

# En mann i 30-årene med diabetes og vitiligo

En mann i 30-årene med vitiligo fra ungdomsårene fikk diagnosen diabetes mellitus type 1. Blodsukkeret ble etter hvert vanskelig å kontrollere, og man oppdaget at det ikke bare var bukspyttkjertelen som sviktet.

*Pasienten fikk påvist glukose i urinen ved en rutinekontroll hos fastlegen da han var i starten av 30-årene. Han ble henvist videre til privatpraktiserende spesialist i indremedisin, som tolket tilstanden som type 2-diabetes. Pasienten ble behandlet etter datidens retningslinjer og startet med diett og glibenklamid. Glibenklamidbehandlingen fungerte ikke tilfredsstillende, og to måneder etter diagnosen ble han henvist og innlagt i medisinsk avdeling på lokalsykehuset. Under innleggelsen fremkom det at han fra tidlig i tenårene hadde hatt økende pigmenttap og som barn var han plaget med obstipasjon og magesmerter uten at han hadde vært nærmere utredet for dette. Foruten uttalt pigmenttap var det tilnærmet normale funn ved klinisk organundersøkelse og det var ingen spesiell sykdomsopphopping i nærmeste familie. Det ble påvist autoantistoffer mot glutaminsyre-dekarboksylase (GAD) og insulin.*

Vår pasient fikk diabetesdiagnosen i voksen alder, og man mistenkte derfor initialt type 2-diabetes. Da han ikke responderte adekvat på behandlingen, ble diabetes type 1 med sen debut vurdert som alternativ diagnose, verifisert med påvisning av autoantistoffer. Pasienten ble gitt insulinbehandling (insulin actrapid) og han ble videre fulgt poliklinisk med akseptable blodsuktermålinger. Pigmenttapet debuterte i 13-årsalderen med en pigmentfri flekk midt på brystkassen, for siden å spre seg til hals, ansikt og hender. En allmennpraktiserende lege stilte diagnosen vitiligo klinisk da han var 16 år gammel, og ved innleggelsen hadde han typiske vitiligoforandringer blant annet i ansikt og på hender. Både funn av vitiligo og normal vekt støttet type 1 diabetesdiagnosen. Han gikk til regelmessige kontroller i både primær- og sekundærhelsetjenesten.

*Ti år etter at diabetesdiagnosen ble stilt, ble han innlagt akutt i sykehus med alvorlig hypoglykemi. Han fortalte da om økende problemer med lave blodsuktermålinger og følings symptomer over flere uker, dette til tross for at insulinbehandling, matinntak og aktivitetsnivå var uendret. Det kom også frem at han helt fra begynnelsen av tenårene hadde vært plaget med leggkramper. Hans egen lege hadde ved et tilfelle påvist lav serum-kalsium og gitt kalsiumtilskudd.*

*Kontroll av laboratorieprøver viste s-kalsium 1,95 mmol/l (2,20–2,55 mmol/l), ionisert s-kalsium 1,07 mmol/l (1,13–1,28 mmol/l), s-fosfat 1,6 mmol/l (menn < 50 år: 0,75–1,65 mmol/l) og parathyreoideahormon (PTH) 1,8 pmol/l (1,3–6,8 pmol/l).*

Laboratieverdiene ble tolket til å være forenlige med primær hypoparatyroidisme, og det ble startet vitamin D-behandling med alfavalsidol samt kontinuert kalsiumtilskudd. Pasienten presenterte nå både diabetes mellitus type 1, primær hypoparatyroidisme og vitiligo. Vitiligo er autoimmunt betinget og rammer melanocytter. Pasienter med vitiligo har kjent høyere forekomst av autoimmun sykdom sammenliknet med normalpopulasjonen, som diabetes mellitus type 1 (ses hos 10% av pasienter med vitiligo), autoimmun tyreoiditt (30%), autoimmun gastritt (15%) og pernisiøs anemi (5%) (1–4). Pasienten hadde nå en autoimmun polyglandulær svikt, og den økte insulinfølsomheten gjorde at man også mistenkte hypokortisolisme.

*Målinger av kortisol viste verdier i nedre normalområdet ved morgenprøve 273 nmol/l (normalt 120–600 nmol/l) og kveldsprøve 117 nmol/l (60–300 nmol/l), og samtidig adrenokortikotrop hormon (ACTH) på henholdsvis 24,6 pmol/l (2,0–11,6 pmol/l) og 7,3 pmol/l (< 4,6 pmol/l). Det ble funnet normale nivåer av aldosteron og renin. En poliklinisk synachtentest ga kortisolstigning fra 337 til 418 nmol/l (> 550 nmol/l).*

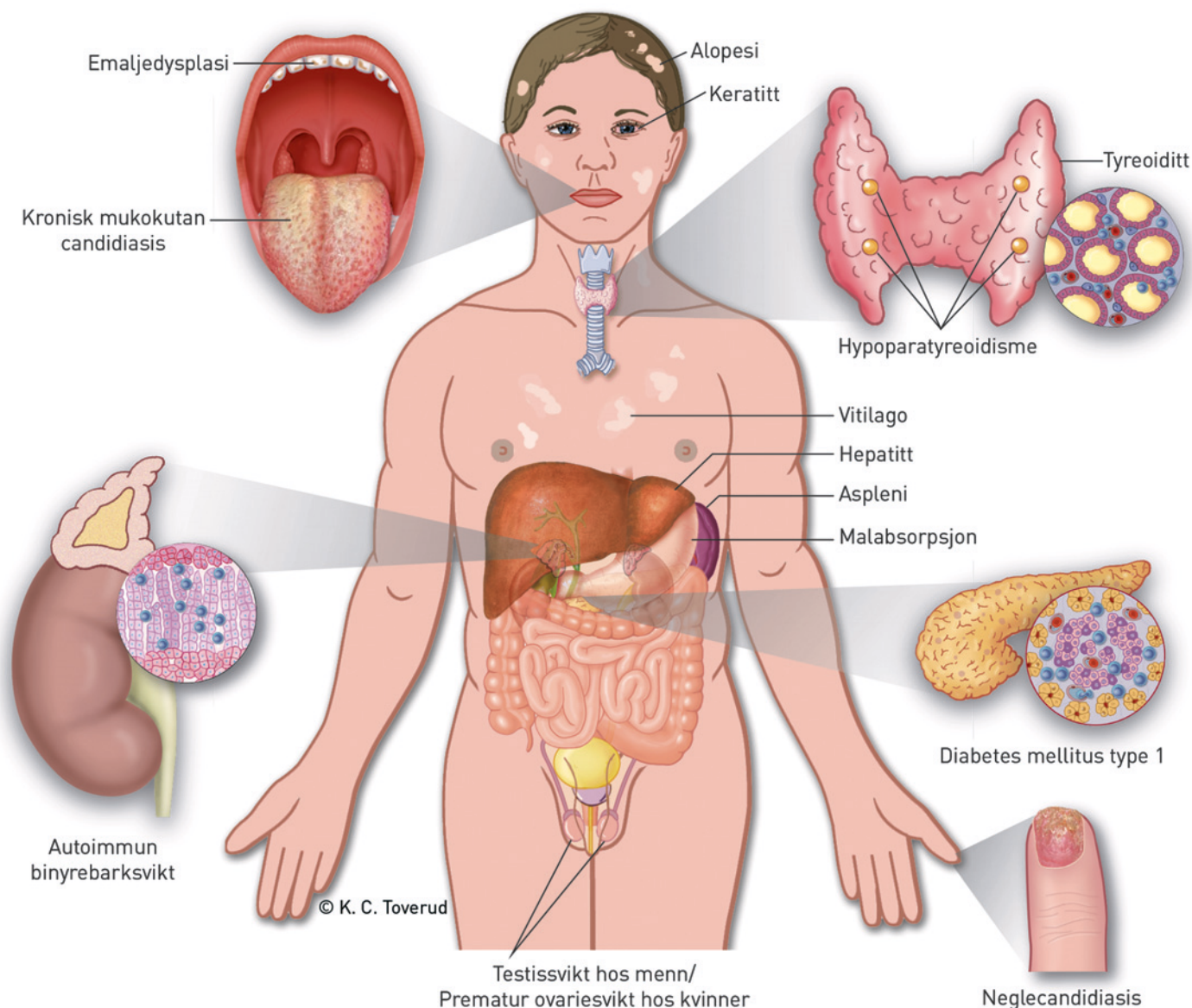
Ved synachtentesten gis 0,25 mg av et biologisk aktivt peptid av adrenokortikotrop hormon (synacthen), noe som stimulerer binyrebarkens kortisolproduksjon maksimalt. Kortisol måles i serum før, og 30 og 60 minutter etter injeksjon. Ved normal respons stiger kortisol til over 550 nmol/l. I dette tilfellet tolket man resultatene til å være forenlig med lett primær binyrebarksvikt, og pasienten fikk forskrevet kortisonacetattabletter. Konstellasjonen binyrebarksvikt og hypoparatyroidisme gjorde at man nå mistenkte at pasienten hadde autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-1). I den videre oppfølgingen i spesialisthelsetjenesten ble man derfor spesielt oppmerksom på kliniske manifestasjoner som kan inngå i denne sykdommen (fig 1).

## Øyvind Bruserud

oeyvind.bruserud@helse-bergen.no  
Medisinsk avdeling  
Haraldsplass diakonale sykehus

## Eystein Sverre Husebye

Klinisk institutt 2  
Universitetet i Bergen  
og  
Endokrinologisk seksjon  
Medisinsk avdeling  
Haukeland universitetssykehus



**Figur 1** Kliniske manifestasjoner som kan forekomme hos pasienter med autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-1)

Ny familieanamnese avdekket at hans yngre søster hadde fått primær binyrebarksvikt da hun var i 20-årene, noe som styrket mistanken om APS-1 som har autosomt recessiv arvegang. Det ble påvist autoantistoffer mot proteinene aromatisk L-aminosyre-dekarboksylase (AADC), glutaminsyredekarboksylase (GAD), tryptofan hydroksylase type I/II (TPH I/II) og NACHT leucine-rich-repeat-protein 5 (NALP5), alle typiske for APS-1. Videre viste sekvensering av det autoimmune regulatorgenet AIRE homozygotitet for en spleisetemutasjon (c.879+1G>A/c.879+1G>A).

Mutasjonen ble vurdert å være patogen, og det passet også med at pasientens foreldre viste seg å være femmenninger.

Fem år senere (omkring 15 år etter diabetesdiagnosen) ble han plaget med analkløe. Klinisk undersøkelse ga mistanke om candidainfeksjon i genital- og analområdet, uten at man klarte å verifisere dette ved mikrobiologisk dyrkingsprøve. Ytterligere klinisk undersøkelse ved poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten ga mistanke om kronisk soppinfeksjon i munnhule og hud/neglesenger. Kronisk candidose på hud, slimhinner og negler er én av hovedkomponentene ved APS-1.

Pasienten ble behandlet med flukonazol med tilfredsstillende effekt. Undersøkelse av tannlege/kjvekekirurg bekreftet funn av candidainfeksjon i dyrkingsprøve og i til-

legg emaljehypoplasi, som også er vanlig ved APS-1.

### Diskusjon

Over en tiårsperiode ble vår pasient diagnostisert med flere autoimmune sykdommer; initialt vitiligo, etterfulgt av diabetes mellitus type 1, primær hypoparatyroidisme og subklinisk primær binyrebarksvikt. Pasienten hadde i så måte en rekke av de kliniske manifestasjonene som inngår i APS-1 (fig 1).

Autoimmune polyendokrine syndromer (APS) er sjeldne sykdommer karakterisert ved autoimmun svikt i minst to endokrine kjertler (5). Basert på kliniske kriterier ble det i 1980 foreslått en klassifisering i tre hovedgrupper, som vist i tabell 1 (6–9).

**Tabell 1** Oversikt over de ulike autoimmune polyendokrine syndromene (6–9)

|                                | Autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-1)   | Autoimmunt polyendokrint syndrom type 2 (APS-2)  | Autoimmunt polyendokrint syndrom type 3 (APS-3)  |
|--------------------------------|---|--|--|
| Diagnostiske hovedkriterier    | Kronisk mukokutan candidiasis<br>Hypoparatyreoidisme<br>Autoimmun binyrebarksvikt (minst to av tre manifestasjoner)   | Autoimmun binyrebarksvikt og autoimmun thyreoideasykdom og/eller diabetes mellitus type 1  | Autoimmun thyreoideasykdom assosiert med annen autoimmun sykdom (unntatt binyrebarksvikt, hypoparatyreoidisme, kronisk candida)                        |
| Sykdomsdebut                   | Barndom   | Ungdom/voksen  | Ungdom/voksen  |
| Gener og arv                   | <i>AIRE</i> (autoimmunt regulatorgen), autosomt recessivt   | Humant leukocytantigen (HLA) og andre, multifaktoriell   | HLA og andre, multifaktoriell  |
| Kjønnfordeling                 | Kvinner = menn  | Kvinner > menn   | Kvinner > menn   |
| Patogenese                     | Autoreaktive T-celler unnslipper negativ seleksjon og bidrar til vevsdestruksjon  | Autoreaktive T- og B-celler bidrar til vevsdestruksjon   | Autoreaktive T- og B-celler bidrar til vevsdestruksjon   |
| Andre kliniske manifestasjoner | Alopesi<br>Vitiligo<br>Malabsorpsjon<br>Aspleni<br>Hepatitt<br>Emaljedysplasi<br>Keratitt<br>Tyreoiditt<br>Diabetes mellitus type 1<br>Testissvikt eller prematur ovariesvikt | Autoimmun gastritt<br>Cøliaki<br>Vitiligo<br>Alopesi<br>Testissvikt eller prematur ovariesvikt   | Diabetes mellitus type 1<br>Atrofisk gastritt<br>Cøliaki<br>Vitiligo<br>Bindevevssykdom<br>Inflammatorisk tarmsykdom                                   |
| Immunologisk fenotype          | Autoantistoffer mot intracellulære enzymer, interferoner (interferon- $\omega$ og interferon- $\alpha$ ) og Th17-cytokiner (IL17F og IL-22)                                   | Autoantistoffer mot proteiner i affiserte organer: 21-hydroksylase (binyre), glutaminsyredekarboksylase, insulinomassosiert protein-2 (endokrin pancreas), anti-thyreoideaperoksidaseantistoff (anti-TPO) og thyreoideastimulerende hormon-reseptor-antistoff (TRAS) | Autoantistoffer mot affiserte organer: anti-TPO, TRAS (thyreoidea), intrinsisk faktor/parietalcelleantistoffer (ventrikel), transglutaminase (tynnarm) |

Polyendokrin svikt som faller utenfor disse tre hovedgruppene, omtales av enkelte som APS-4 (6).

Autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS-1) er en sjelden monogen autosomt recessiv sykdom. Tilstanden omtales også i litteraturen som autoimmun polyendokrinopati-candidiasis-ektodermal dystrofi (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED). Den kliniske diagnosen stilles dersom pasienten har to av de tre hovedmanifestasjonene hypoparatyreoidisme, primær binyrebarksvikt og kronisk mukokutan candidose (10). Hvis et søsken har APS-1, er én hovedmanifestasjon tilstrekkelig (11). Det kliniske bildet er svært variabelt, da disse pasientene kan presentere en rekke andre autoimmune manifestasjoner (fig 1) (7, 8).

Siden syndromet opptrer sjelden og kan ha flere ulike kliniske manifestasjoner som debuterer med mange års mellomrom, kan det være vanskelig å diagnostisere, spesielt når pasienten debuterer med andre manifestasjoner enn hovedkriteriene. Det er funnet ulik forekomst i ulike befolkningsgrupper: 1:90 000 i Norge (12), 1:130 000 i Irland (13), mens noen befolkningsgrupper har høyere forekomst, som 1:14 000 på Sardinia

(14), 1:25 000 i Finland (14) og 1:9 000 blant persiske jøder (14).

Sykdommen debuterer vanligvis i barnealder, og ofte opptrer de tre diagnostiske hovedkriteriene i kronologisk rekkefølge: først candidainfeksjon, vanligvis i løpet av de første fem leveårene, deretter hypoparatyreoidisme før tiårsalderen og så binyrebarksvikt før fylte 15 år (7, 14). Mange pasienter fyller altså de diagnostiske kriteriene før fylte 20 år. Dersom sykdommen debuterer tidlig, er det større sannsynlighet for å bli rammet av et større antall kliniske manifestasjoner. Imidlertid finnes det også eksempler der pasienter presenterer ulike kliniske manifestasjoner uten å fylle de diagnostiske kriteriene, og det kan dermed gå lang tid fra første kliniske manifestasjon til endelig diagnose kan stilles, som illustrert i denne kasuistikken. At pasienten beskrevet her først presenterte sikker autoimmun sykdom i voksen alder, bryter med hva som er beskrevet å være normalt forløp av sykdommen. Pasienter med diabetes mellitus type 1 har imidlertid en generelt økt risiko for annen autoimmun sykdom, vanligst thyreoideasykdommer som forekommer blant 15–30% av pasienter med diabetes type 1, 5–10% diagnostiseres med atrofisk gastritt/pernisiøs

anemi, 4–9% har cøliaki, hos 0,5% påvises Addisons sykdom og 2–10% får vitiligo (15). Diabetes mellitus type 1 kan også inngå i autoimmune polyglandulære syndromer (8) (tab 1). Dette, samt familieanamnese omkring autoimmune manifestasjoner og autoimmun sykdom, bør vektlegges i oppfølgingen av diabetespasienter. Hos vår pasient viste det seg for eksempel senere at hans søster med Addisons sykdom også hadde APS-1, noe som ble bekreftet ved gendiagnostikk.

APS-1 skyldes mutasjoner i det autoimmune regulatorgenet *AIRE* (16). *AIRE* uttrykkes i medullære epiteliale celler i thymus. Her sørger det for at vevsspesifikke proteiner som insulin og C-reaktivt protein uttrykkes i små mengder, slik at umodne T-celler blir eksponert for disse. T-celler som reagerer på eget protein vil dermed kunne fjernes fra det immunologiske repertoaret ved negativ seleksjon. Om *AIRE* ikke fungerer, lekker autoreaktive T-celler ut i sirkulasjonen der de senere kan aktiveres og utøve organskade. Det er påvist omkring 100 ulike mutasjoner i *AIRE*-genet (17). Den vanligste i Norge, Storbritannia og USA er en 13bp-delesjon i ekson 8 (c.967\_979del13) (12), mens i Finland og Øst-Europa dominerer den «finske» mutasjonen c.769C>T (p.R257X) (16). Det er imid-



lertid ikke funnet korrelasjon mellom de ulike mutasjonene og spesifikke fenotyper.

Den eksakte patogenesen ved APS-1 er fremdeles uklar. Man antar imidlertid at den autoimmune destruktive prosessen er T-cellemediert, men de fleste pasienter har også autoantistoffer mot autoantigen presentert i det affiserte vevet/organet. Autoantigenene man kjenner til er hovedsakelig organspesifikke enzymer (for eksempel 21-hydroksylase), interferoner og interleukiner. Enkelte autoantistoffer korrelerer til kliniske manifestasjoner, oftest med affeksjon i det organet autoantigenet uttrykkes. Autoantistoffenes rolle i den immunologiske reaksjonen er fremdeles uklar, men måling av autoantistoffer mot interferon- $\omega$  regnes nå å være en enkel diagnostisk test for APS-1 (18–21) fordi nesten alle pasientene har slike autoantistoffer. Positive autoantistoffer foreligger som regel før kliniske manifestasjoner gir seg til kjenne. I Norge tilbys analyse av autoantistoffer ved APS-1 ved Hormonlaboratoriet, Haukeland universitetssykehus.

## Konklusjon

APS-1 er en sjelden, men trolig underdiagnostisert sykdom med et vidt spekter av kliniske manifestasjoner forårsaket av organspesifikk autoimmunitet. Da symptomene kan debutere med års mellomrom og er vanlige i befolkningen ellers, blir diagnosen ofte forsinket og mange ganger stilt først i voksenalder, selv om sykdommen debuterer i barneårene. Interferon- $\omega$ -antistoffer har stor diagnostisk treffsikkerhet og bør inngå i utredningen av disse pasientene. Interferonantistoffer bør måles hos barn og ungdom med en av hovedkomponentene ved APS-1, men bør også vurderes ved flere autoimmune manifestasjoner hos samme person, emaljehypoplasier, autoimmune hepatitter, uforklarlig malabsorpsjon og keratitter uten infeksjons genese.

Behandlingen består i stor grad i å substituere de affiserte hormonaksene samt symptomatisk behandling av mer uspesifikke

kliniske manifestasjoner. Mukokutan candidose behandles med antimykotika og bør følges tett for å unngå malignitetsutvikling, særlig i munnhulen. Det kreves oppmerksomhet rundt nyoppståtte kliniske manifestasjoner og forekomst av autoimmunitet i nær familie. Behandling og oppfølging bør være multidisiplinær og ledes av en endokrinologisk avdeling.

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

### Øyvind Bruserud (f. 1985)

er lege i spesialisering i indremedisin.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Eystein Sverre Husebye (f. 1961)

er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, professor og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## Litteratur

- Allam M, Riad H. Concise review of recent studies in vitiligo. *Qatar Med J* 2013; 2013: 1–19.
- Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 220–3.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208–14.
- Betterle C, Caretto A, De Zio A et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologica* 1985; 171: 419–23.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983–92.
- Neufeld MB, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. I: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF et al, red. *Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders*. New York, NY: Academic Press, 1980: 357–65.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2843–50.

- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265: 514–29.
- Husebye ES, Anderson MS. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity* 2010; 32: 479–87.
- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829–36.
- Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980; 9: 154–62.
- Wolff AS, Erichsen MM, Meager A 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: 595–603.
- Dominguez M, Crushell E, Ilmarinen T et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in the Irish population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1343–52.
- Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049–55.
- Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009; 67: 376–87.
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393–8.
- Human Gene Mutation Database. [www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php](http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php) [25.2.2015].
- Pitkänen J, Vähämurto P, Krohn K et al. Subcellular localization of the autoimmune regulator protein. characterization of nuclear targeting and transcriptional activation domain. *J Biol Chem* 2001; 276: 19597–602.
- Meager A, Visvalingam K, Peterson P et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006; 3: e289.
- Meloni A, Furcas M, Cetani F et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4389–97.
- Oftedal BE, Wolff AS, Bratland E et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol* 2008; 129: 163–9.

Mottatt 10.9. 2014, første revisjon innsendt 15.1. 2015, godkjent 25.2. 2015. Redaktør: Hanne Støre Valeur.