

تعیین الگوی همراهی بیماری های خودایمنی در کودکان مبتلا به خودایمنی متعدد

مهناز جمعی^{۱،۲}، راضیه علی پور آفتابی^۱، محمدرضا علانی^۲، زهرا چاوش زاده^۴، مهدی موسویان^۵، شهاب نوریان^۶، فاطمه آقامهدی^۶، غلامرضا عزیزی^۷

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
^۲ مرکز تحقیقات بیماری های کلیه کودکان، پژوهشکده سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۳ دپارتمان غدد و متابولیسم کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۴ دپارتمان آلرژی و ایمونولوژی، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۵ دپارتمان گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

^۶ دپارتمان غدد و متابولیسم کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
^۷ مرکز تحقیقات بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۳۰

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری های خودایمن، اختلالات مزمنی هستند که در اثر نقص تولرانس ایمونولوژیک نسبت به آنتی ژن های خودی ایجاد می شوند. بیماری های خودایمن برخلاف تصور نادر نیستند و در جوامع گوناگون الگوهای مختلفی را نشان می دهند. در مطالعه حاضر، به بررسی شیوع بیماری های خودایمن در بیماران ایرانی مبتلا به بیماری های غدد و متابولیسم و همچنین الگوی هم زمانی انواع خودایمنی ها در این بیماران پرداختیم.

مواد و روش ها: بطور کلی تعداد ۴۵ کودک مبتلا به خودایمنی متعدد شناسایی شدند و اطلاعات دموگرافیک و بالینی آنها وارد پرسشنامه شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد و P value کمتر از ۰/۰۵ معیار معناداری در نظر گرفته شد.

یافته ها: جنسیت بیماران متشکل از ۱۵ (۳۳/۳٪) بیمار مذکر و ۳۰ (۶۶/۷٪) بیمار مونث بود. بیشتر بیماران قومیت فارس (۵۱/۲٪) و آذری (۳۹٪) داشتند و مابقی، بیماران کرد (۷/۳٪) و بلوچ (۲/۴٪) بودند. میانه (IQR) سن زمان مطالعه ۱۲ (۸-۱۴) سال بود. میانه (IQR) سن شروع اولین بیماری خودایمن در میان بیماران ۶ (۳-۹) سال بود. بیشتر بیماران (۵۸/۵٪) متولد از والدین غیرمنسوب بودند و سابقه خانوادگی بیماری خودایمن در ۲۳ (۵۴/۸٪) بیمار وجود داشت. ۳۸ بیمار (۸۴/۴٪) دارای دو خودایمنی بودند، ۵ (۱۱/۱٪) بیمار دارای سه بیماری خودایمن و ۱ (۲/۲٪) بیمار دارای چهار بیماری خودایمن با تشخیص قطعی بودند. شایع ترین بیماری های خودایمن در بین تمامی بیماران به ترتیب دیابت نوع یک در ۳۹ بیمار (۸۶/۷٪)، سللیاک در ۲۹ بیمار (۶۴/۴٪) و تیروئیدیت خودایمن در ۲۰ بیمار (۴۴/۴٪) بود. بیشترین هم پوشانی بین بیماری های خودایمن بین دیابت نوع یک و سللیاک در ۲۵ بیمار (۵۵/۶٪) و سپس بین دیابت نوع یک و تیروئیدیت خودایمن در ۱۵ بیمار (۳۳/۳٪) و بین سللیاک و تیروئیدیت خودایمن در ۷ بیمار (۱۵/۶٪) مشاهده شد.

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر شایع ترین بیماری خودایمن در بین تمامی بیماران، دیابت نوع یک در ۳۹ بیمار (۸۶/۷٪) بود و بیشترین هم پوشانی بین بیماری های خودایمن بین دیابت نوع یک و سللیاک در ۲۵ بیمار (۵۵/۶٪) مشاهده شد. این یافته می تواند به اهمیت فالوآپ بیماران مبتلا به دیابت نوع یک از نظر بیماری سللیاک دلالت کند که منجر به تشخیص سریعتر و جلوگیری از عوارض بلندمدت می شود.

کلمات کلیدی: خودایمنی متعدد، دیابت نوع یک، تیروئیدیت خودایمن، سللیاک

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج

۰۲۶۳۴۶۳۸۲۲

Email: azizi1357@gmail.com

مقدمه

بیماری های خودایمن، اختلالات مزمنی هستند که در اثر نقص تولرانس ایمونولوژیک نسبت به آنتی ژن های خودی ایجاد می شوند. بیماری های خودایمن برخلاف تصور نادر نیستند و شیوع حدود ۵٪ در جمعیت جهانی دارند. به نظر می رسد تعامل بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در بروز بیماری های خودایمن نقش داشته باشند^۱. در دهه اخیر، مطالعات زیادی به بررسی خودایمنی های متعدد به شکل پلی اتوایمنیتی (همراهی دو بیماری خودایمن یا بیشتر) و سندرم خودایمنی متعدد (همراهی سه بیماری خودایمن یا بیشتر) پرداخته اند و مکانیسم های زمینه ساز مشترکی را علت بروز خودایمنی های متعدد در یک فرد دانسته اند^۲. براساس گزارشات متعدد، شایع ترین بیماری های خودایمن همراه در بیماران مبتلا به اندوکرینوپاتی، دیابت نوع یک و تیروئیدیت خودایمن بوده است. با توجه به اینکه این ریسک نسبی همراهی، در بین فرزندان یک خانواده بیشتر بود این گونه گمانه زنی شد که مکانیسم های ژنتیکی مشترک می تواند زمینه ساز باشد. به عبارتی، واریانت های ژنتیکی متعددی معرفی شد که بین این دو بیماری غدد مشترک بود که از میان آنها می توان به آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8)، PTPN22 +1858C/T و CTLA-4 +49A/G اشاره نمود^۳. از آنجا که عدم تشخیص بموقع و اصلاح مناسب اختلالات خودایمن همراه در کودکان مبتلا به بیماری های غدد، می تواند تاثیرات منفی متعددی بدنبال داشته باشد، لذا غربالگری بیماران برای اختلالات خودایمن هم در موقع تشخیص اختلال اندوکراین اولیه و هم بصورت برنامه ریزی شده هر چند مدت یکبار در جریان پیگیری بیماران ضروری است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی شیوع بیماری های خودایمن در بیماران مبتلا به بیماری های غدد و متابولیسم و همچنین بررسی الگوی همزمانی انواع خودایمنی ها در این بیماران می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به بیش از یک نوع خودایمنی مراجعه کننده به بیمارستان آموزشی دانشگاه علوم پزشکی البرز (بیمارستان امام علی) که بیماری آنها بر اساس معیارهای کتاب Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases تشخیص داده شده

است^۴، پس از تشخیص توسط پزشکان فوق تخصص غدد و متابولیسم و انجام آزمایشات غربالگری وارد مطالعه شدند. تمامی بیماران شرکت کننده در مطالعه در جریان استفاده از اطلاعات بالینی آنها قرار گرفتند و پس از توضیحات کامل در ارتباط با نحوه شرکت آنها در پژوهش به آنها فرصت کافی جهت فکر کردن در مورد انتخاب این موضوع داده شد و سپس رضایت کتبی اخذ شد. جهت گردآوری اطلاعات بیماران پرسشنامه ای طراحی و تکمیل شد که شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، سن تشخیص بیماری، سن شروع هریک از بیماری های خودایمنی، دوره بیماری، خویشاوندی والدین، سابقه خود ایمنی در خانواده، سابقه مرگ به دلیل نامشخص در خانواده، ...) و اطلاعات بالینی (شامل انواع بیماری های خودایمنی مانند سیتوپنی های خودایمن، بیماری های التهابی روده، بیماری های روماتولوژیک، بیماری های خودایمن اندوکراین، بیماری های خود ایمن پوستی و همچنین انواع تظاهرات همراه، شامل انواع عفونت های جدی، بیماری های آسم و آلرژی، بیماری های لنفوپرولیفراتیو و بدخیمی و...) بود. در تهیه این پرسشنامه ها تلاش شد تا اطلاعات کامل مورد نیاز از بیماران (شامل استخراج از پرونده، مصاحبه) به گونه ای جمع آوری گردد تا در انجام مراحل تحقیق هیچ گونه کسری در اطلاعات مورد نیاز حاصل نگردد. پس از آماده شدن فایل داده آنالیزها برحسب ماهیت متغیر مورد مطالعه (کیفی یا کمی) انتخاب و انجام شد. آنالیز توصیفی برای داده ها با ارائه نمودار و جداول فراوانی، درصد و میانگین (برحسب نوع داده) ارائه شد. برای آنالیزهای تحلیلی و ارتباط سنجی متغیرهای کیفی با کیفی از آنالیز کای دو یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای آنالیز و ارتباط سنجی بین متغیرهای کمی با کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در صورت عدم برقراری پیش فرض های لازم برای آنالیزهای پارامتریک از آنالیزهای معادل ناپارامتریک استفاده شد. تمام آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۲۶ انجام گرفت.

یافته ها

۳.۱. یافته های دموگرافیک بیماران

بطور کلی تعداد چهل و پنج بیمار مبتلا به خودایمنی متعدد شناسایی شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. جنسیت بیماران متشکل

فراوانی بیماری های خودایمن در شکل ۲ به تصویر کشیده شده است.

بیشترین هم پوشانی بین بیماری های خودایمن بین دیابت نوع یک و سلیاک در ۲۵ بیمار (۵۵/۶٪) و سپس بین دیابت نوع یک و تیروئیدیت خودایمن در ۱۵ بیمار (۳۳/۳٪) و بین سلیاک و تیروئیدیت خودایمن در ۷ بیمار (۱۵/۶٪) مشاهده شد (شکل ۳).

از نظر ترتیب بروز بیماری خودایمن، در بیشتر بیماران (۸۴/۴٪) دیابت نوع یک اولین بیمار خودایمن بود که علامت دار شده و تشخیص داده شده بود و دومین بیماری خودایمن در اکثریت بیماران (۵۵/۶٪) سلیاک بود که بصورت تاخیری و با میانه زمانی ۱/۵ سال فاصله از بیماری خودایمن اول تظاهر پیدا کرده بود.

تظاهر اولیه در حدود نیمی از بیماران (۵۵/۷٪) بصورت کتواسیدوز دیابتی و در ۳۲/۶٪ بیماران دیابتی بدون کتواسیدوز دیابتی و با علائم پلی اوری و پلی دیپسی بود. در سایر بیماران تظاهرات اولیه بیماری شامل موارد خستگی (۴/۷٪) و تظاهرات پوستی نظیر پوسته ریزی و آلوپسی (۴/۷٪) بود. یک بیمار (۲/۳٪) نیز در وهله اول بدون علامت بود و طی بررسی های آزمایشگاهی روتین تشخیص داده شده بود (شکل ۴).

تعداد ۹ بیمار (۲۰/۵٪) سابقه عفونت سیستمیک یا منجر به بستری در بیمارستان داشتند که در میانه سنی ۶/۲ سال بروز پیدا کرده بود. بیشتر بیماران وزن گیری مناسبی داشتند و اختلال رشد تنها در ۳ بیمار (۷/۳٪) وجود داشت.

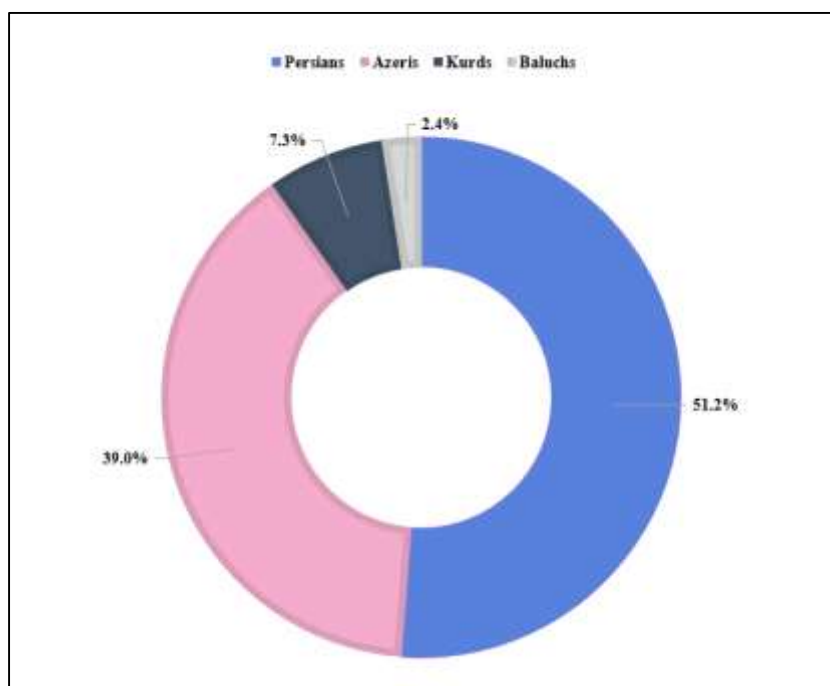
تظاهرات آتوپیک در ۱۵ بیمار (۳۴/۱٪) گزارش شد که در بیشتر موارد شامل حساسیت های فصلی و غذایی بود و در میانه سنی ۳ سال بروز پیدا کرده بود. لنفوپرولیفراسیون های خوش خیم شامل لنفادنوپاتی و اسپلنومگالی در سابقه پزشکی سه بیمار (۶/۷٪) و در میانه سنی ۵/۹ سال وجود داشت. هیچکدام از بیماران مبتلا به بدخیمی نبودند.

از ۱۵ (۳۳/۳٪) بیمار مذکر و ۳۰ (۶۶/۷٪) بیمار مونث بود. بیماران توزیع نژادی متفاوتی داشتند و بیشتر بیماران قومیت فارس (۵۱/۲٪) و آذری (۳۹٪) داشتند و مابقی بیماران کرد (۷/۳٪) و بلوچ (۲/۴٪) بودند (شکل ۱). تمامی بیماران ساکن کرج و حومه آن بودند. میانه (IQR) سن زمان مطالعه ۱۲ (۸-۱۴) سال بود. میانه (IQR) سن شروع اولین بیماری خودایمن در میان بیماران ۶ (۳-۹) سال بود که در میانه سنی ۶ (۴-۱۰) سال تشخیص داده شده بودند. میانه (IQR) سن شروع دومین و سومین بیماری خودایمن به ترتیب ۷/۵ (۵-۱۱/۲) سال و ۷/۷ (۳/۹-۱۳/۴) سال بود. میانه (IQR) زمان فالوآپ ۴ (۳-۶) سال بود و تمام بیماران در طول زمان مطالعه در قید حیات بودند. بیشتر بیماران (۵۸/۵٪) متولد از والدین غیرمنسوب بودند و سابقه خانوادگی بیماری خودایمن در ۲۳ (۵۴/۸٪) بیمار وجود داشت. سابقه مرگ زودرس دوران کودکی در خانواده دو بیمار وجود داشت و هیچ کدام از بیماران سابقه بیماری های نقص ایمنی در خانواده نداشتند.

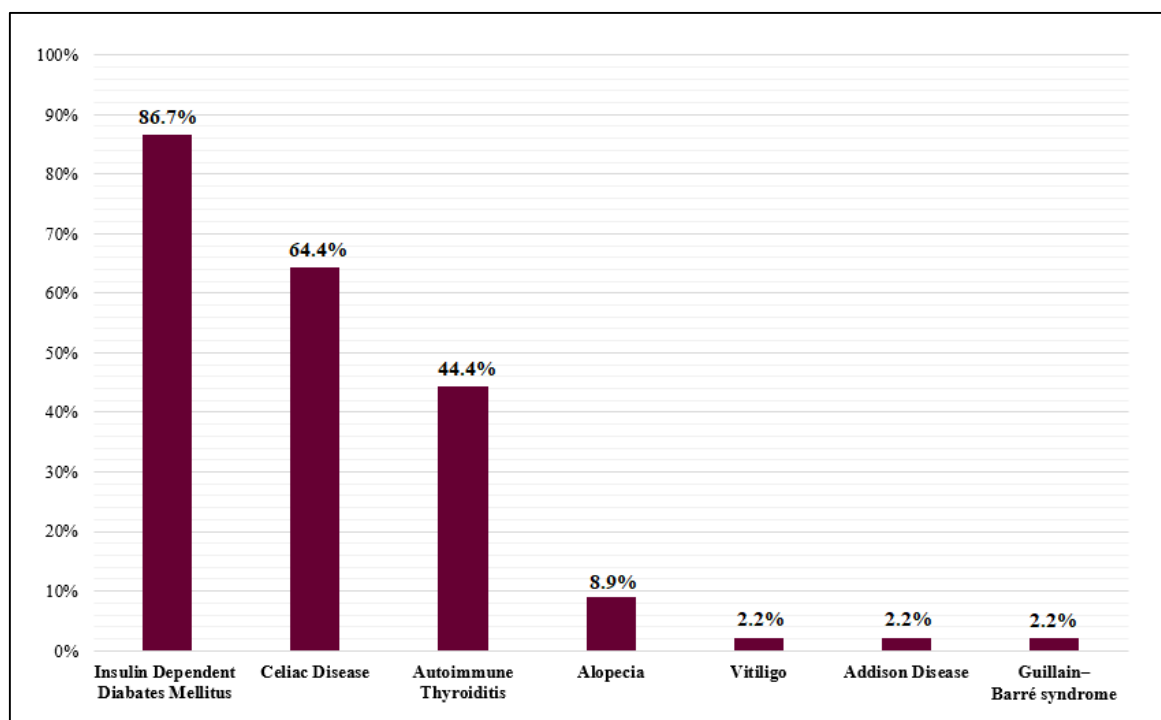
یافته های بالینی و طبقه بندی تشخیصی بیماران

تمام بیماران مورد مطالعه دارای دو یا چند بیماری خودایمن بودند. ۳۸ بیمار (۸۴/۴٪) دارای دو خودایمنی بودند، ۵ (۱۱/۱٪) بیمار دارای سه بیماری خودایمن و ۱ (۲/۲٪) بیمار دارای چهار بیماری خودایمن با تشخیص قطعی بودند. یکی از بیماران با دو بیماری خودایمن نیز مشکوک به بروز بیماری سوم خودایمن بود که تحت بررسی بود. در یک بیمار نیز چهار بیماری خودایمن مطرح بود که البته خودایمن بودن بیماری چهارم هنوز به اثبات نرسیده بود.

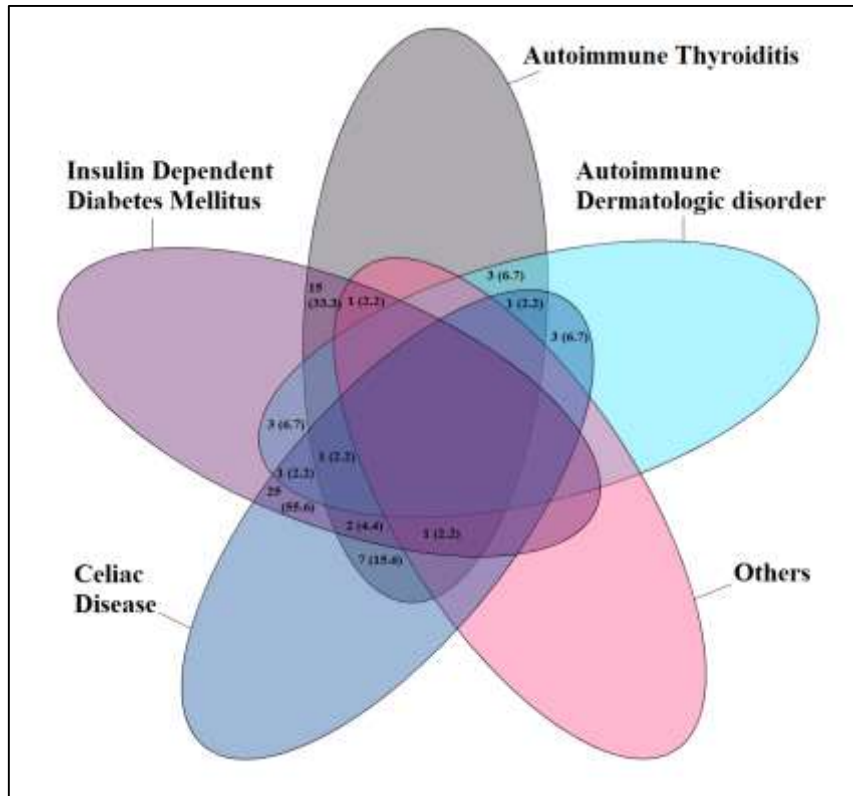
شایع ترین بیماری های خودایمن در بین تمامی بیماران به ترتیب دیابت نوع یک در ۳۹ بیمار (۸۶/۷٪)، سلیاک در ۲۹ بیمار (۶۴/۴٪) و تیروئیدیت خودایمن در ۲۰ بیمار (۴۴/۴٪) بود. سایر بیماری های خودایمن شامل آلوپسی در ۴ بیمار (۸/۹٪) و هم چنین ویتیلیگو، گیلن باره و آدیسون هر کدام در یک بیمار (۲/۲٪) مشاهده شد. میزان



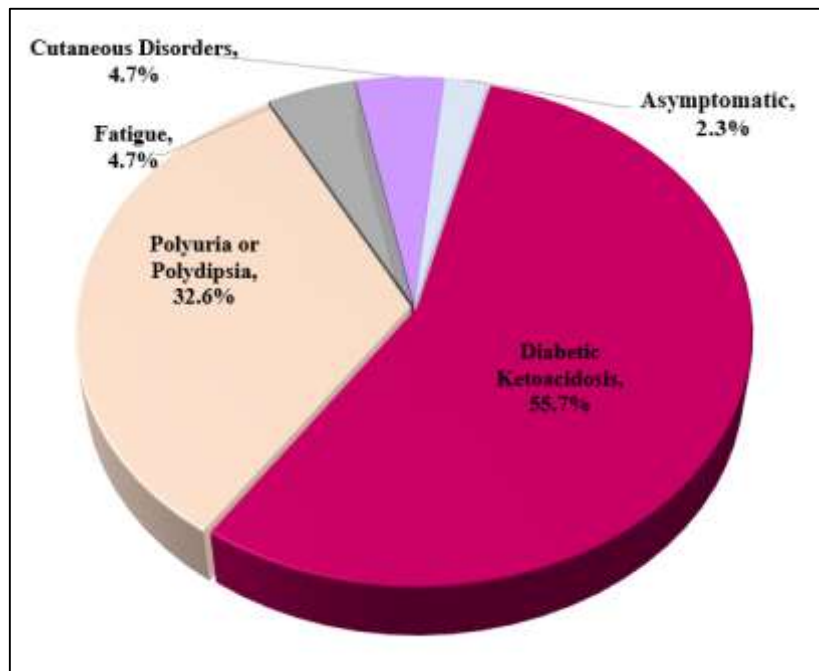
شکل ۱: توزیع نژادی جمعیت مورد مطالعه



شکل ۲: فراوانی انواع بیماری خودایمنی



شکل ۳: هم پوشانی بین خودایمنی‌ها در جمعیت مورد مطالعه



شکل ۴: نمودار تظاهرات اولیه بیماران

بحث

در این مطالعه به بررسی شیوع بیماری های خودایمنی در بیماران مبتلا به بیماری های غدد و متابولیسم و همچنین بررسی الگوی هم زمانی انواع خودایمنی ها در این بیماران پرداخته شد.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که شایع ترین بیماری های خودایمنی در بین تمامی بیماران به ترتیب دیابت نوع یک در ۳۹ بیمار (۸۶٪)، سلیاک در ۲۹ بیمار (۶۴٪) و تیروئیدیت خودایمنی در ۲۰ بیمار (۴۴٪) بود. مطالعه Dittmar بر روی ۳۶۰ نفر از بیمارانی که مبتلا به بیماری سندرم خودایمنی در چند غده اندوکراین بودند نشان داد شایع ترین بیماری اندوکرینوپاتی در این افراد دیابت نوع یک و بعد تیروئیدیت خودایمنی است.^۵ در مطالعه ای مقطعی که Adriana و همکاران انجام دادند در بین ۱۰۸۳ بیمار مبتلا به خودایمنی، بیشترین مورد گزارش شده تیروئیدیت خودایمنی بوده است.^۶ همچنین Minelli در مطالعه مروری خود بر روی بیماری سلیاک و تیروئید در سنین کودکی اشاره می کند که بیشترین بیماری خودایمنی تظاهر یافته در کودکان مبتلا به خودایمنی، تیروئیدیت خودایمنی است و شیوع سلیاک در این بیماران از سایرین بیشتر است^۷ که این یافته همسو با سایر مطالعات است.^۸

در این مطالعه، بیشترین هم پوشانی بین بیماری های خودایمنی بین دیابت نوع یک و سلیاک در ۲۵ بیمار (۵۵٪) و سپس بین دیابت نوع یک و تیروئیدیت خودایمنی در ۱۵ بیمار (۳۳٪) و بین سلیاک و تیروئیدیت خودایمنی در ۷ بیمار (۱۵٪) مشاهده شد. در مطالعه مقطعی که Sharma روی ۱۵۰ کودک هندی مبتلا به دیابت نوع یک انجام داد بیشترین همراهی با سلیاک و بعد تیروئیدیت اتوایمیون بود.^۹ در مطالعه ای بر روی کودکان ۰-۱۸ سال مبتلا به دیابت نوع یک بیشترین هم پوشانی با تیروئیدیت خودایمنی و بعد با سلیاک گزارش شد.^{۱۰} که همسو با سایر مطالعات است.^{۱۱-۱۳} طبق مطالعه مقطعی که Bao و همکاران بر روی بالغین انجام دادند بیشترین بیماری خودایمنی همراه با دیابت نوع یک ابتدا تیروئیدیت خودایمنی و بعد بیماری های روماتولوژیک است.^{۱۴} همچنین در مطالعه Minelli اشاره شده است که بیشترین همراهی بیماری های خودایمنی در بالغین مبتلا به تیروئیدیت خودایمنی، بیماری های روماتولوژیک است ولی در کودکان این همراهی به دیابت نوع یک و سلیاک تعلق دارد.^۱

مطالعاتی با اندازه گیری سطح آنتی بادی های موثر در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک، حدوداً ۳۸٪ از بیماران این آنتی بادی ها را داشته اند.^{۱۵-۱۶} Sari و همکارانش در مطالعه ای بر روی بیماری های خودایمنی همراه با دیابت نوع یک به این نتیجه رسید که شروع دیر هنگام دیابت نوع یک ریسک هایپوتیروئیدی را افزایش می دهد در حالی که شروع این بیماری در سنین جوانی با احتمال بیشتری با سلیاک همراه می شود.^{۱۸} مطالعاتی که Kahaly بر روی بیماری سلیاک انجام داده است نیز حاکی از ارتباط تنگاتنگ سلیاک با دیابت نوع یک و تیروئیدیت خودایمنی به واسطه نقص در ژن های مشترک است.^{۲۰،۱۹}

از نظر ترتیب بروز بیماری خودایمنی، در بیشتر بیماران (۸۴٪) دیابت نوع یک اولین بیمار خودایمنی بود که علامت دار شده و تشخیص داده شده بود و دومین بیماری خودایمنی در اکثریت بیماران (۵۵٪) سلیاک بود که بصورت تاخیری و با میانه زمانی ۱/۵ سال فاصله از بیماری خودایمنی اول تظاهر پیدا کرده بود. مطالعه Dittmar نیز همسو با این مطالعه است با این تفاوت که بیشترین همراهی با دیابت نوع یک، تیروئیدیت خودایمنی بوده است.^۹

تظاهر اولیه در حدود نیمی از بیماران (۵۵٪) بصورت کتواسیدوز دیابتی و در ۳۲٪ بیماران دیابتی بدون کتواسیدوز دیابتی و با علائم پلی اوری و پلی دیپسی بود که همسو با سایر مطالعات است.^{۲۰،۲۱} در سایر بیماران تظاهرات اولیه بیماری شامل موارد خستگی (۴٪) و تظاهرات پوستی نظیر پوسته ریزی و آلورپیسی (۴٪) بود. یک بیمار (۲۳٪) نیز در وهله اول بدون علامت بود و طی بررسی های آزمایشگاهی روتین تشخیص داده شده بود.

تعداد ۹ بیمار (۲۰٪) سابقه عفونت سیستمیک یا منجر به بستری در بیمارستان داشتند که در میانه سنی ۶/۲ سال بروز پیدا کرده بود. بیشتر بیماران وزن گیری مناسبی داشتند و اختلال رشد تنها در ۳ بیمار (۷٪) وجود داشت. تظاهرات آتوپیک در ۱۵ بیمار (۳۴٪) گزارش شد که در بیشتر موارد شامل حساسیت های فصلی و غذایی بود و در میانه سنی ۳ سال بروز پیدا کرده بود. لنفوپرولیفراسیون های خوش خیم شامل لنفادنوپاتی و اسپلنومگالی در سابقه پزشکی سه بیمار (۶۷٪) و در میانه سنی ۵/۹ سال وجود داشت. هیچکدام از بیماران مبتلا به بدخیمی نبودند. در گذشته خودایمنی و نقص ایمنی

خودایمنی‌ها به صورت تک یا چند ارگانی می‌توانند از اولین تظاهرات بیماری نقص سیستم ایمنی اولیه باشد.^{۲۹-۲۷}

در مطالعه حاضر شایع ترین بیماری های خودایمن در بین تمامی بیماران دیابت نوع یک در ۳۹ بیمار (۸۶٪) و بیشترین هم پوشانی بین بیماری های خودایمن بین دیابت نوع یک و سلیاک در ۲۵ بیمار (۵۵/۶٪) مشاهده شد. این یافته می‌تواند به اهمیت فالوآپ بیماران مبتلا به دیابت نوع یک از نظر بیماری سلیاک دلالت کند که منجر به تشخیص سریعتر و جلوگیری از عوارض بلندمدت می‌شود.

دو بیماری کاملاً مجزا به حساب می‌آیند ولی امروزه با افزایش آگاهی از عملکرد سیستم ایمنی و ژن های دخیل در آن به ارتباط پیچیده بین این دو بیماری اشاره می‌شود.^{۲۴، ۲۳} طبق مطالعات دکتر عزیزی و همکاران، افراد مبتلا به بیماری های نقص سیستم ایمنی در ریسک عوارض عفونی و غیرعفونی به خصوص بیماری های خودایمنی حتی به صورت خودایمنی متعدد هستند.^{۲۶، ۲۵} همچنین مقالاتی وجود دارد که ذکر می‌کند علاوه بر عفونت های راجعه، لنفوپرولیفراسیون، بدخیمی ها، آرژژی های شدید و به طور ویژه

References

1. Esfandiary S, Mohamadynejad P, Moghani Bashi MM. Association of STin2 VNTR Polymorphism in the SLC6A4 Gene with Increased Risk of MS Disease. *Alborz University Medical Journal* 2019;8(4):317-23.[In Persian]
2. Demirezer Bolat A, Akın FE, Tahtacı M, Tayfur Yürekli Ö, Köseoğlu H, Erten Ş, et al. Risk Factors for Polyautoimmunity among Patients with Celiac Disease: A Cross-Sectional Survey. *Digestion* 2015;92(4):185-91.
3. Anaya J-M, Corena R, Abad V. Chapter 18 Type 1 Diabetes Mellitus at the Crossroad of Polyautoimmunity. In: Walker SE, Jara LJ, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 9: Elsevier; 2008. p. 211-20.
4. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*: Humana Press; 2010.
5. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(7):2983-92.
6. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune diseases* 2012;2012:254319.
7. Minelli R, Gaiani F, Kayali S, Di Mario F, Fornaroli F, Leandro G, et al. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018;89(9-S):11-6.
8. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebwohl B, Green PH, Kämpfe O, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2016;26(7):880-90.
9. Sharma B, Nehara HR, Saran S, Bhavi VK, Singh AK, Mathur SK. Coexistence of Autoimmune Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus in Children: An Observation from Western Part of India. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2019;23(1):22-6.
10. Głowińska-Olszewska B, Szabłowski M, Panas P, Hołota Dek K, Jamiołkowska-Sztabkowska M, Milewska AJ, et al. Increasing Co-occurrence of Additional Autoimmune Disorders at Diabetes Type 1 Onset Among Children and Adolescents Diagnosed in Years 2010-2018-Single-Center Study. *Frontiers in endocrinology* 2020;11:476.
11. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clinical pediatric endocrinology : case reports and clinical investigations : official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology* 2014;23(4):99-105.
12. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Uppsala journal of medical sciences* 2009;114(4):214-20.
13. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2016;15(7):644-8.
14. Bao YK, Weide LG, Ganesan VC, Jakhar I, McGill JB, Sahil S, et al. High prevalence of comorbid autoimmune diseases in adults with type 1 diabetes from the HealthFacts database. *Journal of diabetes* 2019;11(4):273-9.
15. Ghawil M, Tonutti E, Abusrewil S, Visentini D, Hadeed I, Miotti V, et al. Autoimmune thyroid disease in Libyan

- children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *European journal of pediatrics* 2011;170(8):983-7.
16. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmunity reviews* 2015;14(9):781-97.
 17. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormone research* 2009;71(4):201-6.
 18. Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Every Fifth Individual With Type 1 Diabetes Suffers From an Additional Autoimmune Disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes care* 2020;43(5):1041-7.
 19. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients* 2018;10(7).
 20. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmunity reviews* 2018;17(12):1169-75.
 21. Ababulgu RZ, Tesfaye BT. Characteristics and Outcomes of Children with Type-I Diabetes Mellitus Hospitalized for Ketoacidosis. *Current diabetes reviews* 2020;16(7):779-86.
 22. Groff J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2018;50(3):209-22.
 23. Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow AS. [Primary immunodeficiency and autoimmunity]. *La Revue de medecine interne* 2017;38(6):383-92.
 24. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nature reviews Rheumatology* 2017;14(1):7-18.
 25. Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, Kiaee F, Yazdani R, Heydari A, et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert review of clinical immunology* 2017;13(11):1099-106.
 26. Azizi G, Yazdani R, Rae W, Abolhassani H, Rojas M, Aghamohammadi A, et al. Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. *Autoimmunity reviews* 2018;17(10):1028-39.
 27. Hoyt KJ, Chatila TA, Notarangelo LD, Hazen MM, Janssen E, Henderson LA. The immunologic features of patients with early-onset and polyautoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2020;211:108326.
 28. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Current opinion in pediatrics* 2019;31(6):851-62.
 29. Rae W, Ward D, Mattocks CJ, Gao Y, Pengelly RJ, Patel SV, et al. Autoimmunity/inflammation in a monogenic primary immunodeficiency cohort. *Clinical & translational immunology* 2017;6(9):e155.

Mahnaz Jamee^{1,2}, Raziye
Alipour Afjabi¹, Mohammad
Reza Alaei³,
Zahra Chavoshzadeh⁴, Mehdi
Moosavian⁵, Shahab Noorian⁶,
Fateme Aghamahdi⁶,
Gholamreza Azizi^{7*}

¹ Student Research Committee,
Alborz University of Medical
Sciences, Karaj, Iran

² Pediatric Nephrology Research
Center, Research Institute for
Children's Health, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Pediatric
Endocrinology and Metabolism,
Mofid Children's Hospital,
Shahid Beheshti University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Immunology and Allergy
Department, Mofid Children's
Hospital, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

⁵ Department of
Gastroenterology and
Hepatology, School of
Medicine, Alborz University of
Medical Sciences, Karaj, Iran

⁶ Department of Pediatric
Endocrinology and Metabolism,
School of Medicine, Alborz
University of Medical Sciences,
Karaj, Iran

⁷ Non-communicable Diseases
Research Center, Alborz
University of Medical Sciences,
Karaj, Iran

Determining the Pattern of Autoimmune Disorders in Children with Polyautoimmunity

Received: 22 Mar 2021 ; Accepted: 21 Nov 2021

Abstract

Background: Autoimmune diseases (ADs) are chronic conditions characterized by the loss of immunological tolerance to self-antigens. ADs are not rare and show variable patterns in different countries. In this study, we aim to investigate the prevalence of autoimmune disorders and pattern of polyautoimmunity among Iranian children with endocrinopathy.

Methods: Overall 45 patients with early-onset multiple autoimmune disorders were enrolled in the study and data was collected via a questionnaire. All statistical analyses were performed using SPSS software (v. 26.0, Chicago, IL). The statistical significance level was set at $P < 0/05$.

Results: Forty-five patients (15 [33/3%] male and 30 [66/7%] female) with early-onset polyautoimmunity were included in the study. The most prevalent ethnic groups were Persians (51/2%) and Azeris (39/0%). The median age at the time of evaluation and the onset of autoimmune symptoms were 12.0 and 6.0 years, respectively. Most patients (58/5%) were born to non-consanguineous parents. In 23 (54/8%) patients a positive family history of autoimmune disorder was reported. The autoimmune disorders mostly included insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in 39 (86/7%) patients, celiac disease in 29 (64/4%) patients, and autoimmune thyroiditis in 20 (44/4%) patients. The most frequent overlap in autoimmune disorders was present between IDDM and celiac (n=25, 55/6%) and then IDDM and autoimmune thyroiditis (n=15, 33/3%).

Conclusion: In the current study, the most common autoimmune disorder was IDDM, which was mostly in overlap with celiac disease. This finding further highlights the importance of precise follow up of IDDM patients for celiac disease which can lead to earlier diagnosis and positively impact the evolution of complications.

Keywords: Polyautoimmunity, IDDM, Autoimmune thyroiditis, Celiac disease

*Corresponding Author:

Non-communicable Diseases
Research Center, Vice
Chancellor for Research, Alborz
University of Medical Sciences,
Karaj, Iran

Tel: 09123665512
E-mail: azizi@abzums.ac.ir