

Todorović-Đilas Ljiljana*, Novaković-Paro Jovanka,
Ičin Tijana, Bajkin Ivana, Kovačev-Zavišić Branka

AUTOIMUNSKA TIREOIDNA BOLEST I POLIGLANDULARNE AUTOIMUNSKE BOLESTI

Apstrakt: Autoimuni poliglandularni sindrom (PGA) podrazumeva disfunkciju dve ili više endokrinih žlezda, u čijoj osnovi je autoimuni mehanizam. Mnogi autori, pored dva osnovna PGA sindroma, izdvajaju treći koji podrazumeva autoimunu tireoidnu bolest (ATD) udruženu sa drugim autoimunim bolestima. PGA tip 1 se javlja ređe, sa početkom u ranom detinjstvu i ključna je mutacija autoimunog regulator-gena. Tri glavne komponente karakterišu ovaj sindrom: mukokutana kandidijaza, hipoparatireoidizam i autoimuna adrenalna insuficijencija. PGA tip 2 je povezan sa HLA sistemom antigena i u osnovi je poremećaj CD4+ i CD25+ regulatornih T-ćelija. Glavne komponente sindroma su Addisonova bolest, ATD i tip 1 diabetes mellitus. Bitna karakteristika PGA sindroma je da se ispoljavanje komponenti javlja u različitim vremenskim intervalima sa višegodišnjim međusobnim periodima. ATD je mnogo češća od drugih autoimunih endokrinih bolesti i obuhvata Gravesovu bolest, hronični autoimuni tireoiditis i postpartalni tireoiditis. ATD asocira sa HLA klasom II gena i polimorfizmom citotoksičnih T-limfocitnih antigena 4. U osnovi je poremećaj celularnog i humoralnog imuniteta sa stvaranjem autoantitela na tkivno specifični antigen i prisutnom infiltracijom mononuklearnih ćelija, dominantno limfocita u afektiranom tkivu. Najčešće su prisutna antitela na tireoidnu peroksidazu, tireoglobulin i TSH receptor. ATD je često udružena sa drugim endokrinim (diabetes mellitus tip 1, Addisonova bolest, autoimune bolesti hipofize, hipoparatireoidizam, prevremena ovarijalna insuficijencija), ali i ne-endokrinim autoimunim bolestima. S obzirom na frekventnost ATD opravdan je skrining na ATD u okviru drugih autoimunih bolesti, a ne

* Prof.dr Ljiljana Todorović-Đilas, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Vojvodine, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Hajduk Veljkova 1-3, 21000 Novi Sad, drdjilas@eunet.rs

obrnuto. Testiranje podrazumeva određivanje TPO antitela i TSH da bi se stratifikovali oni sa visokim rizikom za razvoj ATD i radi predviđanja daljeg skrininga.

Ključne reči: autoimuni poliglandularni sindrom, autoimuna tireoidna bolest

Abstract: Autoimmune polyglandular syndrome (APS) involves dysfunction of two or more endocrine glands, which is based on the autoimmune mechanism. Many authors in addition to the two main APS syndrome, involves the third stand in which autoimmune thyroid disease (ATD) is associated with other autoimmune diseases. APS type 1 occurs less frequently, starting in early childhood and the key is mutation in autoimmune regulator gene. Three major components characterize this syndrome: hypoparathyroidism, autoimmune adrenal insufficiency and mucocutaneous candidiasis. APS type 2 is associated with the HLA antigen system and basically is a disorder of CD4+ and CD25+ regulatory T-cells. The main components of the syndrome are: Addison's disease, ATD and type 1 diabetes mellitus. An important feature of APS is that the expression of components occurs in different time intervals, with each other long periods. ATD is more common than other autoimmune endocrine diseases and include Graves' disease, chronic autoimmune thyroiditis and postpartum thyroiditis. ATD associated with HLA class II genes and polymorphism of cytotoxic T-lymphocytes antigen 4. In basic there is disorder of cellular and humoral immunity, with auto-antibodies targeting tissue specific antigen and and present infiltration of mononuclear cells, predominantly lymphocytes in the affected tissue. The most common antibodies are thyroid peroxidase, thyroglobulin and TSH receptor antibodies. ATD is often associated with other endocrine (diabetes mellitus type 1, Addison's disease, autoimmune pituitary disease, hypoparathyroidism, premature ovarian failure) and non-endocrine autoimmune diseases. Given the frequency of ATD is a legitimate screening of ATD in other autoimmune diseases, and not vice versa. Testing involves the determination of TPO antibodies and TSH to separate those with high risk of developing ATD and forecasts for further screening.

Key words: Autoimmune polyglandular syndrome, autoimmune thyroid disease

Autoimuni poliglandularni sindrom (PGA) ili autoimuni poliendokrini sindrom (APS) podrazumeva endokrinu disfunkciju dve ili više endokrinih žlezda u čijoj osnovi je autoimuni mehanizam. Neufeld i saradnici 1981. god. klasifikuju PGA sindrome na dve velike grupe. Eisenbarth i Gottlieb, nakon predloga 2004. god. da se klasifikacija proširi na četiri podtipa, sindrome spajaju u dva i sugerišu da je izraz poliendokrina pogrešan jer uključuje brojne neendokrinološke bolesti. Mnogi autori dele PGA sin-

drome na tri tipa, pri čemu treći tip obuhvata povezanost autoimune tireoidne bolesti sa drugim autoimunim bolestima (tabela 1). PGA sindrom nije novijeg datuma. Thomas Addison 1849. god. opisuje poremećaj adrenokorteksa u pacijenta sa pernicioznom anemijom. Cleude i Gougerot 1908. god. opisuju istovremeno oboljenje štitaste žlezde i nadbubrega. Shmidt 1926. god., autopsijom bolesnice umrle od Addisonove bolesti, opisuje limfocitnu infiltraciju štitaste žlezde. Thrope i Handley 1929. god. prikazuju povezanost mukokutane kandidijaze sa glandularnim poremećajima. Carpenter 1964. god. proširuje Schmidtov sindrom, uključujući insulinozavisni diabetes mellitus. Danas se opisuju slučajevi poliglandularnih autoimunih bolesti, sprovode istraživanja genetske predispozicije i pokušavaju objasniti patogenetski mehanizmi autoimunosti [1,2,3]

Tabela 1. Karakteristike poliglandularnog sindroma tip 1 i 2

	Tip 1	Tip 2
Prevalenca	1 na 10-20000	1 na 20000
Nasleđe	Autozomno recesivno	Autozomno dominantno
Odnos muškarci : žene	1:1	3:1
Starost ispoljavanja bolesti	detinjstvo	30-40 godina
Ključne manifestacije	Hipoparatiroidizam Addisonova bolest Hronična mukokutana kandidijaza	Autoimuna tireoidna bolest Tip 1 diabetes mellitusa Addisonova bolest
Drugi važniji elementi	Tip 1 diabetes mellitusa Ektodermalna distrofija Hipogonadizam Vitiligo Alopecija areata Autoimuna tireoidna bolest	Vitiligo Alopecija areata Perniciozna anemija

AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM TIP 1

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 prvi put je opisan 1946. god., poznat kao Whitaker sindrom ili kandidijaza-ektodermalna distrofija (APECED). PGA tip 1 se javlja u detinjstvu i nasleđuje autozomno recesivno. Smatra se da nije povezan sa HLA sistemom antigena ali je opisana povećana učestalost HLA-28 i HLA A3. Mutacija AIRE (autoimuni regulator) gena uzrokuje organ-specifičnu autoimunu destrukciju s obzirom na to da je AIRE kritičan protein za održanje imune tolerancije tokom diferencijacije T ćelija u timusu [4,5]. Do sada je poznato 56 različitih mutacija AIRE koje se verifikuju u preko 95% slučajeva PGA tip 1. Autoimuna etiologija

se prezentira hroničnom infiltracijom prvenstveno limfocitima u afektiranom organu i reakcijom autoantitela na ciljani tkivno-specifični antigen. Verifikovani su mnogobrojni enzimski sistemi i proteini kao ciljani antigeni u okviru autoimunosti. Smatra se da je u hipoparatireoidizmu u okviru PGA tip 1 tkivno-specifični antigen leucinom bogat protein 5 (NALP5). U adrenalnoj autoimunosti ciljani autoantigeni su 17α hidroksilaza i 21-hidroksilaza [6,7]. Tri glavne komponente karakterišu ovaj sindrom: **mukokutana kandidijaza, hipoparatireoidizam i autoimuna adrenalna insuficijencija**. Dijagnoza ne zahteva sve tri komponente i u 70% slučajeva prisutne su kandidijaza i hipoparatireoidizam, dok su sve tri komponente prisutne u 30% slučajeva. Prva manifestacija koja se javlja najčešće do 5. god. života i u 50–100% slučajeva jeste mukokutana kandidijaza. Hipoparatireoidizam kao sledeća manifestacija najčešće se javlja do 10-te god. života (10-40% slučajeva), a Addisonova bolest do 15-te godine života, mada može i u kasnijem adultnom dobu. Ostale prateće manifestacije se mogu pojaviti do 50. godine života i najčešće su dijabetes mellitus tip 1 i autoimuna tireoidna bolest (4% slučajeva). Preвременa ovarijalna insuficijencija je prisutna kod 60% žena sa PGA tip 1. S obzirom na to da je veoma redak, u literaturi se najčešće opisuju pojedinačni slučajevi PGA tip 1 [8,9]. Na našoj Klinici je u više navrata lečen bolesnik kod koga je u 6. godini života dijagnostikovana PGA tip 1 sa prisutne sve tri glavne komponente (Addisonova bolest, primarni hipoparatireoidizam i mukokutana kandidijaza). Imao je i brojne paramedicinske probleme socijalne prirode, neredovno lečen i kontrolisan, te nastupa smrtni ishod nakon pneumonije i septičnog stanja u 19. godini života.

AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM TIP 2

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 (PGA tip 2) javlja se u kasnijoj životnoj dobi i nasleđuje se autozomno dominantno. Za razliku od sporadičnih slučajeva, kod porodične predispozicije zapažena je povezanost sa haplotipom HLA DR3, HLA DR4, HLA A1, HLA B8 i u osnovi je poremećaj CD4+ i CD25+ regulatornih T ćelija u njihovoj mogućnosti da suprimiraju T ćelijsku proliferaciju sa stvaranjem autoantitela na tkivno-specifične antigene i hroničnim limfocitnim infiltratom koji dovode do destrukcije tkiva [10]. U oko 20% slučajeva prisutne su sve tri komponente i čine Carpenter sindrom. Glavne komponente sindroma su **Addisonova bolest** (u 100% slučajeva), **autoimuna tireoidna bolest** (u 69–83% slučajeva) i **tip 1 diabetes mellitusa** (u 28–52% slučajeva). Morbus Addisoni je početna manifestacija u oko 50% slučajeva, dok u 30–40% nastaje posle autoimune tireoidne bolesti i tip 1 diabetes mellitusa. Ostale komponente sindroma se javljaju u narednih 20 godina, prosečno posle 7 godina. Preвременa ovarijalna insuficijencija se javlja u 25% žena sa PGA tip 2 [1,3,7,11]. Förster G. i saradnici, razmatrajući učestalost pojedinih komponenti PGA 2, iznose da je diabetes mellitus tip 1 imalo 61%, hipertireoidizam 33%, Hashimoto tireoiditis 32%, Addisonovu bolest 18.5%, vitiligo 20%, alopeciju 6%, pernicioznu

anemiju 5% i hipogonadizam 5% slučajeva. Najčešća udruženost bolesti bila je diabetes mellitus tip 1 i Hashimoto tireoiditisa [12]. Hunger-Battefeld W. i saradnici su ispitivali prevalencu pojedinih komponenti poliglandularnog autoimunog sindroma kod bolesnika sa diabetes mellitus tip 1 i utvrdili da najveću prevalencu ima autoimuna tireoidna bolest, pri čemu je utvrđena veća prevalenca autotireoidnih antitela nego ispoljenost same bolesti. Takođe je utvrđena veća prevalenca antitela nego same bolesti uzimajući u obzir Addisonovu bolest, pernicioznu anemiju i celijačnu bolest [13]. Ovi bolesnici nisu retki, pominjemo slučaj bolesnice kod koje je u 14. god života dijagnostikovano diabetes mellitus tip 1. Nakon 23 godine dijagnostikovana je Addisonova bolest i hipotireoidizam (Hashimoto tireoiditis).

AUTOIMUNA TIREOIDNA BOLEST I NAJČEŠĆE UDRUŽENE ENDOKRINE AUTOIMUNE BOLESTI

Autoimuna tireoidna bolest (ATD) je mnogo češća od drugih autoimunih bolesti i postoji povezanost njihovih prevalenci. Najvažnije bolesti povezane sa autoimunom tireoidnom bolešću prema Weetmanu prikazane su na tabeli 2. Autoimuna tireoidna bolest uključuje Gravesovu bolest, hronični autoimuni tireoiditis (strumogeni i atrofični) i postpartalni tireoiditis. Patogeneza ATD je multifaktorijalna i uključuje kompleksnu interakciju genetskih i faktora okoline. Autoimuna tireoidna bolest asocira sa HLA klasom II gena i polimorfizmom citotoksičnih T-limfocitnih antigena 4 (CTLA-4) [14,15]. U osnovi je poremećaj celularnog i humoralnog imuniteta sa stvaranjem autoantitela na tkivno specifični antigen i prisutnom infiltracijom mononuklearnih ćelija, dominantno limfocita u afektiranom tkivu. Najčešće su prisutna antitela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO At), tireoglobulin i TSH receptor [16]. Često asocira sa drugim glandularnim ali i neglandularnim poremećajima poput celijačne bolesti, malapsorpcije, miastenije gravis, sarkoidoze, Sjogrenovog sindroma. Opisani su slučajevi povezanosti sa bolestima imunodeficijencije, autoimunom leukopenijom i autoimunim hepatitisom [17]. Kordonouri O. i saradnici su utvrdili prisustvo anti TPO antitela u 13% slučajeva kod dece prosečne životne dobi 13 god. Najveći rizik da obole od manifestne bolesti imala su deca sa najvišim nivoom anti TPO antitela udruženo sa anti TG antitelima, što se i dogodilo u polovini slučajeva [18]. U osoba prosečne životne dobi 16 godina TPO i/ili TG antitela utvrđena su kod 18,4%, kod rođaka prvog stepena 7,8% što upućuje na snažan genetski uticaj [19].

Bolest	Prevalenca TPO antitela (%)	Prevalenca ATD (%)
Addisonova bolest (sporadično)	10-50	30
Alopecija areata	5-15	5-15
Celijačna bolest	5-50	5
Perniciozna anemija	50	10-25

Bolest	Prevalenca TPO antitela (%)	Prevalenca ATD (%)
Primarna bilijarna ciroza	30-40	20-30
Reumatoidni artritis	10-30	5-10
Sjögrenov sindrom	50	20-30
Sistemski lupus eritematosus	15-50	5-10
Diabetes mellitus tip 1	20	5-10
Vitiligo	30	10-20

Tabela 2. Najvažnije bolesti povezane sa ATD
(A.P Weetman Thyroid International 2005)

Diabetes mellitus tip 1 i autoimuna tireoidna bolest. Poznato je da su diabetes mellitus tip 1 i autoimuna tireoidna bolest povezani, pri čemu imuna disregulacija igra važnu ulogu, ali je jačina ove povezanosti još uvek diskutabilna [20]. U diabetes mellitusu tip 1 najučestalija su GAD 65 antitela [21]. U većini slučajeva se diabetes mellitus tip 1 javlja mnogo ranije od autoimune tireoidne bolesti. De Block i saradnici iznose da je 22% pacijenata muškog pola preko 26 godina starosti sa tip 1 diabetes mellitusom imalo anti TPO antitela a samo 9% ispitanika imalo je klinički manifestnu ATD [22]. Grey RS. i saradnici su ustanovili supklinički hipotireoidizam u 12% bolesnika sa tipom 1 diabetes mellitus [23]. Žene koje boluju od diabetes mellitusa tip 1 imaju postpartusni tireoiditis tri puta češće u odnosu na zdrave [24]. U latentnom autoimunom diabetes mellitusu veća je učestalost antitireoidnih antitela kod osoba sa višim nivoom GAD antitela te povećan rizik od ATD [25]. Kod naših bolesnika, koji imaju udružen diabetes i autoimunu tireoidnu bolest, zapazili smo da je u većini slučajeva u ranom adultnom periodu dijagnostikovao diabetes mellitus tip 1, a potom, u proseku 10–15 godina, autoimuna bolest štitaste žlezde.

Autoimuna adrenalna insuficijencija i autoimuna tireoidna bolest. Povezanost Addisonove bolesti i autoimune tireoidne bolesti je potvrđena i većina autora preporučuje redovan skrining za ATD kod ovih bolesnika. Kasperlik-Zaluska i saradnici su kod 148 bolesnika sa Addisonovom bolešću utvrdili u 83% TPO antitela, 35% TG antitela, 56% mikrozomalna antitela a u 29% slučajeva je biohemijski potvrđeno postojanje ATD [26]. U grupi od 4000 bolesnika sa ATD, u 1% slučajeva su detektovana antitela na koru nadbubrežne žlezde a u daljem praćenju kod 6 pacijenata došlo je do razvoja Addisonove bolesti unutar 2–6 godina [27]. Przybylik-Mazurek E. sa saradnicima je utvrdio 4.9% slučajeva Addisonove bolesti kod bolesnika sa ATD, a Erichsen MM. sa saradnicima 44% slučajeva ATD kod bolesnika sa Addisonovom bolesti [28,29].

Autoimuni hipofizitis, centralni diabetes insipidus i autoimuna tireoidna bolest. Nakon objavljivanja slučaja smrti bolesnika kod kojeg je utvrđen limfocitni hipofizitis i Hashimoto tireoiditis [30] i ukazivanje na povezanosti bolesti, objavljeni su uglavnom prikazi pojedinačnih slučajeva i retke studije o autoimunoj bolesti hipofize. Skorašnji radovi sugerišu da se izolovani idiopatski deficit hormona rasta može

objasniti autoimunim hipofizitisom baziranim na antipituitarnim antitelima u visokom titru [31]. Monetti L sa saradnicima iznosi da su antipituitarna antitela markeri autoimunog hipofizitisa i utvrdili su njihovo prisustvo u 11,4% slučajeva bolesnika sa ATD sa najvećom učestalošću kod bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom. Kod bolesnika sa pozitivnim antipituitarnim antitelima i prisutnom ATD 18,2% je bilo u okviru autoimunog poliglandularnog sindroma a 81,8% su imali izolovanu ATD [32]. De Bellis A. i saradnici iznose da su kod 20% odraslih pacijenata sa Bazedovljevom bolesti i 28% sa Hashimoto tireoiditisom utvrdili antipituitarna antitela. Bolesnici sa Hashimoto tireoiditisom i sa najvišim nivoom hipofiznih antitela imali su insuficijenciju hormona rasta što je mogući uzrok nepotpunog subjektivnog poboljšanja i pored optimalne doze tiroksina [33]. Pivonello R. sa saradnicima navodi da u nekim slučajevima centralni diabetes insipidus predstavlja bolest verovatno autoimune etiologije. Cirkulišuća antitela za vasopresin sekretujuće ćelije su otkrivene kod trećine bolesnika sa idiopatskim diabetes insipidusom i bila su udružena sa postojanjem drugih endokrinopatija, najčešće sa ATD [34]. Prikazujemo slučaj bolesnika kod koga je u 6. god. života dijagnostikovano hipoparatiroidizam. Iste godine operisana katarakta oba oka. Tokom narednog perioda dolazi do generalizovane alopecije. Nakon 25 godina kod bolesnika je urađena operacija tumora hipofize i imunohistohemijski verifikovan gigantocelularni hipofizitis. Nakon 4 godine dijagnostikovano je Hashimoto tireoiditis.

Hipoparatiroidizam i autoimuna tireoidna bolest. Autoimuni hipoparatiroidizam je redak i najčešće se javlja sporadično iako predstavlja komponentu PGA I. Smatra se da je svega 10–20% svih primarnih hipoparatiroidizama autoimune etiologije sa funkcionalnom supresijom paratiroidnih žlezda te da je ključni agens kalcijum-osetljiv receptor [35]. Goswami R. sa saradnicima je utvrdio postojanje antitela na kalcijum-osetljiv receptor u 49% bolesnika sa hipoparatiroidizmom i kod 13% zdravih ispitanika. Kod 6% bolesnika je utvrđen povišen titar anti TPO antitela [36].

Autoimuna tireoidna bolest i prevremena ovarijalna insuficijencija. Pored drugih uzroka, autoimuni poremećaji su odgovorni u 20% slučajeva prevremene ovarijalne insuficijencije (POF). Kod autoimunog oforitisa prisutna je celularna autoimuna reakcija izazvana poremećenom regulacijom funkcije T limfocita sa limfocitnom infiltracijom folikula u razvoju i produkcijom antiovarijalnih antitela. U 10–40% POF prisutna je neka druga autoimuna bolest, najčešće ATD (25%), potom Addisonova bolest (10%) i diabetes mellitus tip 1 (2%) [37,38].

Zaključak:

- ATD su najčešće u okviru autoimunskih endokrinoloških bolesti.
- Skrining na ATD raditi u drugim autoimunskim bolestima.
- Obrnuti skrining u nekoj redoslednoj autoimunoj bolesti ne raditi na ATD.
- Dijagnoza PGA tip 1 potvrđuje nalaz 2 od 3 ključna člana.

Dijagnoza PGA kada ima samo 1 član i pozitivnu porodičnu anamnezu tragati za drugim.

PGA tip 2: ključni član je autoimuna adrenalna insuficijencija, šire gledano, rođaci 1. linije sa 1 ili 2 člana sa normalnom adrenalnom funkcijom:

- bolesnici sa ATD i/ili DMT1 sa cirkulišućim autoadrenalnim antitelima;
- primarna gonadna insuficijencija I autoimuna adrenalna insuficijencija.

Literatura

1. Kahaly GJ., Polyglandular autoimmune syndromes, *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):11–20.
2. Owen CJ, Cheetham TD., Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38(2):419–36.
3. Eisenbarth GS, Gottlieb PA., Autoimmune polyendocrine syndromes, *N Engl J Med* 2004;350(20):2068–79.
4. LeBoeuf N, Garg A, Worobec S., The autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome, *Pediatr Dermatol.* 2007;24(5):529–33.
5. Shikama N, Nusspaumer G, Holländer GA., Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1, *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38(2): 273–88.
6. Alimohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, et al., Autoimmune polyendocrine syndromes type 1 and NALP 5, a parathyroid autoantigen, *N Engl J Med* 2008;358(10):1018–28.
7. Peterson P., Lessons from Polyendocrine Syndromes. In: Wiersinga W, Drexhage H, Weetman A, Butz S., *The Thyroid and Autoimmunity*, Die Deutsche Nationalbibliothek, Germany 2007; 12–16.
8. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP., The autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy or autoimmune polyglandular syndrome type 1, *Semin Liver Dis* 2009;29(3): 307–14.
9. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O., Clinical manifestation and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1, *J Intern Med* 2009;265(5):514–29.
10. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2), *J Intern Med* 2009;265(5):530–40.
11. Ramos-Lopez E, Lange B, Kahles H, et al., Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II, *BMC Med Genet.* 2008;9:65.
12. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G., Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation, *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(49): 1476–81.
13. Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandema A, Kiehnopf M, Kloos C, Müller UA, Wolf G., Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1, *Med Klin (Munich)* 2009;104(3):183–91.

14. Dultz G, Matheis N, Dittmar M, Bender K, Kahaly GJ., CTLA-4CT60 polymorphism in thyroid and polyglandular autoimmunity, *Horm Metab Wochenschr* 2009;134(49):2504–9.
15. Dultz G, Dittmar M, Kahaly GJ., Genetics of thyroid autoimmunity update and clinical relevance, *Med Klin (Munich)* 2009;104(3):210–9.
16. Bartalena I, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Compri E, Lombardi V., Environment and Thyroid Autoimmunity. In: Wiersinga W, Drexhage H, Weetman A, Butz S., *The Thyroid and Autoimmunity*, Die Deutsche Nationalbibliothek, Germany 2007; 60–73.
17. Feldkamp J., Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment, *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134(49):2504–9.
18. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al., Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes, *Diab Med* 2002;19:518–521.
19. Jaeger C, Petzoldt R, Hatziagelaki E, Bretzel RG., Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first degree relatives, and health control subject, *Diab Care* 2001;24:27–32.
20. Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y., Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families, *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1458–66.
21. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrak V et al., Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM), *Horm Res* 2009;71(4):201–6.
22. De Block CEM, De Leeuw IH, Vertommen JJF et al., Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes, *Clin Exp Immunol* 2001;126:236–241.
23. Gray RS, Borseley DQ, Seth J et al., Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes, *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1034–1037.
24. Weetman AP., Insulin-dependent diabetes mellitus and postpartum thyroiditis: an important association, *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:7–9.
25. Jin P, Zhou ZG, Yang L, Yan X, Wang JP, Zhaung DM, Huang G., Adult-onset latent autoimmune diabetes and autoimmune diabetes and autoimmune thyroid disease, *Zhonghua Nei ke za Zhi* 2004;43(5):363–7.
26. Kasperlik Zaluska A, Czarnocka B, Czech W., High prevalence of thyroid autoimmunity in idiopathic Addison's disease, *Autoimmunity* 1994;18:213–216.
27. Betterie 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;23:327–364.
28. Przybylik-Mazurek E, Kotlinowska B, Kasztelnik M, Stefańska A, Huszno B., Autoimmunological and allergic disorders with Hashimoto and Graves disease, *Przegl Lek* 2006;63(9): 719–22.
29. Erichsen MM, Lørås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J et al., Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry, *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4882–90.

30. Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman, *J Pathol Bact* 1962;83:584–585.
31. De Graff LC, De Bellis A, Bellastella A, Hokken-Koelega AC., Antipituitary antibodies in dutch patients with idiopathic hypopituitarism, *Horm Res* 2009;71(1):22–7.
32. Manetti L, Lupi I, Marselli LL, Albertini S, Cosottini M, Grasso L. et al., Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non autoimmune thyroid diseases, *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2176–81.
33. De Bellis A, Bizzarro A, Conte M, et al., Antipituitary antibodies in adults with apparently idiopathic growth hormone deficiency and in adults with autoimmune endocrine diseases, *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:650–654.
34. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, et al., Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology, *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:1629–1636.
35. Brown EM., Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism, *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38(2):437–45.
36. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, et al., Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic hypoparathyroidism, *E J Endocrinol* 2004;150:9–18.
37. Nelson LM., Primary Ovarian Insufficiency, *N Eng J Med* 2009;360:606–614.
38. Luborsky J., Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies, *J Womens Health Gend Based Med* 2002;585–99.

Spisak skraćenica:

ACTH – adrenokortikotropni stimulišući hormon

AIRE – autoimuni regulatorni gen

APECED – kandidijaza-ektodermalna distrofija

APS – autoimuni poliendokrini sindrom

ATD – autoimuna tireoidna bolest

CTLA-4-T – limfocitni antigen 4

GAD – glutaminske kiseline dekarboksilaza

HLA – histiokompatibilni kompleks

NALP5 – leucinom bogat protein 5

PGA – autoimuni poliglandularni sindrom

POF – prevremena ovarijalna insuficijencija

T4 – tiroksin

TG – tireoglobulin

TPO – tireoidna peroksidaza

TSH – tireostimulišući hormon