

ПОЄДНАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ ТА МІАСТЕНІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу та міастенія – це автоімунні хвороби, поєднання котрих є дуже рідкісним. У літературі знайдено опис декількох випадків, коли діагноз ЦД 1-го типу встановлено до або одночасно з діагнозом міастенії. Це перший опис, коли в дівчинки спочатку діагностовано міастенію, а через 7 років – ЦД 1-го типу.

ЦД 1-го типу – одне з найпоширеніших автоімунних захворювань у дітей та осіб молодого віку, що виникає внаслідок автоімунного руйнування β-клітин і абсолютного дефіциту інсуліну. Особи з ЦД 1-го типу мають підвищений ризик певних автоімунних розладів, найчастіше автоімунних захворювань щитоподібної залози та целиакії. Серед інших автоімунних станів із ЦД 1-го типу асоціюються первинна недостатність надниркових залоз, автоімунний гепатит, автоімунний гастрит, дерматоміозит, зрідка міастенія. Міастенія ґравіс (myasthenia gravis) – це автоімунна хвороба з наявністю антитіл до рецептора ацетилхоліну або пов'язаних із рецептором білків у постсинаптичній мембрані нервово-м'язового з'єднання. Опосередковане антитілами порушення впливу ацетилхоліну призводить до м'язової слабкості, передусім очних, бульбарних, дихальних м'язів і скелетних м'язів кінцівок.

У літературі знайдено п'ять повідомлень про поєднання ЦД 1-го типу та міастенії в дітей віком до 18 років. У всіх випадках міастенію діагностовано після або одночасно з ЦД 1-го типу (табл. 1). У цьому клінічному випадку в дитини з анамнезом міастенії згодом виник ЦД 1-го типу.

ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Дівчинка віком 11 років звернулася до відділення невідкладної допомоги із сильним болем у м'язах, м'язовими судомами, які почалися раптово під час гри на майданчику з друзями. Пацієнтка заперечувала пошкодження або травми в анамнезі. Лихоманки, набряку м'язів або слабкості не було.

Міастенію діагностовано 7 років тому, у віці 4 років, коли впродовж 1 місяця виник прогресивний птоз. На момент установлення діагнозу рівень зв'язувальних антитіл до ацетилхолінових рецепторів

ТАБЛИЦЯ 1. Попередні повідомлення про дітей і підлітків із поєднанням ЦД 1-го типу та міастенії

Автор, рік	Країна	Стать	Вік діагностики, роки		Антитіла		Коментар
			ЦД1	МГ	ЦД1	МГ	
Andler W., 1983	Німеччина	♀	12	12	НП	НП	Первинна надниркова недостатність у віці 12 років
Jenkins E.A. та ін., 1989	Сполучене Королівство	♂	12	14	НП	До АХР «+»	Системний ювенільний хронічний артрит у віці 7 років
Karacan Kūçūkali G. та ін., 2019	Туреччина	♀	4	4	До ДГК65 «+»; до інсуліну «-»; до ОК «-»	До АХР «-», до МСТК «-»	До тТГ ІgA «+», ІgG «-»; антиендомізіальні ІgA «+»; антигліадинові ІgA «+». ІgG «-». Результатів БДПК немає
Gobaru M. та ін., 2019	Японія	♀	15	10	До ДГК65 «+»	До АХР «+»	Хвороба Ґрейвса у віці 35 років
Woods E. та ін., 2020	Сполучене Королівство	НП	6,5	7	НП	До АХР «-», до МСТК «-»	
Цей випадок, 2022	США	♀	11	4	До ДГК65 «+»; до інсуліну «-»; до ОК «-»; до транспортера цинку-8 «+»	До АХР «+»	ІgA до тТГ «-»; антитіла до тиреоглобуліну «-», до тиреоїдної пероксидази «-»

Примітки. «+» – позитивні; «-» – негативні, ♀ – дівчинка; ♂ – хлопчик; ІgA – імуноглобулін А; АХР – ацетилхоліновий рецептор; ДГК65 – декарбоксилаза глутамінової кислоти-65; БДПК – біопсія дванадцятипалої кишки; МГ – міастенія ґравіс; МСТК – м'язово-специфічна тирозинкіназа; НП – не повідомляється; ОК – острівцеві клітини; тТГ – тканинна транслутаміназа; ЦД1 – ЦД 1-го типу.

у м'язах був 0,20 нмоль/л (норма $\leq 0,02$ нмоль/л), рівень модульовальних антитіл – 71% (норма – 0-20%). Комп'ютерна томографія не виявила тимомми. На момент звернення міастенія понад 1 рік була в стані ремісії на тлі застосування піридо-стигмину. В анамнезі не було повторних інфекцій, які потребували б госпіталізації. Розвиток дівчинки був нормальним. Етнічне походження батьків – Кабо-Верде. Випадків ЦД 1-го типу, міастенії або інших аутоімунних захворювань у сім'ї не було.

ТАБЛИЦЯ 2. Лабораторні показники при діагностиці ЦД 1-го типу

Показник	Результат	Діапазон норми
pH	7,36	7,32-7,42
Глюкоза сироватки, мг/дл	268	<200
Бікарбонат, мекв/л	17	22-32
β -гідроксибутират, ммоль/л	3,48	0,02-0,27
Гемоглобін A1c, %	14,9	4,3-5,6
Натрій, ммоль/л	133	133-143
Калій, ммоль/л	3,8	3,4-4,7
Кальцій, мг/дл	9,5	8,5-10,5
Фосфор, мг/дл	3,4	3,3-6,2
Осмолярність сироватки, мОсм/кг	291	290-300
Антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти, МО/мл	113,5	<5
Антитіла до транспортера цинку-8, МО/мл	>500	<15
Антитіла до острівцевого антигена-2, МО/мл	<5,4	<7,4
Антитіла до інсуліну, МО/мл	<0,4	<0,4
Тиреотропний гормон, мкМО/мл	1,67	0,35-5,5
Вільний T4, нг/дл	1,20	0,8-1,8
Антитіла до тиреоїдної пероксидази, МО/мл	<28	<28
Антитіла до тиреоглобуліну, МО/мл	<15	<15
Імуноглобулін A (IgA), мг/дл	298	21-282
Антитіла до тканинної трансглутаминази IgA, МО/мл	2,3	<14,9

Аналіз сечі

Глюкоза	3+	–
Кетони	2+	–

При обстеженні дитина бадьора, артеріальний тиск – 112/73 мм рт. ст., частота дихання – 24 на хвилину, температура тіла в нормі, маса тіла – 28,7 кг (8-й перцентиль за діаграмою зросту CDC), 4 місяці тому маса тіла становила 32,4 кг. Індекс маси тіла також знизився з 18,1 до 15,8 кг/м². Молочні залози й оволосіння на лобку відповідало І стадії за шкалою Таннера. Локалізованої болючості чи слабкості кінцівок не виявлено. Щитоподібна залоза не збільшена. Обстеження інших органів і систем у межах норми.

Початковим діагнозом був рабдоміоліз. Діагностичний пошук виявив гіперглікемію, глюкозурію та кетоз без ацидозу; пацієнтка заперечувала поліурію, полідипсію, поліфагію та ніктурію. Детальніше подальше обстеження підтвердило діагноз ЦД 1-го типу; скринінг на аутоімунну хворобу щитоподібної залози та целіакію виявився негативним (табл. 2).

Розпочато базально-боліусне підшкірне введення інсуліну. На тлі терапії пацієнтка почувалася добре, під час останнього обстеження рівень гемоглобіну A1c становив 7,8%; загальна доза інсуліну – 0,3 одиниці/кг/добу.

ОБГОВОРЕННЯ

Аутоімунні хвороби вражають 3-5% загальної популяції. Вважається, що їх виникнення зумовлене зовнішніми тригерами в генетично сприйнятливих осіб. Генетична сприйнятливість може проявлятися у формі генетичних варіантів головного комплексу гістосумісності (МНС), що кодує білки, відповідальні за презентацію антигена; генів, які беруть участь у вродженому й адаптивному імунітеті: нерцептор протеїну тирозинфосфатази типу 22 (PTPN22), домен ВТВ і гомолог CNC 2 (BACH2), ген аутоімунного регулятора (AIRE) та ген Forkhead Box P3 (FOXP3). Можливі також епігенетичні механізми: метилювання, ацетилювання, убиквітування та фосфорилування, кожен з яких спричиняє специфічні аутоімунні хвороби. Генетична сприйнятливість, імовірно, пояснює виникнення кількох аутоімунних захворювань в одній людині, а також підвищений ризик аутоімунних розладів у інших членів сім'ї.

Іншим чинником аутоімунних захворювань є порушена імунологічна толерантність. Дослідження на тваринах указує, що дисфункція регуляторних Т-клітин призводить до недостатності периферичної імунологічної толерантності та може відігравати певну роль у виникненні ЦД 1-го типу. Пацієнтка не мала рецидивів інфекцій в анамнезі; рівень імуноглобуліну А був нормальним.

У дівчинки спостерігалася очна міастенія з ізольованим ураженням очних м'язів, яка частіше виникає в препубертатному віці та становить 10-35% усіх випадків міастенії. Аутоімунні стани, що асоціюються з ЦД 1-го типу включають целіакію й аутоімунні хвороби щитоподібної залози. Натомість міастенія частіше пов'язана з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком і аутоімунними хворобами щитоподібної залози. Алелі лейкоцитарного антигена людини (HLA) та/або локуси гена, відмінного від HLA, підвищують ризик розвитку як ЦД 1-го типу, так і міастенії. Наприклад, у серії випадків, що включала 10 пацієнтів

із ЦД 1-го типу, автоімунною хворобою щитоподібної залози та міастенією, в усіх учасників виявлено підтип HLA DR9/DQ9. Автори вважають доцільним скринінг ЦД 1-го типу в пацієнтів з очним типом міастенії та підтипом HLA DR9/DQ9.

Скринінг на автоантитіла має як плюси, так і мінуси. Раннє виявлення дітей із передсимптомним ЦД 1-го типу дає змогу ознайомити опікунів із симптомами гіперглікемії, що може знизити ризик діабетичного кетоацидозу, позитивно впливає на глікемічний контроль, а отже, сприяє зменшенню гострих і хронічних ускладнень. Проте знання позитивного статусу автоантитіл може спричинити підвищену тривогу серед пацієнтів та осіб, які забезпечують догляд, зокрема через непередбачуваність початку хвороби та відсутність терапевтичних утручань для дітей віком до 8 років із діабетом I стадії (позитивні автоантитіла з еуглікемією). Для відтермінування ЦД 1-го типу в дітей віком від 8 років із діабетом II стадії (позитивні автоантитіла та дисглікемія) схвалено імуномодулятор теплізумаб.

У великих популяційних дослідженнях поліморфізм гена CTSL2, що кодує цистеїнову протеазу катепсину V, який бере участь у презентації антигена в кортикальних епітеліальних клітинах тимуса, був пов'язаний як із ЦД 1-го типу, так і з раннім (у віці до 40 років) початком міастенії. На жаль, типування HLA та визначення поліморфізму гена CTSL2 не були доступні для цієї пацієнтки.

У дітей поєднання міастенії та ЦД 1-го типу є рідкісним. Велике ретроспективне дослідження

за участю 260 пацієнтів віком від 3 до 23 років із діагнозом ЦД 1-го типу виявило міастенію лише в 1 хворого (0,4%) впродовж 14 років. В іншому дослідженні за участю 149 дітей із міастенією, діагностованою у віці до 17 років, за 17 років спостереження ЦД 1-го типу виник лише в 3 пацієнтів (2,01%). У літературі знайдено 5 повідомлень про випадки, які описують одночасну появу ЦД 1-го типу та міастенії в дітей віком до 18 років, – четверо пацієнтів з Європи та один з Азії (табл. 1). Автоімунним хворобам притаманна значна гетерогенність за расою та географічним регіоном. У всіх попередніх випадках, окрім одного з Японії, ЦД 1-го типу діагностовано до або одночасно з міастенією. У цієї пацієнтки, навпаки, спочатку діагностовано міастенію, а через 7 років – ЦД 1-го типу.

ВИСНОВКИ

Це рідкісний випадок поєднання серопозитивної міастенії та ЦД 1-го типу в дитини препубертатного віку зі Сполучених Штатів. Автоімунна хвороба в анамнезі підвищує ризик розвитку інших автоімунних захворювань. У пацієнтів із міастенією варто розглянути можливість скринінгу на ЦД 1-го типу та пропонувати лікування особам віком понад 8 років із ЦД 1-го типу II стадії для відтермінування явного діабету. Можливість ЦД 1-го типу також слід розглядати за наявності в пацієнтів із міастенією неспецифічних симптомів як-от утомля та втрата маси тіла.

Література

Sasidharan Pillai S., Millington K. Co-existence of type 1 diabetes mellitus and myasthenia gravis: a case report and review of the literature. *AACE Clin. Case Rep.* 2023 Dec 18; 10 (2): 52-54. doi: 10.1016/j.aace.2023.12.004.