

## АУТОИМУНСКЕ БОЛЕСТИ ХЕМАТОПОЕЗНОГ СИСТЕМА ИСПОЉЕНЕ С АУТОИМУНСКОМ БОЛЕШЋУ ТИРЕОИДЕЈЕ

Миодраг РАЈИЋ<sup>1</sup>, Снежана ЂУРИЦА<sup>2</sup>, Драгослав П. МИЛОШЕВИЋ<sup>3</sup>, Наташа МАРКОВИЋ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Центар за хематологију, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд; <sup>2</sup>Центар за болести штитасте жлезде и хормонски узроковану остеопорозу, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд; <sup>3</sup>Клиника за геријатрију, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

<sup>4</sup>Центар за кардиоваскуларне болести, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Од укупно 362 особе оболеле од аутоимунске хемопатије код којих је дијагноза постављена у осмогодишњем периоду у Центру за хематологију Клиничко-болничког центра „Звездара” у Београду, истовремена аутоимунска тиреоидеопатија је установљена код 22 болесника (5,52%). Најчешће су у питању били истовремена пернициозна анемија и аутоимунски тиреоидитис. Код мањег броја болесника овакав феномен је установљен код оболелих од имунске тромбоцитопенијске пурпуре и Грејвсове (*Graves*) болести. Код особа оболелих од аутоимунске хемолитичке анемије није забележена истовремена аутоимунска тиреоидеопатија. Сматра се да у етиопатогенези оваквих поремећаја не постоје посебни механизми реакције компонентата хуморалног или целуларног имунитета, већ је реч о поремећају регулације нормалних имунских одговора на терену постојеће генетске предиспозиције.

**Кључне речи:** аутоимунске хемопатије; аутоимунска болест тиреоидеје

### УВОД

Аутоимунска обољења тиреоидеје специфична за орган су у жижи интересовања ендокринолога већ готово читав век, почев од радова Шмита (*Schmidt*) и сарадника 1926. године, које је у светлу новијих имунолошких достигнућа реинтерпретирао Ајзенбарт (*Eisenbarth*) [1]. Поред чињенице да ова обољења у функцијском смислу могу бити праћена како хиперфункцијом, тако и хипофункцијом тиреоидеје, утврђено је да део тог синдрома могу бити и неендокрине аутоимунске ендокринопатије [2]. Запазивши код наших болесника повремену удруженост аутоимунских манифестација хематолошке и ендокрилошке етиопатогенезе, спровели смо осмогодишњу студију са особама оболелим од ових манифестација са жељом да установимо да ли примери наше казуистике могу потврдити поменути налазе.

### ЦИЉ РАДА

Циљ анализа особа оболелих од аутоимунских хемопатија био је да се установи учесталост истовременог јављања аутоимунског обољења тиреоидеје код ових болесника. Такође, учињен је покушај да се испита код којих аутоимунских хемопатија су аутоимунска обољења тиреоидеје била најучесталија, те који тип ових обољења је био најчешћи.

### МЕТОД РАДА

Поред детаљног клиничког прегледа, дијагностиковање је подразумевало лабораторијско испитивање хематолошког и ендокрилошког статуса. Код свих болесника урађена је анализа мијелограма. Директни антиглобулински – Кумбсов (*Coombs*) – тест

је урађен код болесника с аутоимунском хемолитичком анемијом, детекција тромбоцита обложених *IgG* антителима урађена је код болесника с имунском тромбоцитопенијском пурпуром, одређивање нивоа витамина *B<sub>12</sub>* у серуму и антипаријеталних антитела обављено је код болесника са пернициозном анемијом, а одређивање антигитиреоглобулинских и антимикрозомних антитела код испитаника оболелих од аутоимунског тиреоидитиса. Код 42 болесника са пернициозном анемијом било је неопходно извођење допунског дијагностичког поступка – Шилинговог (*Schilling*) теста.

У серумима крви узете наше одређене су радиоимунолошком анализом (*RIA*) концентрације хормона тиреоидно-хипофизне осовине. Ултрасоничним прегледом (*Toshiba 7.5 MHz*) је анализирана ткивна структура тиреоидеје свих болесника с ендокрилошким обољењем. Контролна група је обухватила 50 испитаника са хемопатијама неимунског типа. Статистичка анализа је обављена помоћу Пирсоновог (*Pearson*)  $\chi^2$ -теста.

### РЕЗУЛТАТИ

У осмогодишњем периоду (1997-2004) у Центру за хематологију Клиничко-болничког центра „Звездара” у Београду лечена су 362 болесника са хематолошким обољењима аутоимунске етиопатогенезе, и то 190 са пернициозном анемијом, 134 с имунском тромбоцитопенијском пурпуром и 38 с аутоимунском хемолитичком анемијом. У овој групи оболелих особа истовремена аутоимунска болест тиреоидеје забележена је код 22 испитаника (5,52%), и то аутоимунски тиреоидитис код 14 болесника (3,86%), а Грејвсова (*Graves*) болест код осам болесника (2,20%).

У групи особа оболелих од пернициозне анемије (190 болесника) аутоимунски тиреоидитис је утвр-

ђен код 12 болесника (6,31%), а Грејвсова болест код четири испитаника (2,10%). У групи особа оболелих од имунске тромбоцитопенијске пурпуре (134 болесника) аутоимунски тиреоидитис и Грејвсова болест су забележени код по три болесника (2,22%). Код испитаника оболелих од аутоимунске хемолитичке анемије (38 болесника) аутоимунска болест тиреоидеје није установљена ни код једне особе.

Од укупно 14 болесника са аутоимунским тиреоидитисом, функцијска испитивања тиреоидеје спроведена пре примене терапије су код 12 болесника указала на хипотиреозу, а код два испитаника на еутиреоидни статус. Код свих осам болесника са Грејвсовом болести уочени су параметри тиреоидне хиперфункције пре почетка лечења. У групи особа истовремено оболелих од аутоимунске хемопатије и аутоимунске ендокринопатије, код неколико болесника су забележени и придружени аутоимунски поремећаји системског типа: код две болеснице системски еритемски лупус, а код по једног болесника Сјогренов (*Sjögren*) синдром и *Myasthenia gravis*.

У контролној групи испитаника, коју су сачињавали оболели од неаутоимунских хемопатија, аутоимунско обољење тиреоидеје (аутоимунски тиреоидитис) забележено је само код једног испитаника ( $p < 0,001$ ) и констатована је негативна корелација анализом евентуалних аутоимунских манифестација са контролном групом испитаника.

## ДИСКУСИЈА

У литератури се наводе многи подаци о повезаности аутоимунских хематолошких обољења са аутоимунским ендокринопатијама (посебно тиреоидеопатијама), пре свега, пернициозне анемије са аутоимунским тиреоидитисом [3-6]. Као најчешћи имунски феномени у пернициозној анемији помињу се аутоантитела на паријеталне ћелије желудачне слузнице и на унутрашњи чинилац (*intrinsic factor*), као и налаз лимфоцитотоксичних антитела. Код аутоимунске хемолитичке анемије јављају се „топла” и „хладна” антиеритроцитна антитела, код аутоимунског тиреоидитиса анти тиреоглобулинска и антиминокрозомна антитела, а код Грејвсове болести *LATS* (*long acting thyroid stimulator*) [1].

Етиопатогенеза настанка аутоимунских обољења заснива се на поремећају сложене равнотеже између физиолошке функције имунског система у процесу реаговања на стране антигене и његове способности да идентификује и искључи одговор на сопствене антигене. Сматра се да не постоје посебни механизми хуморалог или целуларног имунитета који су специфични за настанак аутоимунских манифестација, већ да се патогенетски процеси одвијају на основу поремећене регулације стимулација нормалних имунских одговора, било преко механизма тзв. клонске анергије или поремећаја функције В ћелија памћења, до којих доводе мутације гена одговорних за имунске рецепторе. До оваквих поремећаја често долази због повећања концентрације аутоантигена који настаје као последица оштећења ткива у току вирусних инфекција, деловања хемикалија, меди-

камената и другог. Према мишљењу неких аутора, у основи ових поремећаја је генетско оштећење супресије аутоимунских клонова, тј. неадекватна имуносупресивна функција. У прилог овим ставовима наводи се експресија хаплотипова *HLA-A1*, *HLA-B8* и *HLA-DW3*, која се често бележи код болесника са поменути поремећајима [7].

У прилог постојању генетске основе за настанак аутоимунских поремећаја говоре и подаци да се, на пример, антипаријетална антитела и антитела против унутрашњег чиниоца проналазе у серуму код чак 65% здравих сродника особе оболеле од пернициозне анемије, док је атрофија желудачне слузнице забележена код око 30% здравих сродника [8, 9]. Такође, код особа оболелих од аутоимунског тиреоидитиса, као и код њихових сродника постоји значајно већа инциденција пернициозне анемије него у здравој популацији [10]. О повезаности патогенетских механизма код аутоимунских хемопатија и аутоимунског тиреоидитиса говоре и бројни подаци из литературе. Донијак (*Doniach*) [11] код 50% особа оболелих од пернициозне анемије налази анти тиреоглобулинска, односно антиминокрозомна антитела, а код 30% особа оболелих од аутоимунског тиреоидитиса открива антипаријетална антитела. Ардеман (*Ardeaman*) и Канарин (*Chanarin*) [12] утврђују значајну инциденцију пернициозне анемије и аутоимунске хемолитичке анемије, али и системских болести везивног ткива код особа оболелих од аутоимунског тиреоидитиса. Исти аутори наводе да су пернициозну анемију забележили код 3% болесника са Грејвсовом болешћу [12]. Кармел (*Carmel*) и Спенсер (*Spencer*) [13] су код болесника са хипотиреозом забележили изузетно високу инциденцију пернициозне анемије са гастричном атрофијом и дефицитом унутрашњег чиниоца и паријеталних ћелија. Ови аутори истичу и повезаност аутоимунских хемопатија са тзв. тријадам аутоимунских поремећаја тиреоидеје – аутоимунског тиреоидитиса, Грејвсове болести и примарне атрофије тиреоидеје – који, поред честог прелажења једног облика у други, односно у трећи, са великом учесталošћу испољавају и аутоимунске хематолошке манифестације [13, 14].

У литератури из хематологије све чешће се описује и етиопатогенеза повезаност *MALT* лимфома са поремећајима тиреоидеје, односно њихово често јављање на терену постојећег аутоимунског тиреоидитиса. Детаљније објашњење ове везе још није доступно [5]. Резултати објављени у овом саопштењу у много чему су у сагласности с резултатима објављеним у цитираној литератури, с напоменом да се нарочито мора истаћи значајна повезаности аутоимунског тиреоидитиса са пернициозном анемијом.

## ЗАКЉУЧАК

Утврђена је значајна учесталост истовременог јављања аутоимунских хемопатија и аутоимунских тиреоидеопатија. Анализом је утврђено да је оваква повезаност нарочито истакнута код особа оболелих од пернициозне анемије и аутоимунског тиреоидитиса. Овакви налази су у сагласности са извештајима

из литературе. Досадашња испитивања овог феномена указују на постојање поремећаја сложене равнотеже између физиолошке одбрамбене функције имунског система и његове способности да искључи одговор на сопствене антигене. Поред генетске предиспозиције, у настанку оваквог поремећаја улогу имају и стечени и чиниоци спољашње средине.

### ЛИТЕРАТУРА

- Eisenbarth GS. The immunoendocrinopathy syndromes. In: Wilson JD, Fooster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1985. p.1290-300.
- Schkomchik MJ. Tolerance and autoimmunity. In: Hoffman R, editor. Hematology basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.115-38.
- Ambroso DR. The anemias of chronic disease. In: Gross S, Roath S, editors. Hematology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p.179-85.
- Irvine WJ. The association of atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol Methodol 1975; 4:351-63.
- Sharpstone P, James DG. Pernicious anemia and immunologic deficiency. Ann Intern Med 1968; 68:603-18.
- Pozzilli P, Carotenuto P, Delitalo S. Lymphocytic traffic, homing into target tissue and the generation of endocrine autoimmunity. Clin Endocrinol 1994; 41:5445-54.
- Roae NR, Lorenzi M. Endocrine diseases. In: Stites DP, Stobo DJ, editors. Basic and clinical endocrinology. New York: Appleton and Lange; 1997. p.519-68.
- Bizzaro N. Familial association of autoimmune hemopathies and thyroiditis. Am J Hematol 1992; 39:294-301.
- Ungar B, Matthews JD. HLA-DR patterns in pernicious anemia and thyroiditis. Br Med J 1981; 2182:768-73.
- Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, editor. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1985. p.806-10.
- Doniach D. Autoimmune phenomena in pernicious anemia. Br Med J 1963; 1:1374-81.
- Ardeman S, Chanarin I. Addisonian pernicious anemia and intrinsic factor antibodies in thyroid disorders. Quart J Med 1996; 35:421-33.
- Carmel R, Spencer A. Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Arch Int Med 1982; 142:1465-72.
- Skaragard ED, Connors JM, Robins RL. A current analysis of primary malignant lymphoma of the thyroid. Arch Surg 1991; 126:1199-206.

## AUTOIMMUNE HAEMOPOIETIC DISTURBANCES SIMULTANEOUS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

Miodrag RAJIĆ<sup>1</sup>, Snežana ĐURICA<sup>2</sup>, Dragoslav P. MILOŠEVIĆ<sup>3</sup>, Nataša MARKOVIĆ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centre for Hematology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade;

<sup>2</sup>Centre for Thyroid Gland Diseases and Hormones' Induced Osteoporosis, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade; <sup>3</sup>Clinic for Geriatrics, Clinical Hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade;

<sup>4</sup>Centre for Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade

### ABSTRACT

Out of 362 patients with diagnosis of autoimmune haemopathy treated in eight-year period at the Hematology centre, concomitant autoimmune thyroideopathy was confirmed in 22 (5.52%). The most frequent was simultaneous manifestation of pernicious anemia and autoimmune thyroiditis. Phenomenon was less frequently observed in patients with immune thrombocytopenic purpura and Graves disease. In the subgroup of patients with autoimmune hemolytic anemia, there was no evidence of simultaneous autoimmune thyroideopathy. General opinion is that etiopathogenesis of these immunological disorders does not include unique mechanism of humoral and cellular immune response; more probable, it is

the question of normal immune response regulation impairment, based on the particular genetic predisposition.

**Key words:** autoimmune hemopathies; thyroid gland autoimmune disease

Miodrag RAJIĆ  
Centar za hematologiju  
Interna klinika  
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“  
Rifata Burdževića 31, 11000 Beograd  
Tel: 011 241 0780

\* Рад је саопштен на семинару поводом континуиране медицинске едукације 15. јуна 2005. године.