



Autoimunski poliglandularni sindrom tipa 2 udružen sa mijastenijom gravis

Autoimmune polyglandular syndrome, type 2 associated with myasthenia gravis

Radoslav Pejin*, Edita Stokić*, Mile Novković†, Sofija Banić-Horvat‡,
Milan Cvijanović‡

*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, †Klinika za neurologiju,
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija; ‡Zdravstveni centar Vrbas, Vrbas, Srbija

Apstrakt

Uvod. Udružena pojava autoimunske nadbubrežne insuficijencije sa autoimunskom bolešću štitaste žlezde i/ili prisustvom autoimuskog dijabetes melitusa tipa 1 definiše autoimunski poliglandularni sindrom tipa 2, kome se veoma retko pridružuje i mijastenija. **Prikaz bolesnika.** Prikazana je bolesnica sa autoimunskim poliglandularnim sindromom tipa 2 udruženog sa mijastenijom gravis. Kod bolesnice, stare 49 god., sa znacima mišićne slabosti prethodno je dijagnostikovana primarna nadbubrežna insuficijencija uz očuvanu morfologiju nadbubrega i niske vrednosti serumskog kortizola i aldosterona. Primarni hipotireoidizam potvrđen je niskim vrednostima slobodnog tiroksina 4 – *free thyroxine 4* (FT₄) i povišenom vrednosti tireostimulirajućeg hormona (TSH), a imunska geneza dokazana je nalazom antitela na tireoidnu peroksidazu i TSH receptore. Mijastenija gravis utvrđena je prisustvom povišenog titra antitela na acetilholinske receptore, uz tipičnu kliničku sliku i dijagnostičke testove. Imunska priroda nadbubrežne insuficijencije nije se mogla potvrditi iz tehničkih razloga nivoom antitela na 21-hidroksilazu nadbubrega. Indirektan dokaz predstavljao je normalan morfološki nalaz nadbubrega, odsustvo drugih oboljenja koja mogu da dovedu do insuficijencije nadbubrega, kao i niske serumske vrednosti i kortizola i aldosterona. Po uvođenju adekvatne supstitucije hormonskim preparatima i antiholinergične terapije, uz kortikosteroidnu terapiju mijastenije gravis, kod bolesnice je došlo do poboljšanja opšteg stanja i nestanka mišićne slabosti. **Zaključak.** Prikaz bolesnice ukazuje na potrebu za pažljivim ispitivanjem bolesnika sa autoimunskim oboljenjem, zbog mogućnosti njegove udruženosti sa drugim autoimunskim oboljenjima.

Ključne reči:

poliendokrinopatije, autoimunske; miastenija gravis; komorbiditet; dijagnoza, diferencijalna; lečenje lekovima.

Abstract

Introduction. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is defined as adrenal insufficiency associated with autoimmune primary hypothyroidism and/or with autoimmune type 1 diabetes mellitus, but very rare with myasthenia gravis. **Case report.** We presented a case of an autoimmune polyglandular syndrome, type 2 associated with myasthenia gravis. A 49-year-old female with symptoms of muscle weakness and low serum levels of cortisol and aldosterone was already diagnosed with primary adrenal insufficiency. Primary hypothyroidism was identified with low values of free thyroxine 4 (FT₄) and raised values of thyroidstimulating hormone (TSH). The immune system as a cause of hypothyroidism was confirmed by the presence of thyroid antibodies to peroxidase and TSH receptors. Myasthenia gravis was diagnosed on the basis of a typical clinical feature, positive diagnostic tests and an increased titre of antibodies against the acetylcholine receptors. It was not possible to confirm the immune nature of adrenal insufficiency by the presence of antibodies to 21-hydroxylase. The normal morphological finding of the adrenal glands was an indirect confirmation of the condition as well as the absence of other diseases that might have led to adrenal insufficiency and low levels of both serum cortisol and aldosterone. Hormone replacement therapy, anticholinergic therapy and corticosteroid therapy for myasthenia gravis improved the patient's general state of health and muscle weakness. **Conclusion.** This case report indicates a need to examine each patient with an autoimmune disease carefully as this condition may be associated with another autoimmune diseases.

Key words:

polyendocrinopathies, autoimmune; myasthenia gravis; comorbidity; diagnosis, differential; drug therapy.

Uvod

Udružena pojava autoimunske nadbubrežne insuficijencije sa autoimunskom bolešću štitaste žlezde i/ili prisutvom autoimuskog dijabetes melitusa tipa 1 definiše autoimunski poliglandularni sindrom tipa 2 (APS 2). Ovaj tip poliglandularnog sindroma češće se javlja od ostalih autoimunskih poliglandularnih sindroma, a smatra se da je prevalencija 1,4–2,0 na 100 000¹. Može se javiti u bilo kom životnom dobu i pojedini endokrini organi mogu biti zahvaćeni autoimunskim procesom bilo kojim redom. Bolest se najčešće javlja kod osoba od 30 do 40 godina, sa tri puta većom učestalošću kod žena². Kod oko polovine slučajeva prva manifestacija sindroma je adrenalna insuficijencija. Procenjuje se da oko 50% obolelih od nadbubrežne insuficijencije tokom života razvija još neku pridruženu autoimunsku bolest. Poznata je povezanost HLA haplotipova DR3 i B8 kao važnih faktora rizika od razvoja APS 2. U ostale bolesti koje se mogu javiti udruženo sa APS 2 spadaju hipergonadotropni hipogonadizam, autoimunski hipofizitis, hronični atrofični gastritis, hronični hepatitis, reumatoidni artritis, trombocitopenijska purpura, vitiligo i neurološke bolesti poput mijastenije gravis. Mijastenija gravis se javlja kod manje od 1% obolelih od APS 2 i do sada je opisano u literaturi svega nekoliko slučajeva.

Prikaz bolesnika

Bolesnica, stara 49 godina, premeštena je iz Zdravstvenog centra (ZC) u Vrbasu, gde je lečena u junu 2006. godine sa dijagnozom akutne nadbubrežne insuficijencije postavljenom na osnovu slabosti, malaksalosti, upornog povraćanja i proliva, te prisutnog elektrolitskog disbalansa. Nivo serumskog kortizola iznosio je 36,9 nmol/L (normalno 138–690 nmol/L), vrednosti serumskog aldosterona 2 ng/dL (normalno 1–16), dok su vrednosti serumskog kalijuma (K) iznosile 6,8 mmol/L, serumskog natrijuma (Na) 133 mmol/L, uprkos prolivima i povraćanju koji su trajali dva meseca pred prijem u Zdravstveni centar u Vrbasu, pri čemu je prethodno ambulantno isključena infektivna priroda proliva negativnim nalazom koprokultura. Vrednosti uree pri prijemu iznosile su 8,9 mmol/L (normalno do 8,2 mmol/L). Tokom hospitalizacije u Vrbasu bolesnica je lečena preparatima kortikosteroida u dozi 3×80 mg *iv* metilprednizolona na dan, infuzionim rastvorima, blokatorima protonске pumpe i antibioticima. Bolesnica je premeštena u Kliniku za endokrinologiju Kliničkog centra (KC) Vojvodine zbog nepotpunog oporavka od primenjene terapije, kao i razvoja paranoidnih ideja i negativističkog stava prema lečenju. Dan pre premeštaja bolesnice nastupila je psihomotorna uznemirenost i odbijala je dalje lečenje zbog straha od lekara. Heteroanamnestički, saznali smo da je pre nekoliko meseci bolesnica prestala da uzima hranu.

Objektivno, na prijemu, bolesnica je bila afebrilna, eu-pnoična, tahikardična, u stanju stupora, otežane verbalne komunikacije, nepokretna, braneći se pri pokušaju podizanja kapaka zbog pregleda zenica. Arterijski pritisak bio je 100/60, puls oko 80 u minuti, nalaz u abdomenu uredan.

Zbog stanja bolesnice konsultovan je konzilijarni neurolog koji je indikovao komputerizovanu tomografiju (KT) endokranijuma, a na načinjenom KT snimku osim mikrois-hemijskih promena nisu registrovane druge patološke promene. Neurološki nalaz bio je: kranijalni nervi bez ispada, vrat bez meningealnog podražaja, motornotivni refleksi simetrični, *knee power output* (KPO) je obostrano u plantarnoj fleksiji, znak Babinskog negativan. Cerebelarni i ekstrapiramidni znaci nisu bili ispoljeni, ali je saradnja bila insuficijentna (bolesnica tada nije kontrolisala sfinktere). Nalaz KT pregleda mozga nije odgovarao kliničkoj slici.

Neurolog je savetovao kontrolu psihijatra, a neurološku kontrolu po potrebi. Konzilijarni psihijatar konstatovao je stanje stupora zbog zaklopljenih očiju, otežane komunikativnosti (bolesnici je maternji jezik mađarski) i negativističkog stava i savetovao je dalje praćenje bolesnice bez farmakoterapije.

Laboratorijski nalazi bili su sledeći: hemoglobin 95 g/L, glukoza u krvi našte i 2 sata nakon jela 4,1 i 5,5 mmol/L; alanin aminotrasferaza (ALT) 106 J/L, K⁺ 4,04 mmol/L, Na⁺ 148 mmol/L, hloridi 113 mmol/L, ukupni proteini 55 g/L; ukupni holesterol 4,21 mmol/L. Ostali laboratorijski nalazi bili su uredni.

Pregled abdomena primenom KT otkrio je prisustvo umerene hipotrofije desnog bubrega. U projekciji nadbubrega nisu bile videne ekspanzivne, niti infiltrativne lezije.

Tokom hospitalizacije kod bolesnice je dijagnostikovano i primarno hipotireoidizam na koji je posumnjano zbog opšte slabosti i psihičkog stanja bolesnice. Sumnja je potvrđena i laboratorijskim nalazom tireoidnih hormona u krvi: slobodni tiroksin 4 – *free thyroxine* 4 (FT4) 8,5 pmol/L (normalno 10,5–23,1 pmol/L), tirostimulišući hormon (TSH) preko 100 mIU/L, nivoi antitiroid-specifičnih peroksidnih antitela (anti TPO At) nisu rađeni iz tehničkih razloga, a načinjeni su tokom druge hospitalizacije. Bolesnica je lečena parenteralnim preparatima kortikosteroida (metilprednizolon 120 mg dnevno, uz postepeno smanjivanje doze), antibioticima uz infuzije glukoze 5% i 0,9% natrijum-hlorida. Već posle nekoliko dana terapije bolesnica se osećala znatno bolje, a započeta je i postepena supstitucija preparatima l-tiroksina, nakon adekvatne glikokortikoidne supstitucije.

Nivoi serumskog kortizola već na početku hospitalizacije bili su 1190 pmol/L (terapija kortikostereoidima u ZC Vrbas).

Nalaz testa sa vodom koji je načinjen pre završetka hospitalizacije u KC Vojvodine bio je uredan.

Opuštena je nakon 14 dana bolničkog lečenja u poboljšanom opštem stanju, pokretna, komunikativna, normotenzivna sa predlogom za dalju peroralnu terapiju: tablete hidrokortizona od 20 mg ½ ujutro, levotiroksin natrijuma 75 µg 1 × 1 na dan, gvožđe (II) sulfata od 105 mg, 2 × 1, folne kiseline od 5 mg 2 × 1, famotidina 20 mg, 1 uveče, klonazepam 2 mg ¼ + 0 + ½ na dan.

Tokom jula 2007. godine bolesnica je imala epizodu prolazne oduzetosti ekstremiteta uz prisutan otežan govor i hod. Načinjena je magnetna rezonanca (MRI) endokranijuma ambulantno, a nalaz je bio uredan. Bolesnica je tokom 2007.

godine bila na gorenavedenoj supstituiconoj terapiji preparatima hidrokortizona i l-tiroksina.

U januaru 2008. bolesnica je rehospitalizovana u teškom opštem stanju sa znacima opšte slabosti, osećajem nemoci, ptozom kapaka, otežanim gutanjem, te nemogućnošću hoda i slabije komunikativnosti dva meseca pred prijem. Na prijemu je bila afebrilna, eupnoična, normokardična. Na plućima i srcu nalaz je bio uredan. Arterijski pritisak bio je 130/80 mmHg, puls oko 80 u minuti. Abdomen je bio urednog nalaza.

Laboratorijskim ispitivanjima načinjenim pri prijemu utvrdene su normalne vrednosti serumskog kortizola u krvi – 502 nmol/L, vrednosti FT4 u granici normale – 14,2 pmol/L, dok su vrednosti TSH bile povišene (22,3 mIU/L).

Težina stanja bolesnice nije se mogla objasniti prisutnim supkliničkim hipotireoidizmom, te su izvršena i dopunska opšta i imunološka ispitivanja. Konsultovan je konzilijarni neurolog koji je ustanovio da je bolesnica svesna, urednog govora, sa prisutnom ptozom kapaka obostrano (pri pregledu bulbomotorike postojala neadkvatna saradnja, te istu nije bilo moguće ispitati), zenice su bile jednake, meningealni znaci negativni, vrat slobodan, prisutni znaci flakcidne tripareze bili su izraženije u distalnim segmentima ekstremiteta. Slabost na donjim ekstremitetima bila je izraženog stepena te bolesnica nije mogla da hoda.

U laboratorijskim nalazima antitela IgM i IgG na *Borrelia burgdorferi* bila su negativna. Anticitooplazmatska antitela i ANCA – antinuklearni faktor i antinuklearna antitela, kao i antimitohondrijalna, antiparijetalna, antiglatkomišićna, antisrčana i antikardiolipinska antitela bila su negativna. Vrednosti AC – IgG 2 U/mL, AC – IgM 8 U/mL, C3 1,73 g/L, C4 0,44 g/L, CPK 24 U/L, Hgb 134 g/L, urea 5,1 mmol/L, kreatinin 112 µmol/L, *acidum uricum* 370 µmol/L, folna kiselina 38,8 nmol/L, elektroliti (mmol/L): K⁺ 4,2, Na⁺ 144, Cl⁻ 109, Ca⁺⁺ 1,18, Mg⁺⁺ 0,88, P⁺⁺ 1,28, Fe²⁺ 10,4 µmol/L. Elektroforeza serumskih proteina bila je uredna. Ukupni holesterol bio je 5,73 mmol/L, ukupni trigliceridi 1,46 mmol/L. glikemija našte i 2 sata nakon jela 5,4 i 4,8 mmol/L.

Rezultati vezani za endokrinološka ispitivanja iznosili su: FT4 14,2 pmol/L, TSH 22,38 mIU/L, auto antitela (At) na TSH receptore: 4,7 U/L (normalno do 2U/L), anti TPO At 48,8 IU/mL (normalno do 5,6 IU/mL), kortizol u 8 sati 502 nmol/L.

Kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma u moždanom parenhimu nađene su promene gustine, znakova intrakranijalne hemoragije, ni tumorskih infiltracija. Na kostima lobanje nisu se videle promene. Bazalne cisterne i komorni sistem bile su u granicama normale.

Transkranijani dopler vertebralnih arterija i karotidnog sliva nije otkrio znakove manifestnog hemodinamskog poremećaja.

Elektromiografski nalaz ukazivao je na postojanje difuzne aksonske lezije koja je bila težeg stepena distalno, bez znakova aktuelizacije. Registrovano je postojanje difuzne mijelinske lezije. U celini, nalaz je predstavljao sliku polineuropatije izraženog stepena. Na sistemima *n. ulnarisa* obostrano i *n. medianusa* desno načinjen je test neuromišićne

transmisije koji je ukazao na postojanje poremećaja neuromišićne transmisije na svim ispitanim mišićima. U cilju potvrde eventualne mijastene geneze trebalo je uzeti antitela na acetilholinske (ACh) receptore. Nalaz vizuelnih evociranih potencijala (VEP) ukazivao je na postojanje smetnji provođenja obostrano prethijazmalno, izraženo pri desnostranoj stimulaciji u ispitivanim optičkim putevima. Ispitivanja evociranih potencijala moždanog stabla (BAERs) i somatosenzornih evociranih potencijala (C-SEP i L-SEP) bila su u granicama normale. Takođe, načinjen je neostigminski test na koji je bolesnica izrazito pozitivno reagovala – samostalno prohodala.

Kompjuterizovana tomografija medijastinuma (sa kontrastom) pronašla je da nema znakova aktivne infiltracije parenhima. Limfni čvorovi aksila, medijastinuma i oba hilusa nisu bili značajno uvećani. U prednjem medijastinumu nije bilo patoloških promena gustine. Srčani masiv nije bio uvećan.

U dogovoru sa konzilijarnim neurologom nakon adekvatne hormonske supstitucije bolesnica je premeštena u Kliniku za neurologiju KC Vojvodine gde je dovršena započeta neurološka dijagnostika i terapija. U objektivnom neurološkom nalazu uočeni su diskonjugovani pokreti očnih jabučica sa dvoslikama. Bila je prisutna hipomimija i slabost muskulature vrata težeg stepena, gutanje otežano, gruba motorna snaga ekstremiteta bila je snižena, bolesnica nije mogla da zadrži ekstremitete u antigravitacionom položaju, tetivni refleksi bili su difuzno sniženi, bez patoloških refleksa i ispada senzibiliteta.

Antitela na acetilholinske receptore bila su pozitivna – 9,8 nmol/L.

Po uvođenju antiholinesterazne i kortikosteroidne terapije (tbl. piridostigmina od 60 mg, 3 × 2, amp. prednizona *pp*) došlo je do postepenog oporavka bulbomotora, mišića žvakača kao i snage ekstremiteta, uz manje fluktuacije motorne slabosti. Bolesnici je pri otpustu bulbomotorika bila očuvana, snaga žvakača uredna, prisutna umerena slabost fleksora vrata, uz blaži motorni deficit distalnih delova sva četiri ekstremiteta, kao i proksimalnih grupa mišića nogu. Bolesnica pri otpustu bila samostalno pokretna. Opuštena je sa sledećom terapijom: tbl. piridostigmin 60 mg 3 × 2, tbl. prednizona od 60 mg svaki drugi dan, tbl. hidrokortizona od 20 mg $\frac{3}{4} + \frac{1}{4} + 0$, tbl. levotiroksina-Na, 75 µg × 1, tbl. ranitidina 150 mg, 2 × 1.

Na sledećim neurološkim ambulantnim kontrolama bolesnica je bila nepromenjenog neurološkog nalaza do decembra 2008. godine, kada je rehospitalizovana zbog pogoršanja obostrane ptoze kapaka, otežane fonacije, artikulacije i gutanja, mišićne slabosti fleksora vrata i mišića nogu u celini. Tretirana je preparatima kortikosteroida i ciklosporina (tbl. hidrokortizona 20 mg, 1 + $\frac{1}{2}$ + $\frac{1}{2}$, tbl. ciklosporina 50 mg, 3 × 1, imunoglobulini *iv* 120 g ukupno, podeljeno u četiri dnevne doze uz supstituciju preparatima levotiroksina-Na, 75 mg na dan). Na primenjenu terapiju došlo je do oporavka mišićne snage na svim grupama mišića, uz zaostajanje blaže slabosti proksimalnih mišića nogu.

Nakon hospitalizacije bolesnici je predložena operativno uklanjanje tumusa koje je i izvršeno tokom marta 2009.

godine u Institutu za grudnu hirurgiju u Sremskoj Kamenici (patohistološki nalaz: timusno tkivo u involuciji).

Kod bolesnice je na kontroli 2010. godine bila prisutna samo blaga slabost proksimalne muskulature nogu. Bolesnica je na terapiji tbl. azatioprina 50 mg, 1 × 1 uveče, tbl. piri-dostigmina, 2 × 60 mg, uz terapiju tbl. hidrokortizona 30 mg + 10 mg + 0, tbl. fludrokortizona 1 × 1, tbl. levotiroksin-Na 75 µg, 1 × 1.

Diskusija

Kod prikazane bolesnice početna bolest bila je insuficijencija nadbubrega, a neposredno nakon prijema u bolnicu otkriveno je i prisustvo autoimunskog hipotireoidizma (povišena anti-TSH At, povišena anti TPO At, poremećeni nivoi TSH, FT4, FT3). Iako je nadbubrežna insuficijencija verifikovana na osnovu kliničke slike, laboratorijskih vrednosti hormona (niske vrednosti kortizola, aldosterona, vrednosti elektrolita), prisustvo autoimunskog procesa nadbubrega nije verifikovano prisustvom antitela na 21-hidroksilazu nadbubrega, pošto ovaj imunoesej nije dostupan u našoj zemlji. Indirektni dokaz o autoimunskom procesu kao uzročniku nadbubrežne insuficijencije predstavljao je morfološki normalan izgled nadbubrega na snimku KT nadbubrega, uredan nalaz na plućnom parenhimu, kao i odsustvo drugih bolesti koje mogu dovesti do nadbubrežne insuficijencije. Betterle i sar.³ našli su, takođe da je kod velikog procenta obolelih od autoimunske nadbubrežne insuficijencije nalaz KT nadbubrega uredan.

Udruženost mijastenije gravis sa autoimunskim bolestima odavno je poznata⁴. Najčešće endokrino autoimunsko oboljenje koje se javlja udruženo sa mijastenijom gravis je autoimunska bolest štitaste žlezde. Javlja se kod oko 7,3% obolelih od mijastenije gravis⁵. Nasuprot ovome, podaci o udruženoj pojavi mijastenije gravis u okviru APS 2 nedostaju čak i kod autora koji su lečili veliki broj obolelih od APS 2⁵. U nama dostupnoj literaturi opisano je svega nekoliko obolelih od mijastenije gravis i APS 2⁶. Verovatno je da u razvoju poliglandularne autoimunosti leži dubok poremećaj u celularnom imunitetu, a za autoantigene endokrinih žlezda smatra se da imaju ključnu ulogu u pokretanju autoimunskog procesa, mada, unutarćelijska lokalizacija ovih antigena budi sumnju u isključivu odgovornost ovih antigena za pokretanje autoimunskog procesa⁵. Dokazana je nedovoljna aktivnost supresorskih T-limfocita prisutna u endokrinim autoimunskim bolestima kao i kod obolelih od mijastenije gravis. Prema novijim teorijama, kod genetski predisponiranih osoba nakon pokretanja spoljnim agensom dolazi do razvoja autoimunskog procesa zavisnog od Th-2 limfocita koji je primarno humoralnog porekla, a samo delom lokalni. Imunski proces postiže hronicitet najverovatnije zbog deficijentne aktivnosti T-supresorskih limfocita⁷.

Pri drugoj hospitalizaciji težina stanja bolesnice, pogotovo kada je reč o mišićnoj slabosti, nije mogla biti objašnjena endokrinim uzrocima, samo verifikovanim supkličkim hipotireoidizmom sa normalnim vrednostima slobodnih tireoidnih hormona i kortizola. Sprovedena ispitivanja nisu potvrdila prisustvo imunološkog sistemskog oboljenja, kao ni sistemskog mišićnog oboljenja. Nivoi vitamina B12 i folne ki-

seline pokazivali su normalne vrednosti u serumu. Postavljena je sumnja na prisutvo klinički manifestne mijastenije gravis koja je trajala izvestan vremenski period, najverovatnije još pre prijema bolesnice prvi put na hospitalno lečenje, na šta ukazuju simptomi otežanog podizanja kapaka, kao i otežanog gutanja. Primena kortikosteoridne terapije u sklopu lečenja nadbubrežne insuficijencije maskirala je kliničku sliku mijastenije, odnosno, delovala je u izvesnoj meri terapijski u odnosu na mijasteniju gravis. Gubitak apetita u sklopu Addisonove bolesti i otežano gutanje koje se javlja u okviru mijastenije mogu uzrokovati zabunu u vezi sa gubitkom telesne mase i malaksalosti, a otežana komunikacija, zbog otežanog govora, činila je anamnezne podatke manje preciznim. Nespecifičan početak bolesti sa mogućim preklapanjem simptoma više autoimunsko uslovljenih oboljenja postavlja pitanje da li je jedna autoimunska bolest u okviru APS 2 prethodila ostalim ili su se razvijale istovremeno, što je verovatnije kod prikazane bolesnice. Mijastenija gravis dokazana je kliničkom slikom, pozitivnim piridostigminskim testom, nalazom elektromiografije mišića donjih ekstremiteta, prisustvom antitela na acetilholinske receptore, te kliničkim oporavkom bolesnice na primenjenu terapiju. Kompjuterizovana tomografija toraksa nije potvrdila prisustvo tumora u prednjem medijastinumu.

Terapija autoimunskog poliglandularnog sindroma u osnovi se ne razlikuje od supstitucione terapije za pojedine endokrine organe zahvaćene autoimunskim procesom, sa napomenom da supstituciona terapija tireoidnim hormonima mora da usledi nakon već primenjene glikokortikoidne terapije jer, u suprotnom, može provocirati pogoršanje neprepoznate adrenalne insuficijencije. U odnosu na praćenje ovih bolesnika treba imati u vidu da su osobe sa povišenim titrom autoantitela prema određenom endokrinom organu u povećanom riziku od razvoja klinički manifestne bolesti, te zahtevaju doživotno praćenje. Prikazana bolesnica podseća da se širok spektar endokrinih i neendokrinih autominih oboljenja može javiti zajedno kod istog bolesnika ili nakon određenog proteklog vremenskog perioda u toku života. Ne treba zaboraviti da su supkliničke forme bolesti još učestalije od potpuno ispoljenih formi oboljenja, kao i to da često ostaju neprepoznate. Oko polovine bolesnika sa APS 2 ima rođake koji boluju od autoimunskih oboljenja^{8,9}, ali se pored genetske predispozicije za HLA položaj moraju posmatrati i faktori sredine koji dovode do nastanka oboljenja, kao i ne-HLA mesta koja mogu biti povezana sa razvojem ove bolesti¹⁰. Prisustvo autoantitela na TSH receptore, takođe, ukazuju na potrebu pažljivog praćenja nivoa TSH i slobodnih tireoidnih hormona, kao i na mogućnost prelaska hipotireoidizma u hipertireoidizam u okviru Gravesove bolesti kao dela APS 2.

Zaključak

Prikazana bolesnica ukazuje na neophodnost detaljnog ispitivanja bolesnika sa autoimunskim oboljenjem zbog mogućnosti udruženosti sa drugim autoimunskim oboljenjima. Kod prikazane bolesnice postojala je udruženost autoimunskog poliglandularnog sindroma tipa 2 sa mijastenijom gravis.

L I T E R A T U R A

1. *Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R.* Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23(3): 327–64.
 2. *Schatz DA, Winter WE.* Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(2): 339–52.
 3. *Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F.* Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004; 137(2): 225–33.
 4. *Scherbaum WA, Schumm F, Maisch B, Müller C, Fateh-Moghadam A, Flüchter SH, et al.* Myasthenia gravis: overlap with 'polyendocrine' autoimmunity. *Klin Wochenschr* 1983; 61(10): 509–15.
 5. *Lavrnić D, Jarebinski M, Rakocević-Stojanović V, Stević Z, Lavrnić S, Pavlović S, et al.* Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983-1992). *Acta Neurol Scand* 1999; 100(3): 168–74.
 6. *McAlpine JK, Thomson JE.* Myasthenia gravis and Schmidt syndrome. *Postgrad Med J* 1988; 64(756): 787–8.
 7. *Kahaly GJ.* Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1): 11–20.
 8. *Majeroni BA, Patel P.* Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician* 2007; 75(5): 667–70.
 9. *Graves L 3rd, Klein RM, Walling AD.* Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. *South Med J* 2003; 96(8): 824–7.
 10. *Hrdá P, Sterzl I, Matucha P, Koriath F, Kromminga A.* HLA antigen expression in autoimmune endocrinopathies. *Physiol Res* 2004; 53(2): 191–7.
- Primljen 24. IV 2010.
Revidiran 2. XI 2010.
Prihvaćen 20. XI 2010.