



MyDNA Match



КЛИЕНТ №

98968c

ДАТА НА ТЕСТА

8 декември 2022

МЕТОД НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Масивно паралелно  
новогенерационно ДНК секвениране (NGS)

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ГЕНЕТИЧНИ ТЕРМИНИ</b>	<b>5</b>
<b>ВАРИАНТИ НА HLA СА СВЪРЗАНИ С ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО АВТОИМУННИТЕ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ</b>	<b>6</b>
<b>АВТОИМУННИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА</b>	
<b>I. ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО</b>	<b>8</b>
<b>II. БАЗЕДОВА БОЛЕСТ ИЛИ БОЛЕСТ НА ГРЕЙВС</b>	<b>11</b>
<b>III. ДИАБЕТ ТИП 1</b>	<b>15</b>
<b>IV. АВТОИМУННА БОЛЕСТ НА АДИСОН</b>	<b>18</b>
<b>V. ВРОДЕНА НАДБЪБРЕЧНА ХИПЕРПЛАЗИЯ</b>	<b>23</b>
<b>ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>27</b>

## Здравейте,

Пред вас е Тестът за имунния отговор на организма към аутоимунни ендокринни заболявания, които се асоциират с човешкия левкоцитен антиген (HLA). Те включват следните заболявания – Диабет тип 1 (T1D), Аутоимунните заболявания на щитовидната жлеза (AITD) – Базедова болест или болест на Грейвс (GD) и Тиреоидит на Хашимото (HT), Аутоимунна болест на Адисон (AAD) и Вродена надбъбречна хиперплазия (CAH).

В продължение на няколко десетилетия се признава основната генетична асоциация на аутоимунни ендокринни заболявания с полиморфизми в областта на човешкия левкоцитен антиген (HLA). HLA е генетичен регион върху хромозома 6, който кодира голям брой гени за имунен отговор и в повечето случаи рискът от заболяване се свързва с полиморфизми в главния комплекс за хистосъвместимост (MHC) клас II гени DR и DQ. MHC клас II генните продукти, заедно с антигенните пептиди, са част от лигандния комплекс за CD4+ T-клетъчни рецептори и тази асоциацията подчертава значението на T-клетките при тези заболявания. Предстои да се определи как тези рискови полиморфизми водят до повишена чувствителност към аутоимунитет.

Най-важната функция на HLA молекулата е в индуцирането и регулирането на имунните отговори. T-клетките разпознават чужд антиген в комбинация с HLA молекули. При имунен отговор чуждият антиген се „обработва“ и представя на повърхността на клетката (напр. макрофаг). HLA молекулата притежава район, наречен антиген (или пептид)-свързваща цепка, в която попадат антигените. T-клетките взаимодействат с чуждия антиген/HLA комплекс и се активират.

Този тест ще ви даде отговор на въпроси, свързани с вашата генетична предразположеност и съществуващите рискове, отнасящи се до аутоимунни ендокринни заболявания.

Резултатите, които ще получите, са част от вашия генетичен паспорт, използвайте ги за вашето здраве и дълъг живот.

## ГЕНЕТИЧНИ ТЕРМИНИ

**Ген** – участък от дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) с определена нуклеотидна последователност, която носи информация за изграждането на една или повече полипептидни вериги (протеин, белтък). Генът е най-малката функционална единица за наследственост.

**Генотип** – съвкупност от наследствените заложи на даден индивид, записани в неговата ДНК. Според това доколко детайлно описваме ДНК на даден организъм се изменя и нашето описание на генотипа. Обикновено, когато говорим за генотип, имаме предвид алелите (вариантите) на определен ген или малка група гени на индивида.

**Алел** – всяка една от формите на различните състояния на един ген, определящи различни фенотипни белези. Алелите се наричат също алтернативни функционални състояния на гените.

**Полиморфизъм (полиморфен вариант)** – един от два или повече варианти на определена последователност на ДНК, всеки от които се среща с честота над 1% в популацията. Най-често срещаният тип полиморфизъм е замяната на един нуклеотид с друг в определена позиция на ДНК. Полиморфизмите също могат да бъдат много по-големи по размер и да включват дълги участъци от ДНК.

**Мутация** – всяка грешка в последователността на ДНК, която: води до промяна на нормалния алел във вариант с патогенен ефект; среща се с много ниска честота в популацията (<1%); води до нарушена функция на кодирания протеин и развитие на заболяване.

**Имунитет** – способността на многоклетъчните организми да се противопоставят на вредните микроорганизми, вируси и други патогени да навлизат в техните клетки, като същевременно имат адекватна поносимост за избягване на алергия и аутоимунни заболявания.

**Хуморален имунитет** – реализира се чрез антителата. Те са специални белтъчни молекули, образувани от активирани В-лимфоцити, които могат да свързват антигените. Така образуваният комплекс антиген-антитяло по правило е безвреден и бързо се извежда от организма.

**Клетъчен имунитет** – реализира се от фагоцитиращите клетки на имунната система (макрофаги и микрофаги), Т-клетки „убийци“ и естествени клетки убийци (NK – клетки).

**HLA** – група протеини по повърхността на клетките, кодирани от основния комплекс за тъканна съвместимост при човека (Major Histocompatibility Complex – MHC), отговорни за регулирането на имунната система. Те представят чуждите антигени на специализирани Т-клетки, с което се стартира имунният отговор.

**Антиген** – всяко вещество (имуноген или хаптен), което се възприема от организма като чуждо и предизвиква имунен отговор самостоятелно или след образуване на комплекс с по-голяма молекула (като протеин) и специфично се разпознава от антитела или Т-клетки на имунния отговор.

**Хаплотип** – група алели в даден организъм, които се унаследяват заедно от един родител. Хаплотип може да се отнася до комбинация от алели или до група единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), открити в същата хромозома.

**Фенотип** – съвкупност от проявените характеристики или черти на даден организъм, кодирани от неговия генотип. Включва морфологията или физическата изява и структура на организма, неговите процеси на развитие, неговите биохимични и физиологични свойства, поведението му и резултата от поведението му.

## ВАРИАНТИ НА HLA СА СВЪРЗАНИ С ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО АВТОИМУННИТЕ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Системата или комплексът на човешкия левкоцитен антиген (HLA) е генен комплекс, кодиращ главния хистосъвместим комплекс (MHC) при хората. Тези протеини на клетъчната повърхност са отговорни за регулирането на имунната система при хората. Антиген-представящите молекули, кодирани от гените на MHC клас I и клас II, представляват гликопротеини от клетъчната повърхност, които се свързват съответно с вътреклетъчните и с извънклетъчните пептиди. HLA гените са силно полиморфни, което означава, че имат много различни алели. Това им позволява да „моделират“ адаптивната имунна система. Различните класове имат различни функции. HLA, съответстващи на MHC клас I (HLA-A\*, -B\*, -C\*), свързват пептиди от вътрешността на клетката, които да бъдат представени на клетъчната повърхност и да бъдат разпознати от T-клетъчните рецептори. Например ако клетката е заразена от вирус, HLA системата извежда фрагменти от вируса на повърхността на клетката, така че тази клетка да бъде унищожена от имунната система. HLA, съответстващи на MHC клас II (DP, DM, DO, DQ, DR, -DRB1\* и

-DQB1\*), представят антигените, намиращи се извън клетката, до T-лимфоцитите. Тези специфични антигени стимулират размножаването на T-хелперните клетки (наричани също CD4 положителни T-клетки), които от своя страна стимулират продуциращите антитела B-клетки да произведат антитела към този специфичен антиген.

Ролята на молекулите на HLA е да представят пептиди от инвазивни организми, а както споменахме по-горе, гените на MHC са най-полиморфните в човешкия геном (общо HLA алелите са 35 821; HLA алелите от клас I – 25 228 и HLA алелите от клас II – 10 592 от декември 2022). Най-важната функция на HLA молекулата е в индуцирането и регулирането на имунните отговори. T-клетките разпознават чужд антиген в комбинация с HLA молекули. При имунен отговор чуждият антиген се „обработва“ и представя на повърхността на клетката (напр. макрофаг). HLA молекулата съдържа район, наречен антиген (или пептид)-свързваща цепка, в която попадат антигените. T-клетките взаимодействат с чуждия антиген/HLA комплекс и се активират.

## АВТОИМУННИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

**Автоимунните заболявания на щитовидната жлеза (AITD)** са най-често срещаните органоспецифични ендокринни заболявания. Щитовидната жлеза е част от ендокринната система, която произвежда хормони, координиращи много от функциите на тялото.

Автоимунните заболявания на щитовидната жлеза обхващат редица състояния, които имат общи клетъчни и хуморални имунни отговори, които са аномално насочени срещу щитовидната жлеза. Класически AITD включват Болест на Хашимото или тиреоидит на Хашимото (HT) и Базедовата болест или болестта на Грейвс (GD), като и двете заболявания включват инфилтрация на щитовидната жлеза от Т и В клетки, реактивни към тиреоидни антигени, което води до производството на тиреоидни автоантитела, с последващи клинични прояви (хипертиреоидизъм при GD и хи-

потиреоидизъм при HT).

Тиреоидит на Хашимото и Базедовата болест са основните причини за хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм, съответно. Хипотиреоидизъм е състояние на понижена функция (хипофункция) на щитовидната жлеза и се наблюдава при Тиреоидит на Хашимото. Хипертиреоидизъм е състояние на повишена функция на щитовидната жлеза и се наблюдава при Базедова болест.

Автоимунните заболявания на щитовидната жлеза споделят общ характер в техния основен клетъчен и хуморален имунен отговор, който е насочен към щитовидната жлеза и води до инфилтрирането ѝ от Т и В лимфоцити, активни към щитовидните антигени и до получаване на автоантитела на щитовидната жлеза, което води до клиничните прояви на хипертиреоидизъм при GD и хипотиреоидизъм при HT.

## I. ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО

**Болестта на Хашимото или Тиреоидит на Хашимото (НТ)** е състояние, при което имунната система атакува щитовидната жлеза. Това е аутоимунно заболяване при което щитовидната жлеза постепенно се унищожава.

Възпалението от болестта на Хашимото, известно още като хроничен лимфоцитен тиреоидит, често води до

слабо функционираща щитовидна жлеза (хипотиреоидизъм). Болестта на Хашимото е най-честата причина за хипотиреоидизъм. Това е състояние на понижена функция (хипофункция) на щитовидната жлеза. Засяга предимно жени на средна възраст, но може да се появи и при мъже и жени на всяка възраст и дори при деца.

### СИМПТОМИ

В началото признаците и симптомите на Болестта на Хашимото са едва забележими, може да се образува леко подуване в предната част на гърлото (гуша). Заболяването обикновено прогресира бавно с годините и причинява хронично увреждане на щитовидната жлеза.

**Признаците и симптомите на хипотиреоидизъм включват:**

- Умора и слабост;

- Повишена чувствителност към студ;
- Необяснимо наддаване на тегло;
- Слабост и болки в мускулите и ставите;
  - Косопад;
  - Прекомерно или продължително менструално кървене;
  - Депресия;
  - Пропуски в паметта;
  - Запек;
  - Сърбеж и суха кожа.



## РИСКОВИ ФАКТОРИ

Следните фактори могат да допринесат за риска от развитие на Болестта на Хашимото:

- **Фамилна история.** Съществува по-висок риск от болестта, ако в семейството ви има други аутоимунни заболявания или разстройства във функцията на щитовидната жлеза;
- **Пол.** Жените са много по-склонни да развият болестта;
- **Възраст.** Болестта може да се прояви

на всяка възраст, но по-често се проявява на средна възраст;

- **Други аутоимунни заболявания.** Наличието на друго аутоимунно заболяване – като ревматоиден артрит, диабет тип 1 или лупус – увеличава риска от развитие на Болестта на Хашимото;
- **Излагане на радиация.** Хората, изложени на прекомерни нива на радиация са по-податливи на болестта.

## УСЛОЖНЕНИЯ

Оставена без лечение, недостатъчно активната щитовидна жлеза (хипотиреоидизъм), причинена от Болестта на Хашимото, може да доведе до редица здравословни проблеми, като:

- **Гуша.** Постоянното стимулиране на щитовидната жлеза да освобождава повече хормони може да доведе до уголемяване на жлезата, състояние, известно като гуша. Хипотиреоидизмът е една от най-честите причини за гуша;
- **Проблеми със сърцето.** Болестта може също да бъде свързана с повишен риск от сърдечни заболявания, най-вече поради високите нива на липопротеини с ниска плътност (LDL) – „лошият“ холестерол – които се проявяват при не-

достатъчно активна щитовидна жлеза (хипотиреоидизъм). Ако не се лекува, хипотиреоидизмът може да доведе до уголемено сърце и евентуално до сърдечна недостатъчност;

- **Проблеми с психичното здраве.** Депресията може да се прояви в началото на болестта и с течение на времето може да се задълбочи. Наблюдава се намалено сексуално желание при мъжете и жените;
- **Вродени дефекти.** Смята се, че има връзка между хипотиреоидната бременност и вродените дефекти при кърмачета. При планиране на бременост трябва да се проверят нивата на щитовидната жлеза.

## ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО

Установено е, че HLA гените играят основна роля в предразположението към аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза. Фамилната поява на аутоимунните заболявания на щитовидната

жлеза е докладвана от учени в продължение на много години. HLA гените от клас II играят основна роля в чувствителността към Болестта на Хашимото.

### Вашият резултат

ПОВИШЕН РИСК

НОРМАЛЕН РИСК

ЕСТЕСТВЕНА ЗАЩИТА

Вие сте носител на алел, който има естествена защита срещу развитие на тиреоидит на Хашимото. Вашият риск е незначителен.

## II. БАЗЕДОВА БОЛЕСТ ИЛИ БОЛЕСТ НА ГРЕЙВС

**Базедова болест или болест на Грейвс (GD)** е нарушение на имунната система, което води до свръхпроизводство на тиреоидни хормони (хипертиреозидизъм). Хипертиреозидизъм е състояние на повишена функция на щитовидната жлеза. Въпреки че редица нарушения могат да доведат до хипертиреозидизъм, Базедовата болест е най-често срещаната причина.

Тиреоидните хормони засягат много системи на тялото, така че признаците и симптомите на болестта могат да бъдат широкообхватни. Въпреки че, Базедовата болест може да засегне всеки, тя е по-често срещана сред жените и при хората на възраст под 40 години.

### ПРИЧИНИ

Базедовата болест се причинява вследствие нарушения в имунната система. Причината за това не е известна. Имунната система произвежда антитела, предназначени за определен вирус, бактерия или друго чуждо вещество/тяло. При Базедовата болест, по причини, които не са добре известни имунната система произвежда антитела насочени към щитовидната жлеза.

Функцията на щитовидната жлеза се регулира от хормон, освободен от малка жлеза в основата на мозъка (хипофизната жлеза). Антитялото, свързано с Базедовата болест – тиреотропин рецепторно антитяло (TRAb) – действа като регулаторен хипофизен хормон. Това означава, че TRAb заменя нормална-

та регулация на щитовидната жлеза, причинявайки свръхпроизводство на тиреоидни хормони (хипертиреозидизъм).

### Причина за офталмопатията на Грейвс

Офталмопатията на Грейвс е резултат от натрупването на определени въглехидрати в мускулите и тъканите зад очите, причината за които също не е известна. Изглежда, че едно и също антитяло, което може да причини дисфункция на щитовидната жлеза, има отношение и към тъканите, заобикалящи очите. Офталмопатията на Грейвс често се появява едновременно с хипертиреозидизма или няколко месеца по-късно.

## СИМПТОМИ

### Признаците и симптомите на хипертиреозидизъм включват:

- Тревожност и раздразнителност;
- Топлинна чувствителност и изпотяване;
- Необяснима загуба на тегло;
- Увеличаване на щитовидната жлеза (гуша);
- Промяна в менструалния цикъл;

- Бърз или неравномерен пулс;
- Нарушение на съня;
- Умора;
- Изпъкнали очи (Офталмопатия на Грейвс);
- Зачервяване и удебеляване на кожата (Дермопатия на Грейвс).

## Офталмопатия на Грейвс

### Около 30% от хората с Базедова болест проявяват някои признаци и симптоми на офталмопатия на Грейвс. Признаците и симптомите включват:

- Изпъкнали очи;
- Песъчинки в очите;

- Зачервени или възпалени очи;
- Натиск или болка в очите;
- Подпухнали или прибрани клепачи;
- Чувствителност към светлина;
- Двойно виждане.

## Дермопатия на Грейвс

Необичайна проява на болестта на Грейвс, наречена дермопатия на Грейвс, е зачервяването и удебеляването на кожата, най-често в областта на краката.

## РИСКОВИ ФАКТОРИ

Следните фактори могат да допринесат за риска от развитие на Базедова болест:

- **Фамилна история.** Съществува по-висок риск от болестта, ако в семейството ви има други аутоимунни заболявания или разстройства във функцията на щитовидната жлеза;
- **Пол.** Жените са много по-склонни да развият болестта;
- **Възраст.** Болестта обикновено се развива при хора преди 40-годишна възраст;

- **Други аутоимунни нарушения.** Хората с други нарушения на имунната система, като диабет тип 1 или ревматоиден артрит, имат повишен риск от развитие на болестта;

- **Емоционален или физически стрес.** Стресови събития или болест могат да подействат като причина за появата на Базедовата болест при хора, които имат вроден генетичен риск;

- **Бременност.** Бременност или скорошно раждане могат да увеличат риска от болестта, особено при жените, които имат вроден генетичен риск;

## УСЛОЖНЕНИЯ

Оставена без лечение, хиперактивната щитовидна жлеза (хипертиреозидизъм), причинена от Базедовата болест, може да доведе до редица здравословни проблеми, като:

- **Сърдечни нарушения.** Ако не се лекува, Базедовата болест може да доведе до нарушения на сърдечния ритъм, промени в структурата и функцията на сърдечните мускули и неспособността на сърцето да изпомпва достатъчно кръв (сърдечна недостатъчност);

- **Проблеми с бременността.** Възможните усложнения от Базедовата болест по време на бременност включват – спонтанен аборт, преждевременно раждане, дисфункция на щитовидната жлеза

на плода, проблеми с растежа на плода и сърдечна недостатъчност на майката;

- **Крепки кости.** Нелекуваният хипертиреозидизъм може да доведе до слаби, чупливи кости (остеопороза). Силата на костите зависи отчасти от количеството калций и други минерали, които те съдържат. Повишените нива на хормона на щитовидната жлеза пречи на способността на тялото да усвои калций в костите;

- **Щитовидна буря.** Рядко, но животозастрашаващо усложнение на GD е щитовидната буря, известна също като ускорен хипертиреозидизъм или тиреотоксична криза. Необходима е незабавна спешна помощ.

## ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО БАЗЕДОВА БОЛЕСТ ИЛИ БОЛЕСТ НА ГРЕЙВС

Установено е, че HLA гените играят основна роля в предразположението към аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза. Фамилната поява на аутоимунните заболявания на щитовидната

жлеза е докладвана от учени в продължение на много години. HLA гените от клас I и II играят основна роля в чувствителността към Базедовата болест.

### Вашият резултат

ПОВИШЕН РИСК

НОРМАЛЕН РИСК

ЕСТЕСТВЕНА ЗАЩИТА

Вие сте носител на алел, който има естествена защита срещу развитие на Базедова болест или болест на Грейвс. Вашият риск е незначителен.

## III. ДИАБЕТ ТИП 1

**Диабет тип 1 (T1D)**, известен още като юношески диабет или инсулинозависим диабет, е аутоимунно заболяване, което възниква, когато панкреасът спре да произвежда инсулин – хормонът, който контролира нивата на кръвна захар. Човешкият организъм разгражда въглехидратите, които приемаме до кръвна захар, като я използва за енергия. Инсулинът е хормон, от който тялото се нуждае, за да получи глюкоза чрез кръвния поток в клетките. Диабет тип 1 се отключва, когато бета-клетките

на панкреаса, които произвеждат инсулин, погрешно биват унищожавани от имунната система.

Различни фактори, включително генетични и някои вируси допринасят за диабет тип 1. Заболяването обикновено се появява през детството или юношеството, но може да се отключи и при възрастни. Лечението на диабет тип 1 се фокусира главно върху регулиране нивото на кръвната захар с инсулин, диета и начин на живот, за да се предотвратят усложнения.

### СИМПТОМИ

**Симптомите при диабет тип 1 могат да се появяват внезапно, а понякога и след вирусно заболяване и включват:**

- Мъчителна жажда;
- Сухота в устата;
- Непрестанен глад;
- Неволно отслабване;
- Често уриниране;
- Умора и слабост;
- Нощно напикаване при деца;
- Замъглено зрение;
- Раздразнителност и други промени в настроението.

Някои индивиди с T1D преминават през период на отслабване на симптомите, докато панкреасът все още отделя малко инсулин. Важно е да се знае, че липсата на симптоми не означава, че диабетът е изчезнал. Панкреасът в крайна сметка ще спре да отделя инсулин и ако не се лекува, симптомите ще се възвърнат.

## РИСКОВИ ФАКТОРИ

Точната причина за развитието на диабет тип 1 не е известна, но съществуват някои рискови фактори, които се свързват с заболяването:

- **Генетика.** Наличието на определени генетични варианти предопределя повишения риск от развитие на диабет тип 1;
- **Вирусни инфекции.** Тежка вирусна инфекция, може да изиграе роля за отключването на диабет тип 1;

- **Географско разположение.** Честотата на диабет тип 1 има тенденция да се увеличава с отдалечаването от екватора;

- **Възраст.** Въпреки че диабет тип 1 може да се появи на всяка възраст, той най-често се появява при деца между 4 и 7, 10 и 14 години.



## ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ДИАБЕТ ТИП 1

T1D е едно от най-широко изследваните сложни генетични нарушения и е научно доказано, че HLA комплексът представлява голяма част от фамилната обремененост с T1D. Основните генетични детерминанти на диабет тип 1 са полиморфизмите в HLA алелите от клас II, когирани DQ и DR локусите.

### Вашият резултат

ПОВИШЕН РИСК

НОРМАЛЕН РИСК

ЕСТЕСТВЕНА ЗАЩИТА

Вие сте носител на алел, който има естествена защита срещу развитие на диабет тип 1. Вашият риск е незначителен.

## IV. АВТОИМУННА БОЛЕСТ НА АДИСОН

**Автоимунна болест на Адисон (Autoimmune Addison's disease, AAD)**, известна още като надбъбречна недостатъчност, е рядко заболяване, което се характеризира с невъзможност на организма да произвежда достатъчно от надбъбречните хормони – кортизол и алдостерол.

В миналото най-честата причина за развитие на болестта е била тубер-

кулозата (70 – 90% от случаите), в настоящия момент най-честата причина за надбъбречната недостатъчност е идиопатичната атрофия, дължаща се на автоимунна деструкция на жлезите.

Болестта на Адисон се среща във всички възрастови групи и при двата пола и може да бъде животозастрашаваща. Лечението включва приемане на хормони, които заместват липсващите.

### ПРИЧИНИ

Болестта на Адисон се причинява от увреждане на надбъбречните жлези, което води до синтеза на недостатъчно количество от хормона кортизол и често също до недостатъчно количество от хормона алдостерон. Надбъбречните жлези са част от ендокринната система. Те произвеждат хормони,

които дават инструкции на почти всеки орган и тъкан в тялото. Състоят се от две части. Вътрешността (медулата) произвежда хормони, подобни на адреналин. Външният слой (кората) произвежда група хормони, наречени кортикостероиди.

### Първична надбъбречна недостатъчност

Когато кората е увредена и не произвежда достатъчно адренокортикални хормони, това състояние се нарича първична надбъбречна недостатъчност. По неизвестни причини имунната система разглежда надбъбречната кора като чужда, и съответно атакува.

### Други причини за недостатъчност на надбъбречните жлези включват:

- Туберкулоза;
- Други инфекции на надбъбречните жлези;
- Кървене в надбъбречните жлези – адисонова криза без никакви предишни симптоми.

### Вторична надбъбречна недостатъчност

Хипофизната жлеза произвежда хормон, наречен адренокортикотропен хормон (АКТХ). Той от своя страна стимулира надбъбречната кора да произвежда хормони. Доброкачествените тумори на хипофизата, възпалението и предшестващата хипофизна хирургия са чести причини да не се произвежда достатъчно хормон от хипофизата.

Прекалено малкото количество адренокортикотропен хормон води до малко количество глюкокортикоиди и андрогени, които обикновено се произвеждат от надбъбречните жлези, дори когато надбъбречните жлези не са повредени. Това състояние се нарича вторична надбъбречна недостатъчност.

## СИМПТОМИ

Симптомите на болестта на Адисон се появяват бавно, често в продължение на няколко месеца

**Признаците и симптомите могат да включват:**

- Изключителна умора;
- Загуба на телло и намален апетит;
- Потъмняване на кожата (хиперпигментация);
- Ниско кръвно налягане, дори припадъци;

- Жажда за сол;
- Ниска кръвна захар (хипогликемия);
- Гагене, диария или повръщане (стомашно-чревни симптоми);
- Болка в корема;
- Болки в мускулите или ставите;
- Раздразнителност;
- Депресия или други поведенчески симптоми;
- Косонаг по тялото.

### Остра надбъбречна недостатъчност (адисонова криза)

Понякога признаците и симптомите на болестта на Адисон могат да се появят внезапно. **Острата надбъбречна недостатъчност (адисонова криза) може да доведе до животозастрашаващ шок. Потърсете спешна медицинска помощ, ако получите следните признаци и симптоми:**

- Тежка слабост;
- Объркване;
- Болка в кръста или краката;
- Тежка коремна болка, повръщане и диария, водещи до дехидратация;
- Състояние на делириум.

**При адисонова криза са налице също:**

- Ниско кръвно налягане;
- Високо съдържание на калий (хиперкалиемия);
- ниско съдържание на натрий (хипонатриемия).

Повечето симптоми на вторична надбъбречна недостатъчност са подобни на тези на първична надбъбречна недостатъчност. Изключение прави само отсъствието на хиперпигментация, тежка дехидратация или ниско кръвно налягане. При вторична надбъбречна недостатъчност се наблюдава ниска кръвна захар.

## УСЛОЖНЕНИЯ

**Адисонова криза**

При нелекувана болест на Адисон, може да се развие адисонова криза в резултат на физически стрес, нараняване, инфекция или заболяване. Обикновено надбъбречните жлези произвеждат два до три пъти обичайното количество кортизол в отговор на физически стрес.

Адисоновата криза е животозастрашаваща, води до ниско кръвно налягане,

ниски нива на кръвна захар и високи нива на калий в кръвта. Необходима е незабавна медицинска помощ.

Повече от половината пациенти с болестта на Адисон имат съпътстващ неадренален органи-специфичен аутоимунитет, най-често със съпътстващ аутоимунитет на щитовидната жлеза и/или диабет тип 1 – синдром, известен като аутоимунен полиендокринен синдром тип II.

## ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО БОЛЕСТА НА АДИСОН

Най-добре проучените генетични варианти на Болестта на Адисон са предимно алели от HLA клас II. Те допринасят за неправилния имунен отговор, водещ до развитие на болестта, въпреки че механизмът е неизвестен.

### Вашият резултат

ПОВИШЕН РИСК

**НОРМАЛЕН РИСК**

ЕСТЕСТВЕНА ЗАЩИТА

При вас не е открита асоциация с болестта на Адисон. Вашият риск е нормален.

## V. ВРОДЕНА НАДБЪБРЕЧНА ХИПЕРПАЗИЯ

**Вродена надбъбречна хиперплазия (CAH) се отнася до група генетични нарушения, които засягат надбъбречните жлези. Те произвеждат важни стероидни хормони, като:**

- Кортизол, регулира реакцията на организма към болести и стрес, повишава нивото на кръвната захар;
- Минералокортикоиди, като алдостерон, регулират нивата на натрий и калий;
- Андрогени, като тестостерон, мъжки полови хормони.

При вродена надбъбречна хиперплазия, генетичен дефект води до ензимна нефункционалност в синтеза на стероидните хормони.

Независимо, че болестта няма лечение, с подходящи медикаменти пациентите могат да водят нормален живот.

**Известни са два основни типа вродена надбъбречна хиперплазия:**

- Класическа вродена надбъбречна хиперплазия, по-рядка форма и обикновено се открива в ранна детска възраст;
- Некласическа вродена надбъбречна хиперплазия, по-често срещаната форма с по-леко протичане. Може да стане очевидна в детството или в ранна възраст, но се установява по-често при възрастни.

### ПРИЧИНИ

Вродената надбъбречна хиперплазия е резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза. Характеризира се с дефицит на хормона кортизол, с или без дефицит на хормона алдостерон и с излишък на андрогени.

При деца със заболяването, двамата родители или страдат от болестта,

или са носители на генетичната мутация причиняваща това състояние. Това е известният автозомно-рецесивен модел на унаследяване, при който две копия на дефектен ген (по едно от всеки родител) са необходими, за да предизвикат състоянието.

## СИМПТОМИ

Признаците и симптомите на вродената надбъбречна хиперплазия варират в зависимост от това кой ген е увреден и нивото на ензимен дефицит.

### При класическа вродена надбъбречна хиперплазия

Бebetата от женски пол с класическа вродена надбъбречна хиперплазия, може да проявят състояние, известно като двусмислени гениталии, при което клиторът е увеличен или гениталиите приличат повече на тези на момче. Bebetата от мъжки пол с класическа вродена надбъбречна хиперплазия имат нормални външни полови белези. Bebetата и от двата пола могат да бъдат сериозно засегнати от липсата на кортизол, алдостерон или и от двете. Това състояние е известно като надбъбречна криза и може да бъде животозастрашаващо.

При тази форма на класическа вродена надбъбречна хиперплазия, тялото не произвежда достатъчно количество

кортизол. Това води до проблеми с поддържането на нормално кръвно налягане, нормални нива на кръвната захар и чувствителност към стрес. Излишъкът от мъжки полови хормони може да доведе до нисък ръст и ранен пубертет както за момчета, така и за момичета.

### Признаците и симптомите на класическа вродена надбъбречна хиперплазия при деца и възрастни включват:

- Поява на окосмяване по гениталиите от много ранна възраст;
- Бърз растеж през детството, но като краен резултат по-ниска от средната прогнозна крайна височина.



## При неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия

Симптомите на неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия често не се забелязват при новородени. Не се идентифицира при рутинен скрининг на кръв при кърмачета и обикновено става очевидно в късна детска възраст или ранна зряла възраст. Кортизолът може да е единственият дефицитен хормон.

**Жени с неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия имат нормални генитални органи при раждане, но по-късно се появяват следите симптоми:**

- Нередовни или отсъстващи менструации;

- Мъжки характеристики като окосмяване по лицето, прекомерно окосмяване по тялото и по-плътен дълбок глас;

- Тежко акне.

**При двата пола признаците на неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия включват:**

- Поява на окосмяване по гениталите от много ранна възраст;
- Бърз растеж през детството, но като краен резултат по-ниска от средната прогнозна крайна височина.

## РИСКОВИ ФАКТОРИ

**Факторите, които увеличават риска от вродена надбъбречна хиперплазия, включват:**

- Биологични родител/родители с болестта или две копия на дефектен ген (по

едно от всеки биологичен родител) необходими, за да предизвикат състоянието;

- Някои етнически групи, като евреите Ешкенази, испанци, славяни, италианци, итало-американци и други.

## УСЛОЖНЕНИЯ

Мъжете и жените с класическа или неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия, могат да имат проблеми с фертилността.

## ВАШАТА ГЕНЕТИЧНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ И СЪЩЕСТВУВАЩИ РИСКОВЕ ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ВРОДЕНАТА НАДБЪБРЕЧНА ХИПЕРПАЗИЯ

Най-честата причина за вродена надбъбречна хиперплазия е дефицита на 21-хидроксилазата обхващаща приблизително 90 – 95% от всички случаи. Генът за 21-хидроксилазата се намира върху 6-тата хромозома в локуса 6p21.3 в рам-

ките на главния комплекс за тъканна съвместимост. Установена е връзка между вродената надбъбречна хиперплазия, дължаща се на дефицит на 21-хидроксилаза и алели от HLA клас I и клас II.

### Вашият резултат

ПОВИШЕН РИСК

**НОРМАЛЕН РИСК**

ЕСТЕСТВЕНА ЗАЩИТА

При вас не е открита асоциация с вродена надбъбречна хиперплазия. Вашият риск е нормален.

## ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobson, D.L., et al., Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997. 84(3): p. 223-43.
2. Jacobson, E.M. and Y. Tomer, The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 2007. 17(10): p. 949-61.
3. Aly, T.A., et al., Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(38): p. 14074-9.
4. Pugliese A, Boulware D, Yu L, Babu S, Steck AK, Becker D, Rodriguez H, DiMeglio L, Evans-Molina C, Harrison LC, Schatz D, Palmer JP, Greenbaum C, Eisenbarth GS, Sosenko JM; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. HLA-DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 Haplotype Protects Autoantibody-Positive Relatives From Type 1 Diabetes Throughout the Stages of Disease Progression. *Diabetes*. 2016 Apr;65(4):1109-19.
5. Singal, D.P. and M.A. Blajchman, Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1973. 22(6): p. 429-32.
6. Nguyen, C., et al., Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*, 2013. 62(6): p. 2135-40.
7. Sanjeevi, C.B., et al., Polymorphic amino acid variations in HLA-DQ are associated with systematic physical property changes and occurrence of IDDM. Members of the Swedish Childhood Diabetes Study. *Diabetes*, 1995. 44(1): p. 125-31.
8. **HoBo** – Mikosch, P., et al., Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status—an overview. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2021.
9. Price, P., et al., Can MHC class II genes mediate resistance to type 1 diabetes? *Immunol Cell Biol*, 2001. 79(6): p. 602-6.
10. Gough, S.C. and M.J. Simmonds, The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics*, 2007. 8(7): p. 453-65.
11. Lie, B.A., et al., The predisposition to type 1 diabetes linked to the human leukocyte antigen complex includes at least one non-class II gene. *Am J Hum Genet*, 1999. 64(3): p. 793-800.
12. Johansson, S., et al., Evidence of at least two type 1 diabetes susceptibility genes in the HLA complex distinct from HLA-DQB1, -DQA1 and -DRB1. *Genes Immun*, 2003. 4(1): p. 46-53.
13. Boulard, O., et al., An interval tightly linked to but distinct from the H2 complex controls both overt diabetes (Idd16) and chronic experimental autoimmune thyroiditis (Ceat1) in nonobese diabetic mice. *Diabetes*, 2002. 51(7): p. 2141-7.
14. Valdes, A.M., H.A. Erlich, and J.A. Noble, Human leukocyte antigen class I B and C loci contribute to Type 1 Diabetes (T1D) susceptibility and age at T1D onset. *Hum Immunol*, 2005. 66(3): p. 301-13.
15. Pociot, F. and E. Lernmark, Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*, 2016. 387(10035): p. 2331-2339.
16. Mansoori Derakhshan, S., et al., The Association between Human Leukocyte Antigen Class II DR3-DQ2 Haplotype and Type 1 Diabetes in Children of the East Azerbaijan State of Iran. *Iran Red Crescent Med J*, 2015. 17(9): p. e28380.
17. Erlich, H., et al., HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*, 2008. 57(4): p. 1084-92.
18. Mosaad, Y.M., et al., HLA-DQB1\* alleles and genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 2012. 3(8): p. 149-55.
19. Mikk, M.L., et al., The HLA-B\*39 allele increases type 1 diabetes risk conferred by HLA-DRB1\*04:04-DQB1\*03:02 and HLA-DRB1\*08-DQB1\*04 class II haplotypes. *Hum Immunol*, 2014. 75(1): p. 65-70.
20. Hall, R. and J.B. Stanbury, Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol*, 1967. 2(Suppl): p. Suppl:719-25.
21. Park, M.H., et al., Association of HLA-DR and -DQ genes with Graves disease in Koreans. *Hum Immunol*, 2005. 66(6): p. 741-7.
22. **HoBo** – Zawadzka-Starczewska, K., et al., Actual Associations between HLA Haplotype and Graves' Disease Development. *J Clin Med*, 2022. 11(9).
23. **HoBo** – Liao, W.L., et al., Analysis of HLA Variants and Graves' Disease and Its Comorbidities Using a High Resolution Imputation System to Examine Electronic Medical Health Records. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. 13: p. 842673.
24. Santamaria, P., et al., HLA-DQB1-associated susceptibility that distinguishes Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in type I diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(4): p. 878-83.
25. Petrone, A., et al., Association of DRB1\*04-DQB1\*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. *Thyroid*, 2001. 11(2): p. 171-5.
26. Association of the HLA-DRB1\*0301 and HLA-DQA1\*0501 Alleles with Graves' Disease in a Population Representing the Gene Contribution from Several Ethnic Backgrounds. *Thyroid*, 2001. 11(1): p. 31-35.
27. Tandon, N., L. Zhang, and A.P. Weetman, HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991. 34(5): p. 383-6.
28. Zeitlin, A.A., et al., Analysis of HLA class II genes in Hashimoto's thyroiditis reveals differences compared to Graves' disease. *Genes Immun*, 2008. 9(4): p. 358-63.
29. Maclaren, N.K. and W.J. Riley, Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 62(3): p. 455-9.

30. Skinningsrud, B., et al., Multiple Loci in the HLA Complex Are Associated with Addison's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(10): p. E1703-E1708.

31. Baker, P.R., et al., Dominant Suppression of Addison's Disease Associated with HLA-B15. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(7): p. 2154-2162.

32. Baker, P.R., et al., Dominant suppression of Addison's disease associated with HLA-B15. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 2154-62.

33. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov; 64:101-12.

34. **HoBo** – Mikosch, P., Aistleitner, A., Oehrlein, M. et al. Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status—an overview. *Wien Med Wochenschr* (2021).

35. Jayakrishnan, R., et al., Revisiting the association of HLA alleles and haplotypes with CYP21A2 mutations in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Gene*, 2019. 687: p. 30-34.

36. Robinson, J., et al., The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res*, 2015. 43(Database issue): p. D423-31.

37. **HoBo** – Eriksson, D., Ruyrvik, E.C., Aranda-Guillón, M. et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. *Nat Commun* 12, 959 (2021).

38. **HoBo** – Hellesen A, Aslaksen S, Breivik L, Ruyrvik EC, Bruslerud LJ, Edvardsen K, Brokstad KA, Wolff ASB, Husebye ES, Bratland E. 21-Hydroxylase-Specific CD8+ T Cells in Autoimmune Addison's Disease Are Restricted by HLA-A2 and HLA-C7 Molecules. *Front Immunol*. 2021 Oct 14;12:742848.

39. Grubic Z, Maskalan M, Stingl Jankovic K, Zvecic S, Dumic Kubat K, Krnic N, Zunec R, Ille J, Kusec V, Dumic M. Association of HLA alleles and haplotypes with CYP21A2 gene p. V282L mutation in the Croatian population. *HLA*. 2016 Nov;88(5):239-244.

40. **HoBo** – Thomas NJ, Dennis JM, Sharp SA, Kaur A, Misra S, Walkey HC, Johnston DG, Oliver NS, Hagopian WA, Weedon MN, Patel KA, Oram RA. DR15-DQ6 remains dominantly protective against type 1 diabetes throughout the first five decades of life. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2258-2265. doi: 10.1007/s00125-021-05513-4. Epub 2021 Jul 16. Erratum in: *Diabetologia*. 2022 Jan;65(1):258. PMID: 34272580; PMCID: PMC8423681.

41. **HoBo** – Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649.

42. **HoBo** – Therese Weider, Sarah J. Richardson, Noel G. Morgan, Trond H. Paulsen, Knut Dahl-Jørgensen, and Sara Salehi Hammerstad: Upregulation of HLA Class I and Antiviral Tissue Responses in Hashimoto's Thyroiditis. Published Online: 11 Mar 2020 *Thyroid* VOL. 30, NO. 3 | Immunology, Autoimmunity, and Graves' Ophthalmopathy



**MyDNA**Match

[www.mydnamatch.eu](http://www.mydnamatch.eu)