimmün Poliendokrin Sendromlar İçin Yeni Tetikleyiciler: İmmün denetim noktaları blokajı	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Grubu Seçimi.....	18
3.2. Çalışma Protokolü ve Testler	18
3.2.1. Hasta Alımı	18
3.3. İstatistiksel Analiz	19
3.4. Çalışmanın Etik Yönü	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
ÖZET.....	32
ABSTRACT.....	33
KAYNAKLAR	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. OPS-1’de Endokrin ve Endokrin Dışı Belirtiler.....	3
Tablo II. OPS-1 ve OPS-2’nin Özelliklerinin Karşılaştırılması	9
Tablo III. Diğer Poliendokrin Otoimmün Sendromlar	14
Tablo IV. Çalışmaya Katılan Hastaların Tanıları.....	20
Tablo V. Hastaların Kendisine ve 1. Derece Aile Bireyelerine Eşlik Eden Otoimmün Endokrinopati Ve Otoimmün Hastalık Sayısı.....	22
Tablo VI. Hastaların Kendisine Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar	23
Tablo VII. Hastaların Birinci Derece Aile Bireyelerinde Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar	24

KISALTMALAR VE SİMGELER

OPS:	Otoimmün poliendokrin sendrom
OPS-1:	Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1
OPS-2:	Otoimmün poliendokrin sendrom tip 2
AIRE:	Otoimmün düzenleyici (Autoimmune Regulator)
APECED:	Otoimmün poliendokrinopati kandidiyazis ektodermal distrofi (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy)
MAS-1:	Çoklu otoimmün sendrom tip 1 (Multiple autoimmune syndrome type 1)
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
PHD1:	Bitki homeodomain 1 (Plant homeodomain 1)
RAG:	Rekombinasyon aktive edici gen(recombination-activating gene)
IFN- α:	İnterferon- α
IFN- ω:	İnterferon- ω
IL:	İnterlökin
Anti-GAD:	Anti glutamik asit dekarboksilaz antikoru (Anti-Glutamic Acid Decarboxylase)
ICA:	Adacık hücresi antikoru (islet cell antibody)
IA2:	Anti-fogrin antikorları (anti-fogrin antibodies)
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
SNP:	Tek nükleotid poliformizm (Single Nucleotide Polymorphism)
PTPN22:	Protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 22 (Protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22)

TSH:	Tiroit stimüle edici hormon (thyroid stimulating hormone)
IPEX:	X'e Bağlı İmmünodisregölasyon Poliendokrinopati Enteropati Sendromu (X-linked Immunodisregulation Polyendocrinopathy Enteropathy Syndrome)
POEMS:	Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M Proteini ve Deri değişiklikleri sendromu (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin changes syndrome)
OPS-3:	Otoimmün poliendokrin sendrom tip 3
PD-1:	Programlanmış hücre ölümü (programmed cell death)
RA:	Romatoid Artrid
SLE:	Sistemik Lupus Eritomatozus



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün poliendokrin sendromlar (OPS), immün tolerans kaybı nedeniyle iki veya daha fazla endokrin bezin fonksiyonel bozukluğu ile karakterize edilen farklı klinik durumlar grubunu içerir. Alopesi, vitiligo, çölyak hastalığı ve B12 vitamini eksikliği olan otoimmün gastrit gibi endokrin sistem dışı organ tutulumunu da sıklıkla içeren bu sendromlar heterojen bir hastalık grubudur. İlk olarak 1926'da, bir hastada adrenal yetmezlik ve hipotiroidizm kombinasyonunu tanımlayan Schmidt tarafından bildirilmiştir (1,2).

OPS, otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 (OPS-1) ve otoimmün poliendokrin sendrom tip 2 (OPS-2) olmak üzere majör olarak iki ana tipte sınıflandırılmıştır. Addison hastalığı her iki tipte de önemli bir bileşen olarak yer alır. Bununla birlikte OPS-1 ve OPS-2 karakteristik bulgular ile birbirinden kolaylıkla ayrılırlar. OPS-1 sendromu genellikle otoimmün düzenleyici geninin (*AIRE*) 21. kromozomu üzerindeki mutasyonla bağlantılı olarak otozomal resesif bir şekilde kalıtılır. OPS-2 ise genetik olarak daha karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır (3,4).

OPS, dolaşımdaki otoantikörler ve etkilenen doku veya organların lenfositik infiltrasyonu ile karakterize edilen sinsi bir durumdur ve ilerleyen zamanda organ yetmezliğine neden olur. Sendromlar bebeklikte veya daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilir. Bununla birlikte belirli bir sendromun yeni bileşenleri yaşam boyunca herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Etkilenen hastalarda ve ailelerinde otoimmünite insidansı ve seyrinde belirgin farklılıklar vardır ve çeşitli organa özgü otoimmün hastalıkların gelişme riskinin genellikle genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6).

Bu çalışmanın amacı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde kayıtlı olup, otoimmün endokrin hastalık tanısı konulmuş olan hastalarda otoimmün poliendokrin sendrom sıklığının araştırılmasıdır. İkincil bir amacımız ise, hastanın 1. Derece aile bireylerinin otoimmün hastalık öyküleri sorgulanarak otoimmün poliendokrin sendrom açısından taranmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Poliendokrin Sendromu Tip 1

Otoimmün poliendokrinopati kandidiyazis ektodermal distrofi (APECED) veya çoklu otoimmün sendrom tip 1 (MAS-1) olarak da adlandırılan OPS-1, *AIRE* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır (1). Hastalık dünya çapında çeşitli milletlerden insanlarda ortaya çıkabilir; prevalansı yaklaşık 1:90.000–200.000 olarak bildirilmiştir. Finlandiya (1:25.000), Sardunya (1:14.000) gibi bazı ülkelerde ve nüfusun genetik olarak izole edilmiş gruplarında, örneğin İranlı Yahudiler arasında görülme sıklığı daha yüksektir (1:6500–1:9000) (7). En düşük prevalans Fransa (1:1.500.000) ve Japonya'da (1:10.000.000) bildirilmiştir (8,9).

2.1.1. Klinik Özellikleri

Klinik olarak hipoparatiroidizm, primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) ve kronik mukokutanöz kandidiyazis OPS-1' in klasik triadını oluşturur. Bu üç majör hastalığın en az ikisinin varlığında OPS-1 tanısı konur (10,11). Bir araştırmada hastaların sadece yarısında 20'lerinde, %55'inde 30'larında ve %40'ında 40'lı yaşlarda bu üç hastalığın birlikte mevcut olduğu bildirilmiştir (12). Bu üç ana klinik bileşene ek olarak, otoimmün hepatit, gonadal yetersizlik, hipotiroidizm, pernisiyöz anemi, tip 1 diyabetes mellitus, vitiligo, alopesive diğerleri dahil olmak üzere 20'den fazla küçük organa özgü durum tanımlanmıştır (13). Diğer tipik bileşenler arasında mine hipoplazisi, kronik ishal veya kabızlık ile seyreden enteropati, daha az sıklıkta ancak sıklıkla şiddetli fotofobinin eşlik ettiği bilateral keratit ve döküntülü periyodik ateşin yanı sıra hepatit, pnömonit, nefrit, ekzokrin pankreatit ve fonksiyonel aspleninin otoimmün indüksiyonu bildirilir (14). Daha nadir olarak, retinit, metafiz displazisi, saf kırmızı hücre aplazisi ve poliartrit, OPS-1 ile ilişkilendirilmiştir (10,15). OPS-1'li hastalar farklı başka otoimmün semptomlar gösterebilir. Bu vakaların yaklaşık %30'unda, hafif şiddetli olarak sınıflandırılan unifokal veya multifokal olabilen alopesi veya saçların tamamının dökülmesi gibi şiddetli formlar ayrıca kirpiklerde ve kaşlarda da dökülme meydana gelir (16,17).

Tablo I, 68 OPS-1 hastası ile yürütülen bir çalışmada yaygın endokrin ve endokrin dışı belirtilerin görülme oranını göstermektedir (18).

Tablo I. OPS-1’de endokrin ve endokrin dışı belirtiler

Endokrinolojik Belirtiler	Yüzde
Addison hastalığı	72
Hipoparatiroidizm	79
Tiroid Hastalığı	4
Gonadal Yetmezlik	
- Erkekler	14
- Kadınlar	60
İnsüline bağımlı diyabet	12
Parietal hücre atrofisi	13
Endokrin Dışı Belirtiler	
Kronik mukokutanöz Candida enfeksiyonu	100
Alopesi	29
Kronik olarak aktif hepatit	12
Malabsorpsiyon	18
Vitiligo	13
Keratopati	35
Emaye kusurları	77
Timpanik membran kalsifikasyonları	33
Tırnak Distrofisi	52

Tipik olarak, OPS-1 çocuklukta, özellikle beş yaşından önce mukokutanöz kandidiyazis enfeksiyonu ile başlar, ardından on yaşından önce hipoparatiroidizm ve sonraki yıllarda adrenal yetmezlik ile seyreder. Hastalık yıllar boyu tek bileşenli bir şekilde ilerleyebilir ve bu da klinik olarak tanıyı zorlaştırabilir. Bununla beraber hastalığın diğer bileşenleri yaşamın her döneminde ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hasta grubunda yakın ve sürekli takip çok önemlidir. Genellikle OPS-1 teşhisi,

hastalığın klinik kriterlerini ve tanı yaklaşımlarını belirleyen ilk bileşenlerin ortaya çıkma zamanı ile ilgili olarak birkaç yıl gecikmektedir (19).

Son zamanlardaki bazı vakalarda, belirtilerin başlangıç yaşının ve fenotipik özelliklerin aynı aile içinde bile büyük oranda değiştiği bildirilmiştir. Bu farklılığın nedenleri arasında majör histokompatibilite kompleksi (MHC) genlerinin veya çevresel maruziyetler yer almaktadır. Belirtilerdeki ve seyirdeki farklılıkların çokluğu OPS-1 tanısını zorlaştırmaktadır (14, 19, 20).

Kronik mukokutanöz kandidiyazis sebebiyle bu hasta grubu oral mukozanın ve özofagusun squamöz hücreli karsinom riskine daha duyarlıdır. OPS'li hastalarda kanser, adrenal kriz, hipokalsemik kriz ayrıca anormal otoimmün yanıt kaynaklı pnömoni, hepatit, nefrit gibi durumlara bağlı olarak mortalite riski daha yüksektir (21).

2.1.2. Genetik Mekanizmaları

OPS-1, *AIRE* geninin 21. kromozom (21q22.3) üzerindeki mutasyonlardan kaynaklanan monogenik bir hastalıktır. *AIRE*, 545 aminoasitli 21q22.3 kromozomu üzerinde 13 kb'lik bir gendir. *AIRE*, T hücrelerinin negatif seçim sürecinde kritik olan timik medüller epitel hücrelerinde dokuya özgü antijenlerin ekspresyonunun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte lenf düğümlerinde periferik toleransta da görev alır. *AIRE*, otoreaktif hücrelerde kontrol ederek erken timik düzenleyici T hücrelerinin ilerlemesini kolaylaştırır. Bu gendeki mutasyonlar, merkezi düzeyde reaktif T hücrelerinin ortadan kaldırılmasını engeller ve periferik düzeyde bir Treg hasarını indükler. Bu durum bireylerde genç yaşta çoklu otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açar (22-25).

Bugüne kadar 126'dan fazla *AIRE* mutasyonu tanımlanmıştır (9). En yaygın mutasyon, Finlandiyalı hastaların %87'sinde saptanabilen SAND alanında yer alan ekson 6'daki p.R257X'dir (protein ailesinin baş harfleri ile isimlendirilmiştir: Sp100, AIRE-1, NucP41/75, DEAF-1). Bu mutasyon Fin majör mutasyonu olarak da adlandırılmıştır. Diğer popülasyonlarda da bulunmasına rağmen özellikle Finlandiya, Rusya ve Doğu Avrupa'da insidansı yüksektir. Yaygın mutasyonlardan bir diğeri, Norveç, Britanya Adaları, Fransa ve Kuzey Amerika'da

prevelansı yüksek olan bitki homeodomain 1 (PHD1) olarak adlandırılan mutasyondur. Bu mutasyonda histon protein okuma bölgesindeki 13 baz çifti silinmektedir. Yakın zamanda *AIRE'de* otozomal dominant kalıtım olan hastalar ve benzersiz dominant negatif mutasyonları olan hastalar belirlenmiştir. Bu dominant negatif mutasyonlar, sıklıkla eşlik eden pernisiyöz anemi, vitiligo, otoimmün tiroid hastalığı ve tip 1 diyabetin eşlik ettiği daha hafif bir hastalık ile ilişkilidir ve daha karmaşık bir kalıtım ile çok daha yaygın görünen OPS-2 ile karıştırılabilmektedir (10,13,14).

2.1.3. Otoantikörler

OPS-1'de T hücresi aracılı immün disfonksiyonun erken bir belirteci olarak, hastalıkla ilişkili organa özgü otoantikörler ortaya çıkabilmektedir. Bu antikörler genellikle etkilenen organlarda temel işlevlere sahip hücre içi proteinleri hedef alır. Birçoğu OPS-1'e özgüdür. NLRP5 (paratiroidde ve bir dereceye kadar yumurtalıklarda eksprese edilir, NALP5 olarak da adlandırılır), BPIFB1, potasyum kanalı düzenleyici (akciğerde eksprese edilir) ve transglutaminaz-4 (sadece prostat bezinde eksprese edilir) bu otoantikörlerden bazılarıdır (26-28). OPS-1'de sık görülen diğer otoantikörler, yaygın otoimmün hastalıklarda da görülmektedir. Tip 1 diyabette glutamik asit dekarboksilaz-65'i, Addison hastalığında 21 hidroksilazı ve otoimmün erken yumurtalık yetmezliğinde yan zincir ayrılma enzimini hedefleyen antikörler bunlara örnek olarak verilebilir (29,30).

OPS-1'li hastaların bir kısmında yukarıda belirtilen otoantikörlere ek olarak, bazı sitokinlere karşı gelişen sistemik otoantikörler de bulunmaktadır (31). Tip 1 interferonlardan interferon- ω (IFN- ω) ve interferon- α (IFN- α) gibi alt tiplerine karşı gelişen otoantikörler, OPS-1'li hastalardaki en yaygın bulunan otoantikör tipidir ve neredeyse tüm hastalarda bulunmaktadır (baskın negatif mutasyonlara sahip olanlar hariç) (13). OPS-1'in yanı sıra interferon antikörleri, myastenia gravis, timomalarda ve "hafif" rekombinasyon aktive edici (RAG) gen mutasyonları olarak adlandırılan hasta grubunda da görülür. OPS-1'de interlökin (IL) 17 sitokin ailesine, özellikle IL22'ye karşı gelişen otoantikörler yaygındır ve hatta bazı serilerde > %90'a ulaşır. IL-17 reseptöründe mutasyonları olan hastalarda olduğu gibi, bu sitokinlerin fonksiyon kaybının candida albicans enfeksiyonlarına karşı duyarlılığın artması ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, OPS-1'deki candida duyarlılığının, bu efektör sitokin ailesine karşı bir otoimmün yanıtta kaynaklandığı anlaşılmaktadır (32-35).

2.1.4. Tanı

Hipoparatiroidizm, primer adrenal yetmezlik ve kronik mukokutanöz kandidiyazis bileşenlerinden en az ikisinin mevcut olduğu durumda hasta büyük ihtimalle OPS-1 tanısını almaktadır. Hastanın kardeşlerinden birinde OPS-1 mevcut ise, bu bileşenlerden yalnızca biri tanı için yeterli kabul edilir. AIRE gen çalışması ve spesifik otoantikor testleri, klinik belirtilerin ortaya çıkmadığı kişilerde daha atipik ve daha hafif vakaların ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu tür vakalarda minör belirtilerin varlığı tanı için çok yardımcı ipuçları olmaktadır (36,37).

OPS-1 hastalarının %95'inden fazlasında IFN- α ve IFN- ω 'ya karşı otoantikorlar bulunmaktadır. Bu nedenle tip 1 interferonlara karşı geliştirilen testler OPS-1 için çoklu otoimmün hastalıkları olan olguları tarama amaçlı kullanılabilir (14,38).

2.1.5. Tedavi

OPS-1'li hastalar için en iyi tedavi, üçüncü basamak bir sağlık merkezinde bir endokrinolog tarafından multidisipliner olarak uygulanan tedavidir. OPS-1'in tedavisi gerekli durumlarda hormon replasman tedavisini ve daha spesifik olmayan klinik belirtilerin semptomatik tedavisini kapsar (36).

Hipoparatiroidizm tedavisinde, kalsiyum ve magnezyum takviyesi ile beraber oral D vitamini türevleri kullanılır fakat malabsorbsiyonun eşlik ettiği hastalarda tedavi etkinliği açısından dikkatli olunmalıdır. Hastada adrenal yetmezlik bulguları varsa glukokortikosteroidlerle replasman tedavisi gereklidir. Ek olarak akut stres, ameliyat veya enfeksiyon durumlarında glukokortikosteroid dozu artırılmalıdır. Bu durumlarda hipokalsemiyi engellemek için kalsiyum takviye dozunda da artış önerilir. Mineralokortikoid eksikliği hidrokortizon asetat ile tedavi edilmektedir (39). Kronik mukokutanöz kandidiyazis mikonazol, ketokonazol veya flukonazol gibi antifungal ilaçlarla tedavi edilmelidir. Enfeksiyonun genellikle ilaç kesildiğinde veya doz azaltıldığında tekrar etme ihtimali yüksektir. Keratit, pnömonit, hepatit

veya enterit gibi diğer semptomların tedavisinde immünosupresif ajanlar kullanılabilir. Topikal steroidler ve siklosporin A keratit tedavisine yardımcı olabilir fakat bu şekilde tedavi alan hastaların çoğunda kornea skarlaşması geliştiği bildirilmiştir. Rituksimabın pnömonit ve malabsorpsiyon tedavisinde yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir. Pankreas yetmezliği gelişen hastalarda siklosporin A ile tedavi sağlanmıştır. OPS-1'de otoimmün hepatit agresif ilerleyebilir, bu nedenle yüksek doz steroidler ve azatioprin ile hemen tedavi edilmezse karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olabilir (3, 40, 42) .

Paratiroid hormonu çoklu enjeksiyon veya pompa ile uygulanabilir, fakat osteosarkom gelişiminin potansiyel riski, etkinliği doğrulayan çalışmaların eksikliği ve maliyet nedeniyle önerilmemektedir. Fakat malabsorpsiyona bağlı tedaviye yanıtın yetersiz olduğu vakalarda kullanılması yararlı olabilir. OPS-1'li hastalarda asplenizm gelişme riski bulunduğu için bu hastalara pnömokok, meningokok, Haemophilus influenza tip B ve influenza aşısı yapılması önerilmektedir (19, 42).

2.1.6. İzlem

Hastalar, yılda en az iki kez kontrole çağırılmalıdır. Asemptomatik mutasyon taşıyıcıları yılda en az bir kez izlenmelidir. OPS-1 hastalarının tüm kardeşlerinin yetişkin ve sağlıklı olsalar bile kontrol edilmesi önerilir. 21-hidroksilaz ve NALP5 antikollarının taranması, sırasıyla adrenal yetmezlik ve hipoparatiroidizm gelişme riskinin değerlendirilmesi için önemlidir. OPS-1 tanısı alan bir hastada aşikar bulgular ortaya çıkmadan önce gelişme ihtimali olan belirtilerin erken saptanması için izlemde, serum kalsiyum, fosfor, parathormon seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikolları, karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Ek olarak hastalarda LH ve FSH düzeyi, tam kan sayımı, B12 vitamin düzeyi, periferik kan yayması, plazma glukoz düzeyi, HbA1c, diyabet ilişkili anti glutamik asit dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD), adacık hücresi antikoru (islet cell antibody, ICA), anti-fogrin antikolları (IA2) gibi tetkiklerin de değerlendirilmesi önerilir. Adrenal yetmezlik riski taşıyan hastalarda, serum sodyum, potasyum, bazal ACTH düzeyi, bazal kortizol düzeyi, supin pozisyonda plazma renin aktivitesi ve 21 hidroksilaz antikoru bakılabilir, gerekli durumlarda da uygun dinamik testler ile tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Asplenizm için periferik kan yaymasında

Howell-Jolly cisimcikleri ve abdominal ultrasonografi ile değerlendirme yapılabilir (1, 43).

2.2. Otoimmün Poliendokrin Sendromu Tip 2

OPS-2 tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı ve addison hastalığından en az ikisi ile karakterizedir. OPS-2, Schmidt sendromu olarak da bilinmektedir. OPS-1 ile karşılaştırıldığında daha sık rastlanır. Sıklığı 1,4-2/100.000 kişi olarak bildirilmektedir (13). Bir otoimmün hastalığa sahip bireylerde, yaşam boyunca bir diğer otoimmün hastalık gelişme oranı %25 olarak belirtilmiştir. Genellikle 30-40 yaşları arasında gelişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla oranda rastlanır. OPS-2'li olguların yarısında ailede otoimmün hastalığı olan başka bireyler bulunmaktadır (44).

2.2.1. Klinik Özellikleri

OPS-2 genellikle yetişkinlerde ortaya çıkar. Yetişkinlerde, bir otoimmün endokrin hastalığın varlığı, diğer dokulara karşı otoimmünite geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu bozuklukların her biri, aktif otoimmünite ile başlayan ve ardından aşikar hastalıklı metabolik anormallikler ile devam eden birkaç aşama ile karakterizedir. Tip 1 diyabet, OPS-2'nin en sık görülen endokrinopatilerinden biridir ve genellikle ilk semptomudur (45). Hastalığın ilk bileşeni ile ikincisi arasındaki zaman aralığı önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Tip 1 diyabet tanısı ile tiroid hastalığı tanısı arasında daha uzun bir süre tanımlanırken (ortalama 16 yıl) addison ve tiroid hastalığı tanısı arasında daha kısa aralıklar tanımlanmıştır. Bununla birlikte çölyak hastalığı, alopesi, vitiligo, erken menopoz ve anemi gibi diğer otoimmün etiyolojilerle de ilişkilidir. Stiff person sendromu, parkinson hastalığı, selektif immünoglobulin A eksikliği, serozit, dermatitis herpetiformis, idiyopatik trombositopeni ve hipofizit OPS-2 ile çok daha az sıklıkta ilişkili olan diğer hastalıklar olarak bildirilmiştir (2, 47).

Addison hastalığı olan OPS-2 hastalarının yaklaşık %65'ine en yaygın olarak otoimmün tiroid hastalığı, benzer prevalansta da graves ve hashimatonun eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu hastalarda Addisona ek olarak eşlik eden ikinci en yaygın endokrinopati hastaların %53-60'ını etkileyen tip 1 diyabettir. Tip 1 diyabeti olan OPS-2'li hastalarda diğer otoimmün hastalıklar incelendiğinde en yaygın olanının,

bildirilen prevalansı %10-30 olan otoimmün tiroid hastalığı olduğu görülmektedir. Bunu vakaların %4-16'sında çölyak hastalığı ve %4'ünde otoimmün gastrit izlemektedir. Daha az yaygın olarak vitiligo (%2,4), hipertiroidizm (%1,3) ve Addison hastalığı (%0,2) ile birliktelik bildirilmiştir (47, 48).

OPS-2'nin, klinik belirtilerinin çoğunlukla 20 yaşından sonra başlaması, mukokutanöz kandidiyazisin olmadığı farklı hastalık kombinasyonları ve poligenik kalıtım nedeniyle OPS-1'den ayırt edilebilir. OPS-1 ile OPS-2'nin klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo II'de verilmiştir (1, 11, 19, 47, 49, 50).

Tablo II. OPS-1 ve OPS-2'nin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellik	OPS-1	OPS-2
Kalıtım paterni	Otozomal resesif	Poligenik
İlişkili gen	AIRE gen mutasyonu	HLA-DR3 ve HLA-DR4 ilişkili
Cinsiyet	Benzer	Kadınlarda daha sık
Başlangıç yaşı	Yeni doğan, çocukluk	20-40
Prevelans	1:100.000	1:1000
Ana Klinik Özellikleri	Mukokutanöz kandidiyazis Hipoparatiroidi Addison hastalığı	Tip 1 diyabet Otoimmün tiroid hastalığı Addison hastalığı
Ek Klinik Özellikleri	Primer ovaryan yetmezlik Otoimmün tiroid hastalığı Tip 1 diyabet Gastrit Hepatit Malabsorbsiyonla enterit Pankreas yetmezliği Pnömonit, Nefrit Vitiligo, Alopesi Tırnak distrofi Mine hipoplazi Keratit	Otoimmün gastrit Alopesi Vitiligo Çölyak hastalığı Primer ovaryan yetmezlik

<p>Birbirinden Farklı Klinik Özellikleri</p> <p><i>Dermatolojik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mukokutanöz kandidiyazis • Dermatit Herpatiformis <p><i>Ektodermal bozukluk</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diş mine hipoplazi • Tırnak distrofi • Timpanik membran kalsifikasyonu <p><i>Gastrointestinal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Otoimmün hepatit <p><i>Hematolojik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pür eritrosit hipoplazi • Asplenizm • İTP <p><i>Nörolojik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miyastenia gravis <p><i>Diğer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keratopati • Ig A yetersizliği • Serozit • Hipofizit 	<p>+</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p>	<p>-</p> <p>+</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
<p>Tanısıl Antikor</p>	<p>Anti-interferon</p>	<p>21-hidroksilaz antikor</p> <p>Anti-GAD, Anti- IA-2</p> <p>Anti-TPO, tiroit stimüle edici hormon (TSH) reseptör antikor</p>

2.2.2. Genetik Mekanizmaları

OPS-2 üzerinde yapılan genetik çalışmalardan ortaya çıkan sonuç, aynı genlerin ve tek nükleotid polimorfizmlerinin çeşitli organa özgü otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu yönündedir. OPS-2'nin patogenezinde kromozom 6 üzerindeki genlerin baskın bir rol oynadığı bildirilse de kalıtımı oldukça karmaşıktır. Kromozom 6, majör histo uyumluluk lokuslarını içermektedir. OPS-2'nin genetik çalışmalarından ortaya çıkan sonuç, aynı genlerin ve tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) birkaç organa özgü otoimmün hastalık ile ilişkili olduğudur (51-53).

OPS-2'deki hastalıkların çoğu HLA allelleri B8 ve DR3 ile ilişkilidir. Bununla birlikte HLA sınıf II DR3 (DQB*0201) ve DR4 (DQB1*0302) OPS-2 ile yakın ilişkisi gösterilmiş ve çok çalışılmış antijenlerdir (54).

Genomda HLA dışı lokuslerin ve çevresel faktörlerin de sendromun gelişimde rol oynadığı bildirilmiştir. Çölyak hastalığı riski taşıyan OPS-2 olgularının genellikle DR3-DQ2 ve DR4-DQ8'de varyantları vardır ve bu aynı haplotipler tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı ve addison hastalığı riski taşımaktadır. OPS-2 ile ilişkili olduğu düşünülen diğer genler arasında CTLA-4, PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22), transkripsiyon düzenleyici protein ve CD25 i kodlayan genler yer alır (55, 56). Son dönemlerde OPS-2'de de, Treg hücrelerinde defekt olduğu gösterilmiştir (57).

2.2.3. Tanı

OPS-2 tanısı için tek bir otoimmün endokrinopatisi olan hastada farklı bir otoimmün hastalık tanısı gereklidir. Anamnez, sistem sorgulaması ve fizik muayene ek bir otoimmün bozukluğun semptomlarını ve bulgularını belirleyebilir. Hastalarda OPS-2'yi tespit etmek için özgün testler yoktur. Fakat OPS-2, organa ve dokuya özgü antikorların gelişimi ile karakterize olup ilgili otoantikorlar hastalığın başlamasından yıllar önce sıklıkla tespit edilerek hastalık riskinin değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır. Örneğin, otoimmün tiroid hastalığında anti-tiroid peroksidaz antikorları, tip 1 diyabette anti-GAD ve otoimmün Addison hastalığında anti-21-hidroksilaz antikorları hastalık gelişimini öngörmektedir (58). Antikorların pozitifliği ile klinik olarak hastalık gelişimi arasındaki sürenin otoimmün tiroid hastalıklarında, diğer otoimmün hastalıklara göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (44,47).

OPS-2 hastalarının sağlıklı akrabalarında otoantikör varlığı yüksektir. Amerikan Diyabet Derneği, tip 1 diyabet tanısı sırasında diğer otoimmün hastalıkların taranmasını, anti-tiroid peroksidaz antikörleri, anti-tiroglobulin antikörleri, tirotropin ve anti-transglutaminaz IgA ve IgA antikörlerinin taranmasını önermektedir (59).

Genel olarak, tek bir otoimmün hastalığı olan bireyler, genel popülasyona kıyasla ikinci bir hastalığın gelişme riski altındadır ve genellikle OPS-2'li bireylerde, yıllar boyunca sırayla otoimmün hastalık gelişecektir. Ek olarak, ilk otoimmün hastalığın klinik semptomlarının başlangıcında hastalar sıklıkla poliglandüler yetmezliğe sahip olmayacaktır, aksine, poliglandüler bir hastalıktan sonra ardışık otoimmün hastalıkların olası gelişimi beklenmelidir (60).

2.2.4. Tedavi

OPS-2 tedavisi, altta yatan otoimmün hastalıkların tedavisine yöneliktir. Öncelikle eksikliği görülen hormonların mevcut rehberlere göre yerine konulmasına odaklanır. Addison hastalığı olan bazı hastalar, tiroid otoantikörlerinin varlığından bağımsız olarak tirotropin seviyelerinde geri dönüşümlü bir artış gösterir, bu, glukokortikoidlerin tirotropin sekresyonu üzerindeki inhibitör etkilerinin kaybıyla ilişkilidir. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin ihtiyacının azalması Addison hastalığının ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle tiroksin ile tedaviye başlamadan veya insülin dozunu değiştirmeden önce, altta yatan bir adrenal yetmezliğin olası birlikteliğinin araştırılması gereklidir. Ayrıca tip 1 diyabetli bir hastada sık hipoglisemi, hipotansiyon, elektrolit değişiklikleri, hiperpigmentasyon gelişirse adrenal yetmezlik açısından değerlendirmek gerekmektedir. Graves hastalığında ise, hipertiroidinin kontrolü için antitiroid ilaçlar başlanmalıdır (61-63).

İmmünoterapiler, özellikle tip 1A diyabet tedavisi için, altta yatan otoimmün sebebi durdurmak amacıyla giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Tip 1A diyabette bağışiklık tepkisini modüle etmeye yönelik terapiler, β -hücre yıkımıyla sonuçlanan ve insülin bağımlılığına neden olan süreçleri değiştirmeyi amaçlar (63, 64).

2.2.5. İzlem

OPS-2, organ ve dokuya özgü antikorların gelişimi ile karakterizedir. Bu nedenle asemptomatik dönemde, antikorların araştırılması, takip sırasında semptomatik hastalık gelişme riskini değerlendirmek açısından önemlidir ve önerilmektedir. Birden fazla otoimmün hastalığı olan hastaların aileleri, her 3-5 yılda bir tıbbi öykü, fizik muayene, anti GAD, ICA, TSH ve serum B12 vitamini düzeyinin ölçümü ile taranmalıdır (65, 66).

OPS-2'li hastalarda otoimmün tiroid hastalığı çok yaygındır; Bu nedenle tip 1A diyabetli ve Addison hastalığına sahip kişilerde TSH seviyeleri yılda en az bir kez belirlenmelidir. Addison hastalığı olan kişilerin hayat boyu ek bir otoimmün hastalık geliştirme riski %50 olarak bildirilmiştir ve diğer otoimmün bozuklukların izlenmesi çok önemlidir. Bu hastalar insüline karşı otoantikorlar, tip 1A diyabet için IA-2, GAD ve çölyak hastalığı için doku transglutaminaz açısından taranmalıdır. Optimal tarama aralığı tanımlanmamıştır; ancak otoantikorlar her yaşta gelişebilir ve bu nedenle tekrarlanan testler gereklidir. Otoimmün adrenalit için 21-hidroksilaz veya 17-hidroksilaz antikorları pozitif olan hastalarda, şüphe yüksekse, sabah kortizol ve ACTH stimülasyon testi yıllık olarak izlenmelidir (63, 67).

Çölyak hastalığı, tip 1 diyabet tanısıyla eş zamanlı görülebildiği gibi uzun yıllardır diyabeti olan bireylerde de ortaya çıkabilmektedir. Semptomatik çölyak hastalığı eğer tedavi edilmezse, gastrointestinal malignite ve özellikle lenfoma riskinde artış ile ilişkilidir. Tarama sıklığı ve yöntemi tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Ancak, çölyak hastalığı gelişebileceği konusunda farkında olunmalı ve en azından doku transglutaminaz antikorları ile tarama yapılabilir. Sonuçlar pozitifse çölyak hastalığı tanısı için ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır (67, 68).

OPS-2'li hastalar ve aile üyeleri, zamanla organa özgü işlev bozukluğu gelişme riski nedeniyle uzun süreli izlenmelidir. OPS-2'den etkilenmeyen aile üyelerinin, adrenal, tiroid ve endokrin pankreas disfonksiyonu ile ilgili semptomları izlenmelidir. Asemptomatik taşıyıcılar yıllık olarak takip edilmelidir. OPS-2 saptanan bir hastanın birinci derece akrabalarına görülebilecek hastalıkların erken belirti ve bulguları hakkında bilgi verilmelidir (61, 67, 68).

2.3. Diğer Otoimmün Poliendokrin Sendromlar

OPS-1 ve OPS-2 dışında diğer nadir görülen otoimmün poliendokrin sendromlar arasında, otoimmün poliendokrin sendrom tip 3 (OPS-3), X'e Bağlı İmmüno-disregülasyon Poliendokrinopati Enteropati Sendromu (IPEX), Kearns-Sayre sendromu, POEMS(Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M Proteini ve Deri Değişiklikleri) sendromu proteini ve sitokin üretimi ile plazma hücre diskrazisi), Wolfram sendromu, Tip B insülin direnci, timik tümörler, Hirata hastalığı, otoimmün lenfoproliferatif sendrom tip V, infantil başlangıçlı otoimmün hastalık 1 yer almaktadır (50, 69-71).

Tablo III. Diğer Poliendokrin Otoimmün Sendromlar

Hastalık	Klinik Özellikleri
Kearns-Sayre sendromu (Mitokondriyal DNA'nın delesyonları)	<ul style="list-style-type: none">- Eksternal oftalmopleji,- Hipoparatiroidizm,- Primer gonadal yetmezlik- Otoimmün olmayan diyabet,- Hipopitüitarizm
POEMS (M proteini ve sitokin üretimi ile plazma hücre diskrazisi)	<ul style="list-style-type: none">- Polinöropati- Organomegali- Endokrinopati- Cilt değişiklikleri
Timik tümörler (Timomalar)	<ul style="list-style-type: none">- Miyastenia Gravis (%44)- Kırmızı kan hücresi (%20)- Hipoglobulinemi (%6)- Otoimmün tiroid hastalığı (%2)- Adrenal yetmezlik (<%1)
Tip B insülin direnci (İnsülin reseptörü otoantikorları)	<ul style="list-style-type: none">- Şiddetli insülin direnci- Artralji- Vitiligo- Alopesi- Otoimmün tiroid hastalığı- Sekonder amenore- Aile öyküsü

	- SLE, Sjögren sendromu eşlik eder (1/3 olguda)
Wolfram sendromu	- Diabetes insipidus - Diabetes mellitus - Otoimmün olmayan diyabet - Bilateral optik atrofi - Sensorinöral sağırılık
Hirata hastalığı (insülin direnci sendromu) (İnsülin otoantikorları Metimazol ile ilişkili)	- Hipoglisemi
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tip V (CTLA4 mutasyonları)	- Otoimmün tiroidit - Otoimmün sitopeni - Hipogamaglobülinemi
İnfantil başlangıçlı otoimmün hastalık 1 (STAT3'ün baskın aktive edici mutasyonlarında heterozigotite)	- Otoimmün sitopeni - Otoimmün tiroidit - Tip 1 diyabet - Kısa boy

2.3.1. Otoimmün Poliendocrin Sendromu Tip 3

OPS-3, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm hariç otoimmün tiroid hastalığı ve diğer otoimmün hastalıkların varlığı olarak tanımlanır. OPS-3'ü, benzer otoimmün bozuklukların birliktelikleri nedeniyle çoğu zaman OPS-2'den ayırt etmek zordur. Çocuklukta veya gençlikte ortaya çıkabilir. OPS-3'ün üç alt tipi bildirilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığına adrenal dışı endokrin otoimmün hastalıklar (örn., tip 1 diyabet) eşlik ediyorsa OPS-3A, kronik atrofik gastrit veya pernisiyöz anemi eşlik ediyorsa OPS-3B, vitiligo, alopesi veya miyastenia gravis eşlik ediyorsa OPS-3C adını almaktadır. Patofizyolojisinde yetersiz penetrans ile otozomal dominant kalıtım, enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler ve farklı HLA haplotipleri ile birliktelik öne sürülmüştür. Çoğu durumda aynı ailenin birden fazla üyesi OPS-3'ün farklı tiplerinde etkilenir, bu da kalıtımın otozomal dominant olabileceğini düşündürür ve bu nedenle tarama önerilir.

Bir hastada zaman içerisinde sendromu yeniden sınıflandıracak yeni hastalıklar ortaya çıkabilir, bu durumda hastaları OPS-2 veya OPS-3 açısından

yeniden değerlendirmek gerekir. OPS-3 tanısı alan bir hasta daha sonra Addison hastalığı teşhisi de alırsa hasta OPS-2 olarak sınıflandırılabilir. Otoimmün poliendokrin sendromların bileşenlerinin çoğunda, ortak otoimmünite için çoklu duyarlılık genleri bulunur. Bu da bir kişide neden birden fazla hastalı belirtisinin ortaya çıktığını açıklamaktadır. Bu nedenle artık çoğu yazar tarafından OPS-3 kullanılmamaktadır ve OPS-2 olarak tanımlanmaktadır (72).

2.3.2. İmmünodisregülasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X'e Bağlı (IPEX) Sendromu

X'e bağlı immünodisregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati sendromu (Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-Linked Syndrome – IPEX) erken başlangıçlı tip 1 diyabet, inatçı diyare ve malabsorpsiyon ile seyreden ve otoimmün enteropati, egzematöz dermatit ile karakterize olan kalıtsal nadir bir sendromdur. Genellikle neonatal diyabet ve otoimmün enteropati (malabsorpsiyonlu diyare) ile kendini gösterir (73,74). Tipik klinik özelliklerinin dışında alopesi, atopi, trombositopeni, hemolitik anemi, hipotiroidizm, lenfadenopati, membranöz glomerülonefrit veya interstisiyel nefrit, çeşitli otoimmün sitopeniler, hepatit ve ekzokrin pankreatit görülebilir. İlk belirti genellikle takip boyunca hastaların %100'ünde mevcut olan ishaldir, bunu %78'inde egzematöz deri lezyonları takip eder. Hastaların %35'i inek sütü protein alerjisine, %29'u hematolojik bozukluklara, %25'i nefropati ve %14'ü hepatite sahiptir. IPEX'te eozinofili ve yüksek IgE seviyeleri görülür. Bazı hastalarda böbrek hastalığı, çoğunlukla membranöz glomerülonefrit veya interstisyel nefrit gelişir. OPS-1 ile karışabilen birçok özelliğe sahiptir, ancak bunlar genellikle yaşamın çok daha erken dönemlerinde gelişir (74-78).

X'e bağlı resesif kalıtılır. X kromozomunda (Xp11.1-q13.3) FOXP3 geninin mutasyonlarından kaynaklanır. Bugüne kadar, hastalarda yaklaşık 70 farklı mutasyon bildirilmiştir. IPEX'li hastaların tanısında da OPS-1'deki gibi dolaşımdaki otoantikorlardan yararlanır. İntestinal villuslardaki harmonin ve villin proteinlerine karşı antikorlar saptanabilir. Bu proteinler ayrıca, bu hasta grubunda enteropati ve nefritin yüksek prevalansı ile ilişkili olabilen renal proksimal tübülde eksprese edilir. Bazı hastalarda hayatın erken dönemlerinde Anti-GAD ve adacık hücre antikorları gibi tip 1 diyabette görülen antikorlar pozitif saptanabilmektedir (76, 78).

Sendromun mevcut bozukluklarına göre tedavi planlanır. Hastalık bulguların hemen ardından immünosupresif ajanlarla tedavi edilmezse veya bir allojenik kemik iliği nakli yapılmazsa yaşamın ilk yıllarında sıklıkla ölümcüldür. Yeni yaklaşımlarda gen tedavisi geliştirilmektedir (74, 77).

2.4. Otoimmün Poliendokrin Sendromlar İçin Yeni Tetikleyiciler: İmmün denetim noktaları blokajı

Son zamanlarda, kanser tedavisinde bağışıklık sistemini aktive etmek için terapötik antikorların kullanımında hızlı bir gelişme olmuştur. Örneğin, CTLA-4 ve programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) gibi periferik bağışıklık toleransının anahtar regülatörlerini hedeflemek için terapötik antikorlar kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde monoklonal antikorların kullanımının bazı hastalarda otoimmünite kaynaklı yan etkiler geliştirdiği bildirilmiştir. CTLA-4 ve PD-1 immün denetim noktası blokajı ile tedavi edilen hastaların %10'undan fazlasında kolit ve otoimmün tiroidit görülmektedir. Anti-CTLA-4 antikorları ile özellikle de ipilimumab ile tedavi edilen hastalarda otoimmün hipofizit görülebilmektedir. Ayrıca, PD-1 blokajı ile tedavi edilen hastalarda Addison hastalığı ve tip 1 diyabet geliştiği rapor edilmiştir. Bu son gelişmeler, otoimmün reaksiyonları aktif olarak önlemede kilit bağışıklık düzenleyicilerinin ne kadar önemli olduğunu altını çizmektedir (78-83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu Seçimi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 30.05.2022-30.08.2022 tarihleri arasında başvuran tüm hastalar gözlemsel olarak tarandı. En az bir otoimmün endokrinopati tanısı olan tüm hastalar çalışmaya alındı. En az bir otoimmün endokrinopati tanısı olan 1003 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriteri olarak;

- 1- Daha önceden bilinen en az bir otoimmün endokrinopatisi olması
- 2- Başvuru anında tanı konulan en az bir otoimmün endokrinopatisi olması

Çalışmamızdaki dışlama kriteri;

- 1- Otoimmün endokrinopati tanısı hastanın geçmiş dosya bilgilerinde kanıtlanamamış olması
- 2- Hastanın çalışmaya katılmak istememesi
- 3- Hastanın birinci derece aile bireylerinde bilinen bir otoimmün endokrinopatisi olması ancak dosya bilgilerinde kanıtlanamamış olması

3.2. Çalışma Protokolü ve Testler

3.2.1. Hasta Alımı

Etik kurul onayı alındıktan sonra Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan otoimmün endokrinopatisi olan hastalara çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmaya kabul eden hastalardan onam formu alındı. Hastalara olgu rapor formu dolduruldu. Hastaların hastanedeki dosya bilgilerinden ve e-nabız sistemi üzerinden geçmiş hastalıklarına yönelik bilgileri hasta onayı ile kaydedilmiştir. Çalışma gözlemsel, kesitsel ve anket çalışması olarak planlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların vücut ağırlığı, boy ölçümleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedildi. otoimmün endokrinopatisine yönelik yapılmış olan tetkikleri hastane bilgi yönetim sistemindeki hasta dosyasından kaydedildi. Hastanın birinci derece aile bireylerinin hastalıkları sorgulandı. Otoimmün endokrinopati tanısı olan hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki hasta dosyası ve e-nabız sistemi üzerinden geçmiş hastalık bilgileri kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılmayan nicel değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılması ise ki-kare analizi ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve frekans (yüzde) olarak gösterildi. Sonuçlar, $p < 0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 14.05.2022 tarih ve 43836231-050.04.04-173975 sayılı kararıyla onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine 30.05.2022-30.08.2022 arasında başvuran 1003 hasta alındı. Hastaların %28,5 erkek, %71,5 kadın idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 43,85±16,13 median diyabet süreleri 4 yıl (2-10) idi.

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki otoimmün endokrinopatileri değerlendirildiğinde; 387'sinde (%38,6) graves, 326'sında (%32,5) hashimoto tiroiditi, 276'sında (%27,5) tip 1 diyabet ve 14'ünde (%1,4) addison tanısı mevcut idi (Tablo IV).

1003 hastanın kendisinde ve 1. derece yakınlarında olan diğer otoimmün endokrinopatiler ve OPS-1 ve OPS-2'de eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde; hashimoto tanılı hastaların %12,6'sında, graves tanılı hastaların %3,1'inde, tip 1 diyabetli hastaların %19,9'unda, addison tanılı hastaların %21,4'ünde en az eşlik eden bir otoimmün hastalık mevcuttu.

Tablo IV. Çalışmaya katılan hastaların tanıları

Tanı	Sayı	Yüzde (%)
Hashimoto	326	32,5
Graves	387	38,6
Tip 1 diyabet	276	27,5
Addison	14	1,4
Total	1003	100

Tablo V'te çalışmaya katılan hastaların kendisine ve 1. derece aile bireyelerine eşlik eden otoimmün endokrinopati ve otoimmün hastalık sayısı ve bununla birlikte OPS-1, OPS-2 sıklığı gösterildi. Gravesli hastaların %0,8'inin kendisinde, %22,5'inin 1. derece aile bireyelerinde otoimmün endokrinopati ve %3,1'inin kendisinde eşlik eden otoimmün hastalık vardı. Hashimotolu hastaların %5,2'sinin kendisinde, %30,7'sinin 1. derece aile bireyelerinde otoimmün endokrinopati ve

%13,1'inin kendisinde eşlik eden otoimmün hastalık vardı. Tip 1 diyabetli hastaların %16,3'ünün kendisinde, %33,7'sinin 1. derece aile bireylerinde otoimmün endokrinopati ve %21,4'ünün kendisinde eşlik eden otoimmün hastalık vardı. Addisonlu hastaların %42,8'inin kendisinde, %28,6'sının 1. derece aile bireylerinde otoimmün endokrinopati ve %50'sinin kendisinde eşlik eden otoimmün hastalık vardı.

Hastalar OPS açısından değerlendirildiğinde; toplamda 4 hastada OPS-1 ve 68 hastada OPS-2 saptandı. Graves tanılı 3 (%0,8) hastada ve hashimoto tiroiditi tanılı 1 (%0,3) hastada OPS-1 saptandı. Tip 1 diyabet tanılı 45 (%16,3) hastada, hashimoto tiroiditi tanılı 17 (%5,2) hastada, addison tanılı 6 (%42,8) hastada OPS-2 saptandı (Tablo V).

OPS-2 tanısı konulan hastaların 19'u (%27,9) erkek, 49'u (%72,1) kadın hasta idi. OPS-2 tanısı olan ve OPS-2 tanısı olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). OPS-2 tanısı olan hastaların ortalama yaşı $33,78\pm 13,28$ iken OPS-2 tanısı olmayan hastaların ise $44\pm 16,07$ olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). OPS-2 tanısı olan hastaların VKİ ortalaması $24,54\pm 3,76$ iken, OPS-2 tanısı olmayan hastaların ise $26,59\pm 4,70$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

OPS-2 tanısı konulan hastaların ilk endokrinopati tanısı aldığından beri geçen hastalık süresi $9,88\pm 7,95$ yıldır. OPS-2 tanısı olmayan hastaların ilk endokrinopati tanısı aldığından beri geçen hastalık süresi ise $6,94\pm 7,70$ yıldır. OPS-2 tanısı konulan ve OPS-2 tanısı olmayan hastaların ortalama hastalık süresindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

OPS-2 tanılı hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmün endokrinopati sıklığı %29,4 iken, OPS-2 olmayan hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmün endokrinopati sıklığı %28,3 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,960$). OPS-2 tanılı hastaların kendisinde eşlik eden otoimmün endokrinopatiler dışındaki otoimmün hastalık sıklığı %13,6 iken, OPS-2 olmayan hastaların eşlik eden en az bir otoimmün endokrinopati dışındaki otoimmün sıklığı %2,8 idi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo V. Hastaların kendisine ve 1. derece aile bireyelerine eşlik eden otoimmün endokrinopati ve otoimmün hastalık sayısı

	Graves (n=387)	Hashimoto Tiroiditi (n=326)	Tip 1 Diyabet (n=276)	Addison (n=14)
Kendisinde eşlik eden otoimmün endokrinopati	3 (%0,8)	17 (%5,2)	45 (%16,3)	6(%42,8)
1.derece yakınlarında eşlik eden otoimmün endokrinopati	87 (%22,5)	100 (%30,7)	93 (%33,7)	4 (%28,6)
Kendisinde eşlik eden otoimmün hastalık	12 (%3,1)	43 (%13,1)	59 (%21,4)	7 (%50)
OPS 1	3(%0,8)	1(%0,3)	0	0
OPS 2	0	17(%5,2)	45(%16,3)	6(%42,8)

Tablo VI’te hastaların kendisine eşlik eden otoimmün hastalıklar gösterildi. Graves tanılı hastaların 3’üne (%0,8) hipoparatiroidizm, 3’üne (%0,8) otoimmün gastrit, 2’sine (%0,5) ülseratif kolit, 2’sine (%0,5) crohn, 1’ine (%0,3) nefrit ve 3’üne (%0,8) romatoid artrit (RA) eşlik etmekteydi.

Hashimoto tanılı hastaların, 2’sine (%1,2) tip 1 diyabet, 3’üne (%0,9) addison, 1’ine (%0,3) pernisiyöz anemi, 12’sine (%3,6) hipogonadizm, 2’sine (%0,6) otoimmün gastrit, 2’sine (%0,6) ülseratif kolit, 2’sine (%0,6) crohn, 1’ine nefrit (%0,3), 3’üne (%0,9) sistemik lupus eritomatozus (SLE), 11’ine (%3,4) RA ve 4’üne (%1,2) sjögren sendromu eşlik etmekteydi.

Tip 1 diyabet tanılı hastaların 30’una (%10,9) hashimoto, 6’sına graves (%2,2), 2’sine (%0,7) addison, 1’ine (%0,4) pernisiyöz anemi, 11’ine (%4) çölyak, 3’üne (%1,1) crohn, 1’ine nefrit (%0,4), 3’üne (%1,1) RA ve 2’sine (%0,7) sjögren sendromu eşlik etmekteydi.

Addison tanılı hastaların 4’üne (%28,6) hashimoto ve 2’sine (%14,3) graves ve 1’ine (%7,1) RA eşlik etmekteydi.

Tablo VI. Hastaların kendisine eşlik eden otoimmün hastalıklar

Kendisinde Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar	Graves (n=387)	Hashimoto Tiroiditi (n=326)	Tip 1 DM (n=276)	Addison (n=14)
Hashimoto Tiroiditi	0	-	30 (%10,9)	4 (%28,6)
Graves	-	0	6 (%2,2)	2 (%14,3)
Tip 1 Diyabet	0	2 (%0,6)	-	0
Addison	0	3 (%0,9)	2 (%0,7)	-
Hipoparatiroidizm	3 (%0,8)	0	0	0
Pernsiyöz Anemi	0	1 (%0,3)	1 (%0,4)	0
Myatsenia Graves	0	12 (%3,6)	0	0
Çölyak	0	0	11 (%4)	0
Otoimmün gastrit	3 (%0,8)	2 (%0,6)	0	0
Ülseratif kolit	2 (%0,5)	2 (%0,6)	0	0
Chron	2 (%0,5)	2 (%0,6)	3 (%1,1)	0
Nefrit	1(%0,3)	1(%0,3)	1(%0,4)	0
SLE	0	3 (%0,9)	0	0
RA	3 (%0,8)	11 (%3,4)	3 (%1,1)	1 (%7,1)
Sjögren sendromu	0	4 (%1,2)	2 (%0,7)	0

Tablo VII’de hastaların birinci derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalıklar gösterildi. Gravesli hastaların 26’sının (%6,7) birinci derece aile bireylerinde hashimoto, 64’ünün (%16,5) birinci derece aile bireylerinde graves, 4’ünün (%1) birinci derece ile bireylerinde tip 1 diyabet tanısı saptandı.

Hashimotolu hastaların 92'sinin (%28,2) birinci derece aile bireylerinde hashimoto, 6'sının (%1,8) birinci derece aile bireylerinde graves, 4'ünün (%1,2) birinci derece ile bireylerinde tip 1 diyabet tanısı ve 1'inin (%0,3) aile bireylerinde çölyak tanısı saptandı.

Tip 1 diyabetli hastaların 21'inin (%7,6) birinci derece aile bireylerinde hashimoto, 8'inin (%2,9) birinci derece aile bireylerinde graves, 73'ünün (%26,4) birinci derece ile bireylerinde tip 1 diyabet tanısı ve 1'inin (%0,4) birinci derece aile bireylerinde çölyak tanısı saptandı.

Addisonlu hastaların 3'ünün (%21,4) birinci derece aile bireylerinde hashimoto, 1'inin (%7,1) birinci derece aile bireylerinde graves tanısı saptandı.

Tablo VII. Hastaların birinci derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalıklar

Birinci derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalıklar	Graves (n=387)	Hashimoto Tiroiditi (n=326)	Tip 1 DM (n=276)	Addison (n=14)
Hashimoto Tiroiditi	26 (%6,7)	92 (%28,2)	21 (%7,6)	3 (%21,4)
Graves	64 (%16,5)	6 (%1,8)	8 (%2,9)	1 (%7,1)
Tip 1 DM	4 (%1)	4 (%1,2)	73 (%26,4)	0
Addison	0	0	0	0
Hipoparatiroidizm	0	0	0	0
Pernsiyöz Anemi	0	0	0	0
Myatsenia Graves	0	0	0	0
Çölyak hastalığı	0	1(%0,3)	1 (%0,4)	0

Hastaların kendisi dışındaki 1.derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalığı olanlarda; %22,5 kadarında 1 aile bireyinde, %5 kadarında 2 aile bireyinde, %0.3 kadarında 3 aile bireyinde otoimmün hastalık vardı.

Hastaların 683 (%68,1) tanesinde kendisinde ve birinci derece aile bireylerinde eşlik eden bilinen bir otoimmün hastalık öyküsü yoktu. Kendisinde ve birinci derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalık sayıları incelendiğinde, 249 (%24,8) kişide 1, 58 (%5,8) kişide 2, 10 kişide (%1) 3, 3 kişide de (%0,3) 4 otoimmün endokrinopati eşlik etmekteydi.

Vitiligo, hashimoto tiroidiiti olan hastaların %4,3'ünde, graves tanılı hastaların %2,6'sında, tip 1 diyabet tanılı hastaların %3,6'sında ve addison tanılı hastaların %7,1'inde mevcuttu. Alopesi hashimoto tiroidiiti olan hastaların %3,7'sinde, graves tanılı hastaların %4,9'unda, tip 1 diyabet tanılı hastaların %5,4'ünde ve addison tanılı hastaların %14,3'ünde mevcuttu.

Çölyak sadece tip 1 diyabet tanılı hastalarda mevcuttu. Tip 1 diyabetli hastaların %4'ünde çölyak hastalık tanısı mevcuttu.

Pernisyöz anemi, hashimoto tiroiditi olan hastaların %0,3'ünde ve tip 1 diyabet tanılı hastaların %0,4'ünde mevcuttu. Graves ve addison tanılı hastalarda pernisyöz anemiye rastlanmadı.

OPS-2 tanısı alan tip 1 diyabetli hastalarla, OPS-2 tanısı konulmayan tip 1 diyabetli hastalar arasında glisemik regülasyon açısından farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Otoimmün hastalıklar, genel popülasyonun %3-5'ini etkileyen yaygın karmaşık hastalıklardır. Hem çevresel hem de genetik faktörler, merkezi veya çevresel öz-toleransın sürdürülmesinde bozukluklara yol açan etiyolojiye katkıda bulunur. Otoimmün poliendokrinopati kronik kompleks nadir bir hastalıktır. OPS-2, OPS-1'den çok daha yaygındır ve genel popülasyonda tahmini prevalansı 1.4-2.0/100.000 ve kadınlarda daha yüksek bir insidansa sahiptir. Bununla birlikte, son gözlemler OPS-2'nin subklinik formları olan vakalar da göz önüne alındığında hastalığın çok daha sık olduğunu ortaya koymuştur (84,85).

Literatürde OPS-2 sıklığının kadın erkek oranı 3:1 olarak bildirilmiştir. Hastalara çoğunlukla 30'lu ve 40'lı yaşlarda tanı konur. Almanya'da yapılan 146 tip 1 diyabetli OPS-2 tanılı hastaların kadın erkek oranı 2:1 olarak bulunmuş ve yaş ortalamalarına bakıldığında 39 olarak bulunmuştur (86). Çalışmamızda OPS-2 tanısı konulan 68 hastanın % 27,9'u erkek , % 72,1'i kadın hasta idi. Cinsiyet dağılımımız literatürle benzerdi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 43,85±16,13, median diyabet süreleri 4 (2-10) yıldır ve literatürle uyum idi.

OPS-2 aşağıdaki majör bozukluklardan en az ikisiyle başvuran bir kişide teşhis edilir; addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı (graves hastalığı veya hashimoto tiroiditi) ve tip 1 diyabet. Ayrıca OPS-2 genellikle çölyak hastalığı, kronik atrofik gastrit, otoimmün anemi, kronik hepatit, hipogonadizm ve vitiligo gibi ek otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Bir çalışmada klinik kombinasyonlarla ilgili olarak, hastaların 129'unda (%88,4) iki ana hastalık bulunurken, sadece 17'sinde (%11,6) tam tri-glandüler sendrom vardı. En sık birliktelik addison hastalığı ve hashimoto tiroiditi iken, en az birliktelik addison hastalığı, graves hastalığı ve tip 1 diyabet idi (85). Bir çalışmada addison tanılı 492 hasta yaklaşık 10 yıl takip edilmiş, hastaların 322'sinde (%65,6) OPS-2, 72'sinde (%14,4) OPS-1 saptanmış (90). Yaptığımız çalışma da ise 14 addison tanılı hastanın %42,8'inde OPS-2 saptandı.

Almanya'da yapılan bir çalışmada, tip 1 diyabetli OPS-2 tanılı hastalar taranmış. Bu hastaların içinde addison %4, hashimoto %60, graves %40, primerhipogonadizm %10 primerhipoparatiroidi %1 olarak bulunmuş. Yine bu

hastalarda tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı birlikteliği %10, tip 1 diyabet ve vitiligo birlikteliği %14 olarak bulunmuş (86). 125 hastayla yapılan bir başka çalışmada, en sık görülen otoimmün endokrinopati kombinasyon sıklığına bakılmış. Tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %41, addison ve otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %15, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo sıklığı %10 olarak bulunmuş (87). Bizim çalışmamızda gravesli 3 hastada (%0,8) ve hashimotolu 1 hastada (%0,3) OPS-1 saptandı. Tip 1 diyabetli 45 hastada (%16,3), addison tanılı 6 hastada (%42,8), hashimoto tiroiditli 17 hastada (%5,2) OPS 2 saptandı. OPS 2 tanılı tip 1 diyabetli 45 hastanın %60'ına hashimoto, %20'sine graves, %4'üne addison, %44'üne çölyak eşlik etmekteydi. Tip 1 diyabet ile otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği ve addison birlikteliği literatürle benzerdi.

2003 yılında Almanya'da 139 tip 1 diyabetli hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada hastaların tip 1 diyabet tanıları dışında %31'inde ek 1 otoimmün hastalık, %22,3'ünde ek 2 otoimmün hastalık, %8,6'sında ek 3 otoimmün hastalık saptanmış. Bu hastaların hastalıklarının dağılımına bakıldığında %24,5'inde hashimoto tiroiditi, %4,3'ünde graves, %1,4'ünde addison, %1,4'ünde çölyak hastalığı, %7,2'sinde pernisiyöz anemi, %0,7'sinde hipofizit, %0,7'sinde hipogonadizm saptanmış (88). Zelissen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada addison hastalığı olan 83 yetişkin hastanın %47'sinde en az bir başka otoimmün bozukluk saptanmış (89). Bir başka çalışmada tip 1 diyabet tanılı 151 hasta analiz edilmiş. Otoimmün hastalık sıklığı tiroidit için %24, adrenal yetmezlik için %9,4, otoimmün gastrit için %17,2 ve çölyak hastalığı için %2 bulunmuş. Hastaların %25,2'sine OPS-2 tanısı konulmuş ve OPS-2 ve otoimmün tiroidit birlikteliği kadınlarda daha yüksek saptanmış (95). Bizim çalışmamızda çölyak sadece tip 1 diyabet tanılı hastalarda mevcuttu. Tip 1 diyabetli hastaların %4'ünde çölyak tanısı bulunmaktaydı. Yine çalışmamızda, tip 1 diyabet tanılı hastaların 30'una (%10,9) hashimoto, 6'ına graves (%2,2), 2'sine (%0,7) addison, 1'ine (%0,4) pernisiyöz anemi, 3'üne (%1,1) crohn, 1'ine nefrit (%0,4), 3'üne (%1,1) RA ve 2'sine (%0,7) sjögren sendromu eşlik etmekteydi.

87 vitiligo hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %24,1'inde (21/87) otoimmün tiroid hastalığına rastlanmıştır (91). Bizim çalışmamızda 326 hashimoto tiroiditi tanılı hasta vardı ve bu hastaların %4,3'ünde vitiligo saptandı. Ayrıca graves tanılı hastaların %2,6'sında, tip 1 diyabet tanılı hastaların %3,6'sında

ve addison tanılı hastaların %7,1'inde mevcuttu.

Ağırgöl ve ark. alopesisi mevcut olan 112 hastanın %17'sinde otoimmün tiroid hastalığına rastlandığını bildirmiş (92). Yaptığımız çalışmada ise; alopesi, hashimoto tiroiditi olan hastaların %3,7'sinde, graves tanılı hastaların %4,9'unda, tip 1 diyabet tanılı hastaların %5,4'ünde ve addison tanılı hastaların %14,3'ünde mevcuttu.

Bir çalışmada saptanan OPS-2 vakalarının yaklaşık yarısının ailesel olduğu ve vakalarda çeşitli kalıtım biçimleri (otozomal resesif, otozomal dominant ve poligenik) saptanmış. Endokrinolojideki temel uyarılardan biri, glandüler anormalliklerin birlikte ortaya çıkma eğiliminde olmasıdır. Herhangi bir tip endokrin bezi hipofonksiyonu olan hastalarda, çoklu glandüler tutulum riski önemli olduğundan, diğer glandüler hipofonksiyon şüphesi devam etmelidir. Aile üyeleri, özellikle poliglandüler otoimmün hastalığı olan hastaların birinci derece akrabalarında yüksek endokrinopati prevalansı konusunda uyarılmalıdır (93).

Minneapolis'te yapılan bir çalışmada, hastaların aile öyküleri sorgulandığında, otoimmün endokrinopati hastaların birinci derece akrabalarının %31'inde bir veya daha fazla endokrin bezin etkilendiği otoimmün hastalık görüldüğü bildirilmiş. Yapılan yorumlarda şüphesiz ki gerçek prevalansın çok daha fazla olduğu yönündedir (93). Bizim çalışmamızda OPS-2 tanılı hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmün endokrinopati sıklığı %29,4 iken, OPS-2 olmayan hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmün endokrinopati sıklığı %28,3 idi. Çalışmamızın bir diğer bulgusunda ise; hastaların birinci derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalıklar gösterildi. Gravesli hastaların %6,7'sinin birinci derece aile bireylerinde hashimoto, %16,5'inin birinci derece aile bireylerinde graves, %1'inin birinci derece ile bireylerinde tip 1 diyabet tanısı saptandı. Hashimotolu hastaların %28,2'sinin birinci derece aile bireylerinde hashimoto, %1,8'nin birinci derece aile bireylerinde graves, %1,2'sinin birinci derece ile bireylerinde tip 1 diyabet tanısı ve %0,3'ünün aile bireylerinde çölyak tanısı saptandı. Tip 1 diyabetli hastaların %7,6'sının birinci derece aile bireylerinde hashimoto, %2,9'unun birinci derece aile bireylerinde graves, %26,4'ünün birinci derece ile bireylerinde tip 1 diyabet tanısı ve %0,4'ünün birinci derece aile bireylerinde çölyak tanısı saptandı. Addisonlu hastaların %21,4'ünün birinci derece

aile bireylerinde hashimoto, %7,1'inin birinci derece aile bireylerinde graves tanısı saptandı.

Bir başka çalışmada, 113 addison tanılı hastanın 1. derece aile bireylerinin %38,1'ine otoimmün hastalık tanısı konulmuş. 1. derece aile bireylerinin %20,3'ünde hashimoto tiroiditi, %8'inde graves hastalığı, %3,5'inde tip 1 diyabet saptanmış (94). Bizim çalışmamızda; addison tanılı hastaların %28,6'sında 1. derece aile bireylerinde otoimmün endokrinopati saptandı. Ayrıca graves tanılı hastaların %22,5'inin, hashimoto tanılıların %30,1'inin, tip 1 diyabet tanılıların da %33,7'sinin 1. derece aile bireyleri arasında otoimmün endokrinopati bulundu.

OPS-2 tanısını oluşturan majör hastalıkların ailenin etkilenen bireylerinde her zaman mevcut olmadığı ve aile bireylerinde fenotipik tablonun yalnızca bir majör ya da minör hastalıkla ortaya çıkabildiği vurgulanmış. OPS-2 ile ailesel otoimmünite arasında birliktelik olduğu vurgulanmıştır (96). Bizim çalışmamız da ailesel otoimmünite ve OPS-2 birlikteliğini desteklemektedir. 1003 hastanın dahil olduğu çalışmamızda hastanın kendisinde ve birinci derece aile bireylerinde eşlik eden otoimmün hastalık sayıları incelendiğinde, 249 (%24,8) kişide 1 hastalık tanısı, 58 (%5,8) kişide 2 hastalık tanısı, 10 kişide (%1) 3 hastalık tanısı, 3 kişide de (%0,3) 4 otoimmün endokrinopati eşlik etmekteydi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hashimoto tanılı hastaların %5,2'sinde, tip 1 diyabetli hastaların %16,3'ünde, addison tanılı hastaların %42,8 inde OPS-2 saptandı.
2. Graves tanılı hastaların %0,8'inde, hashimoto tanılı hastaların da %0,3'ünde OPS-1 saptandı.
3. OPS-2 tanısı konulan hastaların ilk endokrinopati tanısı aldığından beri geçen hastalık süresi $9,88 \pm 7,95$ yılıdır. OPS-2 tanısı olmayan hastaların ilk endokrinopati tanısı aldığından beri geçen hastalık süresi ise $6,94 \pm 7,7$ yılıdır. OPS-2 tanısı konulan ve OPS-2 tanısı olmayan hastalar arasında ortalama hastalık süresi açısından istatistiksel farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,001$).
4. En sık OPS-2 görülen başlangıç endokrinopatisi addison idi.
5. Tip 1 diyabete en sık eşlik eden otoimmün endokrinopati %10,9 ile hashimoto tiroiditi idi.
6. Çölyak sadece tip 1 diyabetli hastalara eşlik etmekteydi. Tip 1 diyabetli hastaların %4'ünde çölyak bulundu.
7. OPS-2 tanılı hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmün endokrinopati sıklığı %29,4 olarak bulundu.
8. Başlangıç tanısı graves olan hiçbir hastada OPS-2 saptanmadı.
9. Tip 1 diyabetli hastalar ve addisonlu hastalarda OPS-2 sık görülmesi nedeniyle diğer endokrinopatiler için yakın takip edilmelidirler.

ÖZET

OTOİMMÜN ENDOKRİN HASTALIK TANISI OLAN HASTALARDA OTOİMMÜN POLİENDOKRİN SENDROM SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Amaç ve Hipotez: Otoimmün poliendokrin sendromlar (OPS), immün tolerans kaybı nedeniyle iki veya daha fazla endokrin bezin fonksiyonel bozukluğu ile karakterize edilen farklı klinik durumlar grubunu içerir. Otoimmün endokrin hastalık tanısı olan hastalarda OPS sıklığının araştırılması hastaların 1. derece aile bireylerinin otoimmün hastalık öyküleri sorgulanması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran en az bir otoimmün endokrin hastalık tanısı olan hastalar alındı. Otoimmun endokrinopati tanısı olan hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki hasta dosyasından geçmiş hastalık bilgileri kaydedildi. Hastanın birinci derece aile bireylerinin hastalıkları sorgulandı. İstatistiksel analizler SPSS'e kaydedildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 1003 hasta alındı. Hastaların %28,5 erkek, %71,5 kadındı. Hastaların yaş ortalaması $43,85 \pm 16,13$ yıldır. Hastaların; 387'si (%38,6) graves, 326'sı (%32,5) hashimoto tiroiditi, 276'sı (%27,5) tip 1 diyabet, 14'ü (%1,4) addison tanılıydı. Hastalar OPS açısından değerlendirildi, 4 hastada OPS-1 ve 68 hastada OPS-2 saptandı. Gravesli 3 hastada (%0,8) ve hashimotolu 1 hastada (%0,3) OPS-1 saptandı. Tip 1 diyabetli 45 hastada (%16,3), addison tanılı 6 hastada (%42,8), hashimoto tiroiditi 17 hastada (%5,2) OPS-2 saptandı. OPS-2 tanılı hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmun endokrinopati sıklığı %29,4 iken, OPS 2 olmayan hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmun endokrinopati sıklığı %28,3 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,960$).

Sonuç: En sık OPS-2 görülen başlangıç endokrinopatisi addisondu. OPS-2 tanılı hastaların 1. derece aile bireylerinde eşlik eden en az bir otoimmun endokrinopati sıklığı %29,4 olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün poliendokrin sendrom, Addison, Tip 1 diyabet, Hashimoto

İletişim Adresi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Efeler/AYDIN



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE FREQUENCY OF AUTOIMMUNE POLYENDOCRINE SYNDROME IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE ENDOCRINE DISEASE

Purpose and Hypothesis: Autoimmune polyendocrine syndromes (OPS) include a diverse group of clinical conditions characterized by functional impairment of two or more endocrine glands due to loss of immune tolerance. It was aimed to investigate the frequency of OPS in patients diagnosed with autoimmune endocrine disease and to question the autoimmune disease histories of first-degree family members of the patients.

Methods: Patients with at least one autoimmune endocrine disease diagnosis who applied to the polyclinics of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases were included in the study. The disease information of the patients with autoimmune endocrinopathy was recorded from the patient file in the hospital information management system. Diseases of the patient's first-degree family members were questioned. Statistical analyzes were recorded in SPSS. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: 1003 patients were included in the study. 28.5% of the patients were male and 71.5% were female. The mean age of the patients was 43.85 ± 16.13 years. Patients; 387 (38.6%) were diagnosed with graves, 326 (32.5%) with Hashimoto's thyroiditis, 276 (27.5%) with type 1 diabetes, and 14 (1.4%) with Addison's diagnosis. The patients were evaluated for OPS, OPS-1 was found in 4 patients and OPS-2 was found in 68 patients. OPS-1 was detected in 3 (0.8%) patients with Graves' disease and 1 (0.3%) patient with Hashimoto's. OPS-2 was detected in 45 patients (16.3%) with type 1 diabetes, 6 patients (42.8%) with Addison's diagnosis, and 17 (5.2%) patients with Hashimoto's thyroiditis. The frequency of at least one accompanying autoimmune endocrinopathy in the first-degree family members of OPS-2 patients was 29.4%, while the frequency of at least one accompanying

autoimmune endocrinopathy in the first-degree family members of patients without OPS-2 was 28.3%. No statistically significant difference was found ($p=0.960$).

Conclusion: The most common OPS-2 initial endocrinopathy was Addison's. The frequency of at least one accompanying autoimmune endocrinopathy in first-degree family members of OPS-2 patients was 29.4%.

Keywords: Autoimmune polyendocrine syndrome, Addison, Type 1 diabetes, Hashimoto

Contact Address: Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Efeler/AYDIN



KAYNAKLAR

1. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1132-41.
2. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2): 85-9.
3. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009; 265: 514–29.
4. Lindmark E, Chen Y, Georgoudaki AM, Dudziak D, Lindh E, Adams WC, et al. AIRE expressing marginal zone dendritic cells balances adaptive immunity and T-follicular helper cell recruitment. *J Autoimmun.* 2013; 42: 62–70.
5. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet.* 1994; 8: 83–7.
6. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31(2): 353-57.
7. Breivik L, Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Orlova EM, Husebye ES. A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type I interferons in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Clin Immunol.* 2014; 153(1): 220-227.
8. Proust-Lemoine E, Saugier-Veber P, Wémeau JL. Polyglandular autoimmune syndrome type I. *Presse Med.* 2012; 41: 651–62.
9. Guo CJ, Leung PSC, Zhang W, Ma X, Gershwin ME. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1) *Autoim Rev.* 2018; 17: 78–85.
10. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova

- VA, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73(6): 449-457.
11. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 595-603.
 12. Sonal C, Michael M, Daniele T, Paolo R. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012; 5(12): 18-22.
 13. Oftedal BE, Hellesen A, Erichsen MM, Bratland E, Vardi A, Perheentupa J, et al. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Immunity*. 2015; 42(6): 1185-96.
 14. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K, et al. A longitudinal follow-up of Autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 2975–83.
 15. Gutierrez MJ, Gilson J, Zacharias J, Ishmael F, Bingham CA. Childhood PolyarthritiS As Early Manifestation of Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2017; 8: 377.
 16. Fierabracci A, Lanzillotta M, Vorgučin I, Palma A, Katanić D, Betterle C. Report of two siblings with APECED in Serbia: is there a founder effect of c. 769C>T AIRE genotype?. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 126.
 17. Sardesai VR, Agarwal TD, Salampuria SN. Alopecia universalis in polyglandular autoimmune syndrome type I. *Int J Trichology*. 2013; 5(3): 164-165.
 18. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836.

19. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8): 2843-2850
20. Halonen M, Eskelin P, Myhre AG, Perheentupa J, Husebye ES, Kämpe O, et al. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2568-2574
21. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69: 697-704.
22. Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, Mendes-da-Cruz DA. Update on Aire and thymic negative selection. *Immunology.* 2018; 153: 10–20.
23. Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS, Wong DJ, Tan YX, Zhou X, et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells. *Science.* 2008; 321(5890): 843-847.
24. Anderson MS, Su MA. Aire and T cell development. *Curr Opin Immunol.* 2011; 23(2): 198-206.
25. Pitkänen J, Doucas V, Sternsdorf T, et al. The autoimmune regulator protein has transcriptional transactivating properties and interacts with the common coactivator CREB-binding protein. *J Biol Chem.* 2000;275(22):16802-16809.
26. Alimohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med.* 2008;358:1018–28.
27. Alimohammadi M, Dubois N, Skoldberg F, et al. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:4396–401.
28. Pitkänen J, Doucas V, Sternsdorf T, Nakajima T, Aratani S, Jensen K, et al.

- BPIFB1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease. *Science translational medicine*. 2013; 5: 139-206.
29. Landegren N, Sharon D, Shum AK, Khan IS, Fasano KJ, Hallgren Å, et al. Transglutaminase 4 as a prostate autoantigen in male subfertility. *Science translational medicine*. 2015; 7: 101-292.
 30. Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, et al. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 557–562.
 31. Walter JE, Rosen LB, Csomos K, Rosenberg JM, Mathew D, Keszei M, et al. Broad-spectrum antibodies against self-antigens and cytokines in RAG deficiency. *J Clin Invest*. 2015; 125: 4135–4148.
 32. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med*. 2010; 207: 299–308.
 33. Puel A, Döffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med*. 2010; 207: 291–297.
 34. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med*. 2006; 3: 289.
 35. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, Hallgren Å, Wahlberg J, Ekwall O, et al. Clinical and immunological characteristics of Autoimmune Addison’s disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 102: 379–89.
 36. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine

- Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2): 364-389.
37. Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(8): 103135.
38. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 3546–3556.
39. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(1): 54-66.
40. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: 1–20.
41. Chang B, Brosnahan D, McCreery K, Dominguez M, Costigan C. Ocular complications of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2006; 10: 515–520.
42. Popler J, Alimohammadi M, Kämpe O, Dalin F, Dishop MK, Barker JM, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Utility of KCNRG autoantibodies as a marker of active pulmonary disease and successful treatment with rituximab. *Pediatric pulmonology.* 2012; 47: 84–87.
43. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(11): 2493-2510.
44. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome type II. *Am Fam Physician* 2007; 75: 667-670.

45. Kahaly G, Hansen C, Otto E, Förster G, Beyer J, Hommel G. Diabetic microangiopathy and urinary glycosaminoglycans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997; 105(3): 145-151.
46. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol*. 2004; 137: 225–233.
47. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol metab*. 2003; 88: 2983–2992.
48. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM, et al. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180: 135–144.
49. Betterle C, Presotto F. Autoimmune polyendocrine syndromes (aps) or multiple autoimmune syndromes (MAS) In: Walker S, Jara LJ, editors. *Handbook of systemic autoimmune diseases. Endocrine manifestations of systemic autoimmune diseases*. Amsterdam: Elsevier. 2008; 135–148.
50. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Eng J Med*. 2004; 350: 2068-2079.
51. Kahaly George J. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009; 16: 11–20.
52. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid*. 2010; 20(7):737-743.
53. Flesch BK, Matheis N, Alt T, Weinstock C, Bux J, Kahaly GJ. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(1): 177-182.
54. Simmonds MJ, Gough SC. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136: 1–10.
55. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to

- autoimmune disease. *Nature*. 2003; 423: 506–511.
56. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007; 39: 1074–1082.
 57. Kriegel MA, Lohman T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, Lorenz HM. Defective suppressor function of human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. *J Exp Med* 2004; 9: 1285-91.
 58. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347: 151–156.
 59. American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43: 163–182.
 60. Reghina AD, Albu A, Petre N, Miha M, Florea S, Fica S. Thyroid autoimmunity in 72 children with type 1 diabetes mellitus: relationship with pancreatic autoimmunity and child growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25: 723–726.
 61. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002; 31: 339–352.
 62. Kannan CR. Diseases of the adrenal cortex. *Dis Mon* 1988; 34: 601–674.
 63. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1692–1698.
 64. Wang X, Ping F, Qi C, Xiao X. Delayed diagnosis with autoimmune polyglandular syndrome type 2 causing acute adrenal crisis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(42): 5062.
 65. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Greggio NA, et al.

- Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 932–8.
66. Betterle C, Spadaccino AC, Presotto F, Zanchetta R, Pedini B, Lai M, et al. The number of markers of pancreatic autoimmunity is proportional to the risk for type 1 diabetes mellitus in Italian and English patients with organ-specific autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 958: 276–280.
67. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54(6): 1763-1769.
68. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2598-2608.
69. Rovira M, Carreras E, Bladé J, Graus F, Valls J, Fernández-Avilés F, et al. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2001; 115: 373-375.
70. Hogan WJ, Lacy MQ, Wiseman GA, Fealey RD, Dispenzieri A, Gertz MA. Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 305-309.
71. Schey S. Osteosclerotic myeloma and 'POEMS' syndrome. *Blood Rev* 1996; 10: 75-80.
72. Duclaux-Loras R, Charbit-Henrion F, Neven B, Nowak J, Collardeau-Frachon S, Malcus C, et al. Clinical Heterogeneity of Imm B une Dy sregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: a French multicenter retrospective study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018; 9: 201.
73. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet.* 2002; 39: 537–545.

74. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleesing JJ, et al. Long-term follow up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017.
75. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paepers B, Clark LB, Yasayko SA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001; 27: 68–73.
76. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001; 27: 20–21.
77. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008; 133: 775–787.
78. Lampasona V, Passerini L, Barzaghi F, Lombardoni C, Bazzigaluppi E, Brigatti C, et al. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. *PloS one*. 2013; 8: 78664.
79. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378: 1–10.
80. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Current opinion in oncology*. 2016; 28: 278–287.
81. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Royal RE, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *Journal of immunotherapy*. 2005; 28: 593–598.
82. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care*. 2015; 38: 55–57.
83. Trainer H, Hulse P, Higham CE, Trainer P, Lorigan P. Hyponatraemia secondary

- to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*. 2016.
84. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)*. 1981; 60(5): 355-362.
85. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction [published correction appears in *Endocr Rev*. 2002; 23(4): 579].
86. Radermacher LK, Ponto K, Merkesdal S, Pomart V, Frommer L, Pfeiffer N, et al. Type I Diabetes is the Main Cost Driver in Autoimmune Polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(4): 21.
87. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*. 2013; 12(1): 39-45.
88. Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandecka A, Kiehntopf M, Kloos C, Müller UA, et al. Prävalenz eines polyglandulären Autoimmunsyndroms bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1. *Med Klin*. 2009; 104(3): 183-191.
89. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun*. 1995; 8: 121–30.
90. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(6): 773-784.
91. Saylam Kurtipek G, Cihan FG, Erayman Demirbaş Ş, Ataseven A. The Frequency of Autoimmune Thyroid Disease in Alopecia Areata and Vitiligo Patients. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 435947.
92. Ağırçöl Ş, Baş Y, Azaklı HN, Geyik N, Karaoğlu A, Derviş E, et al. Alopesi areatada klinik özellikler ve tiroid otoimmünitesi sıklığı. *Türkiye Klinikleri J*

- Dermatol. 2013, 23: 1-6.
93. Trence DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med.* 1984; 77(1): 107-116.
94. Fichna M, Małecki PP, Młodzikowska M, Gębarski B, Ruchała M, Fichna P. Increased risk of endocrine autoimmunity in first-degree relatives of patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(1): 73-81.
95. Gouveia S, Gomes L, Ribeiro C, Carrilho F. Rastreio de síndrome poliglandular autoimune em uma população de pacientes com diabetes melito tipo 1 [Screening for autoimmune polyglandular syndrome in a cohort of patients with type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57(9): 733-738.
96. Ballarini A, Lee-Kirsch MA. Genetic dissection of autoimmune polyendocrine syndrome type 2: common origin of a spectrum of phenotypes. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1110: 159-165.