

## Miastenia, ch. Gravesa-Basedowa i inne zaburzenia autoimmunizacyjne u pacjentki z cukrzycą typu 1 – prezentacja przypadku APS-3, trudności terapeutyczne

Myasthenia gravis, Graves-Basedow disease and other autoimmune diseases in patient with diabetes type 1 – APS-3 case report, therapeutic complications

<sup>1</sup>Karolina Klenczar, <sup>1</sup>Grażyna Deja, <sup>2</sup>Barbara Kalina-Faska, <sup>1</sup>Przemysław Jarosz-Chobot

<sup>1</sup>Klinika Diabetologii Dziecięcej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach <sup>2</sup>Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>1</sup>Department of Children's Diabetology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice <sup>2</sup>Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

### Streszczenie

Cukrzyca typu 1 to najczęstsza postać cukrzycy u dzieci i młodzieży, której istotę stanowi autoimmunizacyjna destrukcja komórek beta wysp trzustkowych. Niejednokrotnie u dzieci z cukrzycą typu 1 obserwuje się współwystępowanie innych jednostek chorobowych ze spektrum autoagresji, najczęściej chorób tarczycy pod postacią limfocytarnego zapalenia oraz celiakii. Przedstawiamy przypadek pacjentki, u której stwierdzono koincydencję cukrzycy z innymi rzadziej występującymi chorobami autoimmunizacyjnymi: z chorobą Gravesa- Basedowa, miastenią gravis, bielactwem i niedoborem IgA. Wymienione jednostki chorobowe znacząco utrudniły zarówno diabetologiczne, jak i endokrynologiczne prowadzenie pacjentki oraz wpłynęły negatywnie na jakość jej życia. Całość obrazu klinicznego pozwala na rozpoznanie jednej z postaci autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruzołowej – zespołu APS-3, co wiąże się ze stale występującym wysokim ryzykiem rozwoju kolejnej choroby autoimmunizacyjnej.

### Słowa kluczowe

cukrzyca typu 1, miastenia gravis, ch. Gravesa-Basedowa, autoimmunizacja

### Abstract

Diabetes type 1 (T1D) is the most frequent form of diabetes in children and young people, which essence is autoimmune destruction of pancreatic B cells islet. Co-occurrence of other autoimmune diseases is observed in children with T1D, the most often are: Hashimoto disease or coeliac disease. We report the case of the patient, who presents coincidence of T1D with other rare autoimmune diseases such as: Graves – Basedow disease, myasthenia gravis, vitiligo and IgA deficiency. All mentioned diseases significantly complicated both endocrine and diabetic treatment of our patient and they negatively contributed her quality of life. The clinical picture of the case allows to recognize one of the autoimmune polyendocrine syndromes: APS-3 and is associated with still high risk of developing another autoimmune disease.

### Key words

diabetes type 1, myasthenia gravis, Graves-Basedow disease, autoimmunity

## Wstęp

Cukrzyca typu 1 (CT1) to choroba o podłożu autoimmunizacyjnym, której przyczyną jest bezwzględny niedobór insuliny na skutek destrukcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Jest to najczęstsza postać cukrzycy u dzieci i młodzieży, a w ostatnich latach odnotowuje się wzrost zapadalności na tę chorobę szczególnie wśród młodszych pacjentów poniżej 10 roku życia. U dzieci z CT1 ryzyko rozwoju innej choroby autoimmunizacyjnej jest wysokie, a najczęściej współwystępują choroby tarczycy (20–30%) oraz celiakia (5–10%) [1–3]. Należy jednak pamiętać, że spektrum chorób autoimmunizacyjnych mogących współwystępować z cukrzycą jest znacznie szersze, gdyż cukrzyca może wchodzić w skład autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruczołowej (APS). Schorzenia te przedstawiono w tabeli I, gdzie zostały podzielone na narządowo swoiste i nieswoiste.

Wszystkie wymienione jednostki chorobowe łączą podobne mechanizmy patogenetyczne – zaburzenia funkcji układu odpornościowego prowadzące do syntezy autoprzeciwciał skierowanych przeciwko komórkom organów endokrynych i tkanek ustroju [5,6]. To szerokie spektrum zaburzeń może być przyczyną trudności diagnostycznych i terapeutycznych, gdyż współwystępowanie wielu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym znacznie utrudnia leczenie. W przypadku chorych z CT1 trudności w wyrównaniu metabolicznym mogą wynikać między innymi z hiperglikemizującego działania hormonów, konieczności wprowadzenia sterydów do terapii czy też zabu-

rzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Przedstawiamy przypadek dziewczynki z CT1, u której stwierdzono obecność kilku rzadziej występujących jednostek chorobowych ze spektrum autoagresji tworzących zespół APS-3.

## Opis przypadku

Pacjentka z ciąży IV, urodzona siłami natury w terminie, w skali Apgar 10 pkt, z masą urodzeniową 3000 gramów, po urodzeniu nie stwierdzono wad wrodzonych, a rozwój psychoruchowy dziecka w początkowym okresie życia przebiegał prawidłowo. W 3 roku życia u pacjentki rozpoznano bielactwo. W wieku 9 lat dziewczynka została przyjęta do Oddziału Diabetologii Dziecięcej GCZD w Katowicach z powodu ujawnienia cukrzycy. W wywiadzie od około tygodnia u dziecka występowały: polidypsja, poliuria, ogólne osłabienie. W badaniu fizykalnym przy przyjęciu stwierdzono cechy odwodnienia oraz zmiany bielacze na skórze twarzy, dłoniach, stopach, w okolicy krzyżowej. Glikemia przy przyjęciu sięgała 600 mg/dl, w gazometrii bez cech kwasicy ketonowej. W wywiadzie rodzinnym: u starszego brata CT1, niedoczynność tarczycy u matki dziewczynki. Po kilku latach doszło do ujawnienia się CT1 również u starszej siostry pacjentki. W leczeniu zastosowano insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć. W pobranych badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżony poziom C-peptydu: 0,3 UI/ml, HbA1c 9,8% oraz obecne przeciwciała – GAD: 540 U/ml, IA2: 120 U/ml, IAA: 60 U/ml, co

**Tabela I.** Spektrum chorób autoimmunizacyjnych wg Roitta [4]

**Table I.** Range of autoimmune diseases according to Roitt [4]

Narządowo swoiste/Organically specific	Narządowo nieswoiste/ Organically non-specific
Zapalenie tarczycy typu Hashimoto/ <i>Hashimoto diseases</i> Tyreotoksykoza/ <i>Thyrotoxicosis</i> Anemia złośliwa/ <i>Pernicious anemia</i>	Stwardnienie rozsiane/ <i>Multiple sclerosis</i>
Zanikowe zapalenie żołądka/ <i>Atrophic gastritis</i>	Idiopatyczna plamica małopłytkowa/ <i>Idiopathic thrombocytopenic purpura</i>
Choroba Addisona/ <i>Addison's disease</i>	Pierwotna marskość żółciowa/ <i>Primary biliary cirrhosis</i>
Cukrzyca typu 1/ <i>Diabetes type 1</i> Celiakia/ <i>Celiac disease</i>	Przewlekłe czynne zapalenie wątroby/ <i>Chronic active hepatitis</i>
Miastenia/ <i>Myasthenia gravis</i>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego/ <i>Ulcerative colitis</i>
Pęcherzyca/ <i>Pemphigus</i>	Zespół Sjögrena / <i>Sjögren's syndrom</i> Reumatoidalne zapalenie stawów/ <i>Rheumatoid arthritis</i>
	Zapalenie skórno-mięśniowe / <i>Dermatomyositis</i>
	Twardzina / <i>Scleroderma</i> Mieszana choroba tkanki łącznej/ <i>Mixed connective tissue disease</i>
	Toczeń układowy/ <i>Systemic lupus</i>

potwierdziło autoimmunologiczne podłoże schorzenia. Dziewczynkę objęto systematyczną opieką Poradni Diabetologicznej dla dzieci w GCZD. W wieku 11 lat dziewczynka została przyjęta do Oddziału Diabetologii z powodu epizodu ciężkiej hipoglikemii z utratą przytomności. Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym z odchyłen od normy poza cechami bielactwa okresowo występowała tachykardia ( $> 100/\text{min}$ ), przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego (RR 120/75). W badaniach laboratoryjnych ujawnił się niski poziom TSH (0,002 uIU/ml), podwyższone stężenie fT3 (3,5 ng/ml) oraz stwierdzono obecność przeciwciał TRAb: 65 Ui/ml. W USG tarczycy uwidoczono gruczoł o obniżonej niejednorodnej echogeniczności. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Po konsultacji endokrynologicznej do leczenia włączono  $\beta$ -adrenolityk (propranolol hydrochloricum 3 x dz 10 mg) oraz tyreostatyk (tiamazol 3 x dz 5 mg). Pacjentka została objęta stałą, systematyczną opieką Poradni Endokrynologicznej i Okulistycznej. Podejmowane próby zmniejszenia dawki tyreostatyku wiązały się z nasileniem objawów nadczynności tarczycy. Pacjentka skarżyła się na uczucie kołatania serca, duszność, nadmierną potliwość, okresowo luźne stolce, w badaniu fizykalnym stwierdzono obecność wola tarczycy I°. Po dołączeniu się choroby tarczycy pacjentkę kilkakrotnie kierowano do Oddziału Diabetologii z powodu dekomensacji CT1 – występowały znaczne wahania glikemii w ciągu doby, wysokie zapotrzebowanie na insulinę ( $>1,3\text{ j/kg m.c.}$ ), trudności w prowadzeniu samokontroli. Stężenie HbA1c wzrosło z 6,4% do 8,4% i utrzymywało się na tym poziomie mimo modyfikacji leczenia – zastosowania w terapii osobistej pompy insulinowej. Ze względu na labilny przebieg nadczynności tarczycy, słabą odpowiedź na leczenie tyreostatykami, pacjentka została zakwalifikowana do terapii radiojodem J-131 w Oddziale Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Gliwicach. W badaniach wykonanych przed zabiegiem: TSH 0,0076 uIU/ml, fT4 1,14 ng/dl. Po 2 miesiącach dość gwałtownie pojawiły się objawy niedoczynności tarczycy: pacjentka skarżyła się na nadmierną senność, przybrała na wadze, a w badaniach kontrolnych stwierdzono TSH 71,322 uIU/ml, fT4 0,47 ng/dl. Rozpoznano niedoczynność tarczycy po leczeniu radiojodem J-131, do terapii włączono lewothyroxine w początkowej dawce 25 ug/d, zwiększanej stopniowo do 75 ug/dobę. W trakcie kontrolnej hospitalizacji w Oddziale Diabetologii w lipcu 2011 r. w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedobór IgA (poziom IgA  $< 3\text{ ng/ml}$  – badanie wykonane po raz pierwszy) oraz obserwowano przejściowy wzrost poziomu przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgG (TTG-55 IU/ml; N: do 25 IU/ml). W badaniach kontrolnych po 3 mies., wykonanych bez wprowadzenia diety bezglutenowej, poziom TTG uległ normalizacji – wystąpiło zjawisko serokonwersji negatywnej. W związku z powyższym odstąpiono od wykonania biopsji jelita cienkiego, jednakże rozpoznano celiakię potencjalną (stan ujemnej serologii utrzymuje się do chwili obecnej). W październiku 2014 r. w trakcie wizyty u prowadzącego diabetologa 19-letnia dziewczynka zgłosiła problemy z widzeniem. Skarżyła się na epizody podwójnego

widzenia i opadania powiek. Po wykluczeniu w trybie pilnym okulistycznych przyczyn zgłaszanych dolegliwości została skierowana do dalszej diagnostyki w Oddziale Neurologii Górnośląskiego Centrum Medycznego w Katowicach. Na podstawie podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwko receptorom acetylocholino oraz badania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego rozpoznano u pacjentki miastenię. W lutym 2015 r. dziewczynka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego w Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej w Szpitalu Specjalistycznym Chorób Płuc w Zakopanem, gdzie wykonano zabieg całkowitego usunięcia grasicy, powikłany niewydolnością oddechową z hospitalizacją w OIOM. Po włączeniu na stałe do leczenia: prednisonu, pirydostygminy bromide oraz suplementacji jonów potasowych i wapniowych uzyskano względną poprawę stanu klinicznego. Jednakże wprowadzenie sterydoterapii w znacznym stopniu utrudniło uzyskanie właściwego wyrównania metabolicznego cukrzycy – zapotrzebowanie na insulinę wzrosło do 60–70 j/dobę czyli  $>1\text{ j/kg.m.c./dobę}$ , przy kaloryczności diety w zakresie 1500–1800 kcal, a ostatni wynik HbA1c wynosił 8,9%. Obecnie pacjentka wymaga wielospecjalistycznej opieki: diabetologicznej, neurologicznej, endokrynologicznej. Na co dzień stosuje wiele leków: hormony tarczycy (levothyroxine sodium 125 ug/d), sterydy (prednisonum 15 mg/d), inhibitor acetylocholinoesterazy (pirydostrygmina bromide 60–120 mg/d), leki immunosupresyjne (azathioprine 100 mg/d). Ze względu na rozliczne dolegliwości spowodowane dysfunkcją wielu narządów pozostaje także pod opieką psychiatryczno-psychologiczną – od kilku miesięcy z powodu zaburzeń lękowych przyjmuje antydepresanty (escitalopram 10 mg/d). Obecnie największą trudność dla pacjentki stanowi rozróżnianie przełomów miastenicznych oraz epizodów hipoglikemii ze względu na zbieżność objawów klinicznych. Ponadto młoda kobieta często obserwuje niekorzystny wpływ jednej choroby na drugą, np. brak eutyreozy częściej wywołuje przełomy cholinergiczne. Z kolei intensywniejsze leczenie sterydami powoduje trudniejsze do opanowania hiperglikemie. Z drugiej strony podwyższone stężenie glukozy często oznacza bardziej nasilone objawy miastonii, z zaburzeniami oddychania włącznie. Mnogość schorzeń znacznie obniża jakość jej życia, co potwierdza wynik przeprowadzonej u pacjentki ankiety WHO – Wskaźniki Dobrego Samopoczucia [7], w której uzyskała wynik 56%, przy czym 100% oznacza najlepszą z możliwych jakości życia. W tabeli II przedstawiono modyfikacje leczenia i problemy terapeutyczne związane z ujawnianiem się u pacjentki kolejnych schorzeń z autoagresji.

## Omówienie

Schorzenia autoimmunizacyjne najczęściej towarzyszące cukrzycy typu 1 to choroby tarczycy (częstość 20–30%, zazwyczaj choroba Hashimoto, sporadycznie choroba Gravesa-Basedowa), celiakia (częstość 5–10%) oraz autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka (częstość 5–10%). Znacznie rzadziej z CT1 współwystępuje bielactwo (częstość

**Tabela II.** Modyfikacje leczenia i problemy terapeutyczne związane z ujawnieniem się kolejnych schorzeń autoimmunologicznych

**Table II.** Modification of treatment and therapeutic problems associated with the onset of following autoimmune diseases

	• CT1/DT1	• CT1/DT1 • Ch. Gravesa- Basedowa/ Graves- Basedow disease	• CT1/DT1 • Niedoczynność tarczycy po terapii radiojodem/ <i>Hypothyroidism after radioiodine therapy,</i> • Miastenia/ <i>Myasthenia gravis,</i> • Problemy psychiatryczne/ <i>Psychiatric problems</i>
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę/ <i>Daily requirements of insulin</i>	0,8–1 j/kg m.c./dobę (U/kg body weight/day)	1–1,5 j/kg m.c./dobę (U/kg body weight/day)	1,2 j/kg m.c./dobę (U/kg body weight/day)
HbA1c	<7,5 %	>7,5 %	>8,5 %
Przeciwciała/ <i>Antibodies</i>	GAD, IA2, IAA	GAD, IA2, IAA ATPO, TRAb	GAD, IA2, IAA ATPO, TRAb anty- ACHR
Leczenie/ <i>Treatment</i>	Insulinoterapia/ <i>Insulintherapy</i>	Insulinoterapia/ <i>Insulintherapy</i> propranolol hydrochloricum, tiamazol	Insulinoterapia/ <i>Insulintherapy</i> prednisona, pirydostygmina bromide azathioprine, lewothyroxine sodium, escitalopram
Nastrój/ <i>Mood</i>	Stabilny/ <i>Stable</i>	Epizody niepokoju, nadpobudliwości <i>/episodes of anxiety, hyperactivity</i>	Częste zaburzenia lękowo-depresyjne/ <i>Common anxiety-depressive disorders</i>

2–10%) oraz pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (częstość 0,5%, choroba Addisona) [1–3,8]. Występowanie wymienionych chorób w różnych konstelacjach w sposób znaczący utrudnia prowadzenie pacjenta z cukrzycą i obniża jakość jego życia. W przebiegu niedoczynności tarczycy dochodzi do spowolnienia procesów metabolicznych, co skutkuje przyrostem masy ciała, istnieje również ryzyko większej skłonności do hipoglikemii [9,10]. Z kolei w przypadku nadczynności gruczołu tarczowego rośnie zapotrzebowanie na insulinę. Jest to związane z nasileniem procesów glukoneogenezy i glikogenolizy w organizmie, a także zmniejszeniem wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny [11]. Skłonność do hipoglikemii wzrasta również w przebiegu choroby trzewnej. Wprowadzenie do leczenia diety bezglutenowej obniża jakość życia pacjentów, wiąże się z rezygnacją z licznych produktów pokarmowych i trudnościami w komponowaniu pełnowartościowych posiłków. Nieleczona długoletnia celiakia znacznie zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka jelit [12]. O wiele rzadziej w praktyce diabetologicznej można spotkać się z rozwojem autoimmunologicznego zapalenia błony śluzowej żołądka

w przebiegu CT1. Schorzenie to jest związane z występowaniem przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym żołądka, co skutkuje zaburzeniami wchłaniania i rozwojem niedokrwistości megaloblastycznej. Ze względu na rzadkie występowanie tego schorzenia tylko w nielicznych ośrodkach diabetologicznych prowadzi się badania przesiewowe w kierunku jego rozpoznania [13]. Kolejna choroba z autoagresji, niezwykle rzadko rozpoznawana u pacjentów z CT1, to choroba Addisona. Rozwija się na skutek uszkodzenia kory nadnerczy przez cytotoksyczne limfocyty T. Często stwierdza się obecność przeciwciał przeciwnadnerczowych skierowanych przeciwko 21-hydroksylazie, która jest kluczowym enzymem w procesie steroidogenezy. Konsekwencją tych procesów jest niedobór zarówno mineralo-, jak i glikokortykosteroidów, co prowadzi do poważnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Należy podkreślić, że nierozpoznana choroba Addisona, zwłaszcza współwystępująca z cukrzycą typu 1, jest stanem zagrożenia życia. Hiponatremia stanowi ryzyko obrzęku mózgu, a hiperkalcemia predysponuje do groźnych dla życia zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym. Ze

względu na bardzo rzadkie współwystępowanie pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy z CT1 rutynowo nie wykonuje się badań przesiewowych w kierunku jej rozpoznania [14].

U opisanej powyżej pacjentki z wrodzonym niedoborem IgA mamy do czynienia ze współwystępowaniem kilku chorób autoimmunizacyjnych: cukrzycy typu 1, choroby Gravesa-Basedowa, miastenii oraz bielactwa. W dostępnej literaturze medycznej autorzy nie znaleźli opisu podobnego przypadku klinicznego. Opublikowano kilka prac przedstawiających ujawnienie się miastenii u pacjentów z autoimmunologiczną nadczynnością tarczycy, ale większość przypadków dotyczyła osób dorosłych po 30 roku życia [15,16]. Odnotowano jedynie pojedyncze opisy przypadków wystąpienia miastenii i ch. Gravesa u dzieci [17,18]. Dane z piśmiennictwa wskazują na częstsze niż w populacji ogólnej występowanie różnych chorób autoimmunizacyjnych, w tym chorób tarczycy, u pacjentów z miastenią [19]. W większości przypadków pierwsza ujawnia się choroba tarczycy [17]. Współwystępowanie tych dwóch schorzeń może mieć różny przebieg: część obserwacji wskazuje na łagodniejszy przebieg miastenii, inni autorzy obserwują słabszą remisję ch. Gravesa, jeszcze inni podkreślają niekorzystny wzajemny wpływ wielu chorób u jednej osoby [17, 20]. W przypadku naszej pacjentki na pewno występuje niekorzystne wzajemne oddziaływanie cukrzycy, ch. tarczycy i miastenii.

Istotą miastenii jest nużliwość mięśni szkieletowych, wywołana przez proces autoimmunizacyjny. W surowicy pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko receptorowi dla acetylocholin. Zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można wykazać w badaniu elektromiograficznym. Obraz kliniczny miastenii może być bardzo różnorodny. W opisywanym przypadku na plan pierwszy wysunęły się zaburzenia widzenia pod postacią podwójnego widzenia i opadania powiek. W pierwszej kolejności u pacjentki chorującej na cukrzycę można by pomyśleć o rozwoju powikłań okulistycznych. Jednakże należy podkreślić w tym miejscu konieczność szerokiego spojrzenia na pacjenta z chorobą autoimmunizacyjną, zwłaszcza gdy występuje u niego już kilka schorzeń o takiej etiologii. W opisywanym przypadku, dzięki przeprowadzeniu w trybie pilnym diagnostyki neurologicznej, szybko podjęto właściwe leczenie, co pozwoliło uniknąć rozwoju groźnych powikłań. Nieleczona miastenia wiąże się z ryzykiem rozwoju przelomów miastenicznych, w których

na skutek osłabienia funkcji mięśni oddechowych może dojść do nagłego zgonu pacjenta. Wiadomo, że występowanie chorób autoimmunizacyjnych jest związane z predyspozycją genetyczną. Jednakże należy również wziąć pod uwagę fakt, że czynnikiem „spustowym” dla schorzeń z autoagresji bardzo często jest stres. W opisywanym przypadku klinicznym do ujawnienia się miastenii doszło kilka miesięcy przed egzaminem maturalnym. W sytuacjach stresowych należy więc otoczyć pacjenta z chorobami z autoagresji szczególną opieką i czujnością. U naszej pacjentki dodatkowym problemem klinicznym jest niedobór IgA. Jak powszechnie wiadomo, jest to wrodzony defekt dotyczący odpowiedzi immunologicznej, który prezentować się może nie tylko zwiększoną podatnością na infekcje, ale także zwiększonym ryzykiem rozwoju schorzeń autoimmunizacyjnych ze względu na wspólne podłoże genetyczne – według danych z piśmiennictwa niedobór IgA częściej w porównaniu z populacją ogólną występuje u pacjentów z ch. Gravesa (u 12%), celiakią (u 8%) czy cukrzycą (u 2,8%) [21]. W prezentowanym przypadku w wywiadzie nie występowały uporczywe, poważne infekcje, co być może wynika z faktu osobniczej zdolności do wytwarzania miejscowo IgA w układzie błon śluzowych, która zapewnia działanie ochronne przed patogenami. Jednakże nie uchroniło to naszej pacjentki przed rozwojem kilku chorób autoimmunizacyjnych.

Młoda dziewczyna prowadzona w naszym ośrodku, ze względu na rozpoznanie APS-3, z pewnością wymaga dalszej okresowej kontroli – szczególnie groźne dla niej mogłoby być dołączenie się ch. Addisona. W różnych postaciach APS, oprócz zaburzeń hormonalnych, w każdej chwili mogą ujawnić się także inne schorzenia autoimmunizacyjne dotyczące narządów pozaendokrynych: bielactwo, anemia złośliwa, celiakia, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, pierwotne zwłóknienie dróg żółciowych, pierwotna żółciowa marskość wątroby, idiopatyczna małopłytkowość, zapalenie nerek, zespół Sjögrena, defekty odporności humoralnej i komórkowej, hiposplenizm, miastenia gravis [22–24]. Kilka z tych wymienionych wyżej chorób u naszej pacjentki już występuje, niestety ryzyko wystąpienia kolejnej nadal jest bardzo wysokie. Prezentowany przypadek kliniczny pokazuje, jak ważne jest wielospecjalistyczne spojrzenie na pacjenta z chorobą autoimmunizacyjną oraz współpraca różnych specjalistów w zakresie prowadzenia diagnostyki i właściwego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Barker JM. *Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (4): 1210-1217.
2. Deja G, Myrda A, Jarosz-Chobot P, Siekiera U. *The assessment of autoimmunological status and prevalence of different forms of celiac disease among children with type 1 diabetes mellitus and celiac disease*. Mediators Inflamm. 2008; 1: 285989.
3. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ et al. *Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics*. Eur J Intern Med. 2013; 24: 456-460.
4. Roitt I. *Autoimmunizacja i choroby autoimmunozacyjne*. W: *Immunologia* (red.) I. Roitt, J. Brostoff, D. Male, Wydawnictwo Medyczne Slotwiński Verlag, Brema 1996, 27:1-27.



5. Fridkis-Hareli M. *Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune disease*. J Autoimmune Dis. 2008;5: 1740-1747.
6. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M et al. *Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents*. Pediatr Diabetes. 2014; 15: 270-278.
7. [https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5\\_Polish.pdf](https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5_Polish.pdf)
8. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer S et al. *Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database*. Diabetes Care. 2010; 33: 2010-2012.
9. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. *Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: Association with gender, age, diabetes duration and puberty*. Arch Dis Child. 2005; 90: 411-414.
10. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A et al. *Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Ups J Med Sci. 2009; 114 (4): 214-220.
11. Tomer Y, Menconi F. *Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: The genetic connection*. Thyroid. 2009; 19(2): 99-102.
12. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B et al. *Malignant lymphomas in coeliac disease: Evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma*. Gut. 2005; 54(1): 54-59.
13. De Block CE, D Leeuw IH, Van Gaal LF. *Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: A clinically oriented review*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(2): 363-371.
14. Marks SD, Grigs R, Couch RM. *Screening for adrenal antibodies in children with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease*. Diabetes Care. 2003; 26(11): 3187-3188.
15. Yeh HH, Tung YW, Yang CC et al. *Myasthenia gravis with thyoma and coexistent central hypothyroidism*. J Chin Med Assoc. 2009;72: 91-93.
16. Pouye A, Gueye Dia D, Ndongo S. *Grave's disease associated with myasthenia gravis: a case report*. Int Med Inside. 2014; 2:4.
17. Bury A, Klatka M, Beń-Skowronek I. *Choroba Gravesa-Basedowa i myasthenia gravis u nastolatki – trudności diagnostyczne*. Endokrynol Ped. 2015;14.2.51.89-94.
18. Milanlioglu A, Cilingir V, Hamaci V. *Overlap of myasthenia gravis and graves' disease*. EJ of Med. 2014; 19, 158-159.
19. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulus I. *Associated autoimmune diseases in Myasthenia gravis. A population based study*. Acta Neurol Scand. 1995; 192-195.
20. Sekiguchi Y, Hara Y, Takahashi M. *Reverse 'see-saw' relationship between Graves' diseases and myasthenia gravis; clinical and immunological studies*. J Med Dent Sci. 2005; 52 (1): 43-50.
21. Binek A, Jarosz-Chobot P. *Selective immunoglobulin A deficiency*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2012;18(2):76-78.
22. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L et al. *Autoimmune diseases cooccurring within individuals and within families: a systemic review*. Epidem. 2006; 17: 202-217.
23. Mackay IR. *Clustering and commonalities among auto-immune diseases*. J Autoimmun. 2009; 33: 170-177.
24. Myśliwiec J. *Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wieloguczołowej*. W: *Endokrynologia kliniczna*, (red.) A. Milewicz, wyd. PTE, Wrocław 2012.