

Danuta Galicka-Latała¹
Elżbieta Kozek¹
Jacek Lorkowski²
Mariusz Kózka²
Małgorzata Zwolińska-Wcisło³

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²II Katedra Chirurgii Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

³Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Słowa kluczowe:

- cukrzyca typ 1
- choroba Hashimoto
- celiakia

Key words:

- diabetes type 1
- Hashimoto thyroiditis
- sprue

Responsible for correspondence:

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Danuta Galicka-Latała
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15
Tel. 012 424 83 01
e-mail: dlatala@cm-uj.krakow.pl

Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych – opis przypadku

Autoimmunological disorders coexistence - a case presentation

Przedstawiono opis 23-letniej chorej, u której stwierdzono współwystępowanie kilku schorzeń autoimmunologicznych: cukrzycy, choroby Hashimoto oraz celiakii.

We presented 23-years patient with coexistence autoimmunological disorders: diabetes type 1, Hashimoto thyroiditis and sprue.

Wstęp

Chorzy z cukrzycą typu 1 są narażeni na rozwój kolejnych schorzeń autoimmunologicznych. Najczęściej opisuje się współwystępowanie cukrzycy wraz z celiakią i/lub autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy – chorobą *Hashimoto* [1]. Trudności z wyrównaniem metabolicznym cukrzycy powinny skłonić diabetologów do czynnego poszukiwania innych chorób autoimmunologicznych. Tym bardziej, że czas który upływa od rozpoznania cukrzycy do klinicznego ujawnienia się np. celiakii jest bardzo różny i często nieprzewidywalny dla prowadzącego lekarza [2].

Celiakia (enteropatia glutenowa) należy do zespołów upośledzonego wchłaniania, spowodowanego nadwrażliwością na zawarty w diecie gluten u osób predysponowanych genetycznie.

Opis przypadku

Pacjentka 23-letnia została przyjęta do Kliniki z powodu świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. W wywiadzie – od około miesiąca polidypsja i poliuria, osłabienie, spadek masy ciała. W badaniach biochemicznych wykonanych w dniu hospitalizacji stwierdzono glikemię 25 mmol/l (450 mg/dl). W moczu obecność glukozy i ciał ketonowych. Wzrost: 167 cm Waga ciała: 45,95 kg; BMI: 16,5 kg/m²; WHR: 66/82=0,81; RR: 100/70, 110/70 mmHg

W badaniach laboratoryjnych: OB: 10/24; Morfologia: Erytrocyty: 4450000/ml; Hgb: 14,0 g/dl; Hct: 38,2%; Leukocyty: 7400/ml Płytki krwi: 177000 /ml; Parametry krzepnięcia: APTT: 24,6 sek; INR: 1,04; Badania biochemiczne: Na: 133, 134, 134 141 mmol/l; K: 4,3; 3,4; 4,2; 4,4 mmol/l, mocznik: 6,4 mmol/l; kreatynina: 80 mmol/l; bilirubina: 8,6

mmol/l. Lipidogram: Całkowity cholesterol: 4,92 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,90 mmol/l; HDL-cholesterol: 1,21 mmol/l; triglicerydy: 1,75 mmol/l; Enzymy: AspAT: 27 U/l, AlAT: 33 U/l, fosfataza alkaliczna: 107 U/l, GGTP: 15 U/l. Gazometria: pH: 7,431; pO₂: 75,5 mmHg; pCO₂: 40,9 mmHg; HCO₃⁻: 26,6 mmol/l; BE: 2,1 mmol/l. Badania hormonalne: TSH: 13,7 mU/ml; fT3: 2,84 pmol/l; fT4: 18,32 pmol/l. Badanie ogólne moczu: ciężar właściwy: 1,020 g/ml, pH: 8,0, barwa: słomkowa, przejrzysty, cukier: 0, aceton: 0, białko: 0 urobilinogen: w normie, osad moczu: nabłonki wielokątne płaskie po kilka wpw, nabłonki okrągłe: pojedyncze w preparacie, leukocyty: 20-40 w polu widzenia (wpw), erytrocyty: 3-5 wpw, bakterie: dość liczne wpw, fosforany bezpostaciowe liczne wpw, trójfosforany amonowo-magnezowe: liczne wpw. Badanie bakteriologiczne moczu: 10⁵ *Proteus mirabilis*. HbA_{1c}: 18,1%

RTG klatki piersiowej: Pola płucne bez zmian naciekowych. Wnęki obustronnie nieposzerzone. Sylwetka serca i aorta w granicach normy. Przepona wolna.

EKG: Normogram, rytm zatokowy, miarowy, o częstości około 100/min. Morfologia zapisu w granicach normy.

W leczeniu zastosowano początkowo insulinę dożylnie w pompie infuzyjnej, następnie podskórnie w modelu 4 wstrzyknięć z zastosowaniem 3 wstrzyknięć analogu szybko działającego i jednego wstrzyknięcia insuliny izofanowej. Uzyskano zadowalające wyrównanie metaboliczne pacjentki przy diecie 1600 kcal i dawce dobowej insuliny 39 j.

Kolejne profile glikemii:

godz. 8:00 - 82 mg%, godz. 10:00 - 59 mg%, godz. 13:00 - 63 mg%, godz. 15:00 - 48 mg%, godz. 18:00 - 147 mg%, godz. 20:00 - 109 mg%, godz. 21:30 - 118 mg%, godz. 24:00 - 61 mg%, godz. 03:30 - 83 mg%, godz. 08:00 - 101 mg%.

godz. 08:00- 101 mg%, 10:00- 59 mg%, 13:00 - 61 mg%, 15:00 - 109 mg%, 18:30 - 81 mg%, 20:00 - 59 mg%, 21:30 - 104 mg%, 24:00 - 75 mg%, 03:30- 65 mg%, 08:00 - 116 mg%.

W trakcie leczenia obserwowano pogorszenie ostrości wzroku co wiązano z nagłą normalizacją glikemii. W związku z kilkuletnim wywiadem niedoczynności tarczycy oznaczono TSH, stwierdzając jego podwyższone stężenie, zwiększono substytucyjną dawkę lewotyrosyny. W badaniu moczu stwierdzono cechy infekcji, wobec czego wdrożono leczenie celowanym antybiotykiem. Chora odbyła cykl edukacyjny dla pacjentów z cukrzycą typu 1. Chorą pouczono o możliwości wystąpienia remisji i przejściowego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę. Zalecono, że nie należy jednak całkowicie odstawić insuliny w celu ochrony rezerw wydzielniczych komórek beta. Również pouczono chorą, że objawy pogorszenia widzenia ustąpią w ciągu kilku tygodni. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu z zaleceniami: Dieta cukrzycowa wg pouczenia 1600 kcal. 4 posiłki; insulinoterapia:

godz. 08.00 Insulina Humalog 10 j.
godz. 13.00 Insulina Humalog 10 j.
godz. 16.00 Insulina Humalog 1 j.
godz. 19.00 Insulina Humalog 7 j.
godz. 21.30

Insulina Humulin N 11 j.

oraz zalecono substytucyjną dawkę lewotyrosyny 125 µg rano na czczo.

Po miesiącu od hospitalizacji chora była konsultowana w Poradni Diabetologicznej, gdzie w badaniu fizykalnym stwierdzono brak przyrostu masy ciała (waga 47 kg), ciśnienie tętnicze 108/67 mmHg, glukoza 1 godzina po posiłku 118 mg%. Uzyskano wynik przeciwciał anty-GAD z pobranego podczas hospitalizacji w Klinice materiału – bardzo wysoki, co potwierdziło autoimmunologiczne tło cukrzycy. Zmodyfikowano dawkę insuliny, zwiększono kaloryczność diety.

Po kolejnych dwóch miesiącach chora ponownie konsultowana w tutejszej Poradni, do której zgłosiła się z powodu pogorszenia samopoczucia od 2 dni, silnych dolegliwości bólowych ze strony jamy brzusznej, bardzo dużego wzdęcia brzucha, nudności, wymiotów treścią pokarmową, biegunki, niedocukrzęta. Chora została w trybie pilnym przyjęta do hospitalizacji. W badaniu fizykalnym brzuch wzdęty, bolesność palpacyjną nad całym śródbrzuszem. Pacjentkę konsultowano chirurgicznie w II Katedrze Chirurgii Collegium Medicum UJ, wykona-

no RTG klatki piersiowej, RTG i USG jamy brzusznej. Stwierdzono znaczne zagazowanie pętli jelitowych oraz zaleganie treści pokarmowej w żołądku. Założono sondę do żołądka, uzupełniano płyny i elektrolity, zastosowano Buscolizynę, Nifuroksazyd uzyskując ustąpienie dolegliwości. Zaplanowano dalszą diagnostykę przewodu pokarmowego. Ze względu na wywiad współwystępowania chorób autoimmunologicznych pobrano krew do badania przesiewowego w kierunku celiakii oraz zaplanowano badanie gastroskopowe wraz z pobraniem wycinka z części pozaopuszkowej dwunastnicy do badania histopatologicznego. Ponadto z uwagi na brak miesiączki od sierpnia 2008, co wiązano ze znacznie niewyównaną cukrzycą przy rozpoznaniu choroby oraz niedowagą chorą dwukrotnie konsultowano ginekologicznie. Zalecono oznaczenie FSH i LH a w leczeniu Luteinę oraz dalsze leczenie w Poradni Endokrynologii Ginekologicznej.

W leczeniu cukrzycy zastosowano początkowo insulinę w pompie infuzyjnej, następnie podskórnie w modelu 4 wstrzyknięć z zastosowaniem 3 wstrzyknięć analogu szybko działającego i jednego wstrzyknięcia insuliny izofanowej. Uzyskano zadowalające wyrównanie metaboliczne pacjentki przy diecie 1800 kcal i dawce dobowej insuliny 35j. W związku z niską wartością TSH – 0,036 µU/ml zredukowano substytucyjną dawkę lewotyrosyny do 112,5 µg. Wykonano USG gruczołu tarczowego, które potwierdziło rozpoznanie choroby *Hashimoto*. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana z Kliniki.

Uzyskane wyniki badania przeciwciał przeciwko transglutaminazie w klasie IgA i IgG ujemne. Natomiast w wyniku badania histopatologicznego materiału z biopsji pobranego podczas gastrokopii stwierdzono: powierzchowne i drobne fragmenty błony śluzowej jelita cienkiego o zachowanej budowie kosmków z ogniskowym zwiększeniem liczby wewnątrzabłonkowych limfocytów T CD3+. Obraz histologiczny nie jest w pełni charakterystyczny, jednak przy zgodnych danych klinicznych (serologicznych) może odpowiadać celiakii, typ I wg *Marsha-Oberhubera*.

Zlecono chorej wdrożenie diety bezglutenowej oraz wykonano badania laboratoryjne: albumina 47 g/l, fosfor 1,56; 1,44 mmol/l, wapń całkowity: 2,34 mmol/l, żelazo 20,80 µmol/l, kortyzol 13,5 µg/dl.

Kontrolna wizyta chorej w poradni diabetologicznej wykazała znaczną po-

prawę. Chora bez dolegliwości gastrycznych, przytyła 5 kg, powrócił prawidłowy cykl miesięczny. Ustąpiły problemy z wyrównaniem cukrzycy.

Dyskusja

Współwystępowanie schorzeń autoimmunologicznych jest bardzo ważnym problemem dla chorych na cukrzycę typu 1. Szczególnie, że zarówno choroba *Hashimoto*, jak i tym bardziej celiakia wpływają na wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Nie wykryta celiakia u chorych, którzy nie mają objawów klinicznych może spowodować wtórne objawy, w tym osteoporozę oraz anemię [1-10].

Podstawą rozpoznania celiakii jest ocena histopatologiczna wycinka z części pozaopuszkowej dwunastnicy oraz diagnostyka serologiczna polegająca na oznaczeniu miana autoprzeciwciał przeciw endomysium (IgA EMA) oraz przeciw transglutaminazie tkankowej (IgA tTG). W badaniu histopatologicznym celiakia charakteryzuje się zanikiem kosmków w jelicie cienkim, jak również naciekami limfocytarnymi w zakresie błony śluzowej jelita cienkiego, jelita grubego oraz w żołądku. Przewlekły stan zapalny w zakresie jelita cienkiego jest przyczyną zaburzeń wchłaniania, opóźnienia perystaltyki i tym samym odpowiada za zaburzenia we wchłanianiu węglowodanów prostych. Stąd u chorych z cukrzycą oraz współwystępującą nierozpoznaną celiakią trudności z wyrównaniem metabolicznym cukrzycy.

W pracy opublikowanej przez *Karavanaki* i wsp. [6] na łamach *Hormon Research* autorzy wśród 144 dzieci w wieku 12,3 ± 4,6 lat z cukrzycą typu 1 średnio trwającą 4,6 ± 3,8 lat ocenili częstość występowania przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), tyreoglobulinie (anty-TG), tkankowej transglutaminazie (anty-tTG IgA) oraz przeciwko kwasowi glutaminowemu (anty-GAD). Wykazali, że anty-GAD występują u 53,2% dzieci, anty-TPO u 17,4%, anti-TG u 11,1%, anty-tTG IgA u 7,6%. U dzieci z dodatnimi przeciwciałami anti-TG i anty-TPO aż u 60% doszło do rozwinięcia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy a u tych, u których były dodatnie przeciwciała anty-tTG IgA potwierdzoną w badaniu biopsyjnym celiakię stwierdzono aż u 62,5%. Ponadto w grupie dzieci z dodatnimi przeciwciałami anty-TG IgA dominowały dziewczynki (OR 4,47; p=0,068) natomiast starszy wiek dzieci był związany z obecnością

przeciwciał anti-TG (OR 22,9, p=0,041). Autorzy tej pracy wykazali ponadto współwystępowanie przeciwciał anti-GAD z przeciwciałami przeciwtarczycowymi (anty-TPO i anty-TG) (OR 4,98; p=0,09) – co można wiązać jak sugerują autorzy z koniecznością rozważenia diagnostyki w kierunku współwystępowania chorób autoimmunologicznych w wieku dorosłym [8].

Czynne poszukiwanie celiakii lub autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w wieku dorosłym zaleca także *Freeman*, szczególnie u chorych z osteopenią [7].

W badaniu wieloośrodkowym (177 ośrodków w Austrii i Niemczech) obejmującym 31 104 pacjentów w wieku poniżej 18 lat, leczonych z powodu cukrzycy typu 1 dodatnie przeciwciała sugerujące celiakię stwierdzono u 11% a dodatnie przeciwciała przeciw tarczycowe aż u 15% [9].

Bardella i wsp. wykazali współwystępowanie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym w grupie chorych na celiakię odpowiednio 25,6%, w grupie chorych z chorobą *Crohna* – 21,1% a w grupie z wrzodziejącym zapaleniem jelita – 10%. Najczęściej choroby przewodu pokarmowego współwystępowały z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (chorobą *Hashimoto*) [8].

Również w oparciu o uzyskane wyniki autorzy z ośrodka duńskiego *Hadithi M.* i wsp. zalecają czynne poszukiwanie choroby *Hashimoto* u chorych na celiakię i odwrotnie u chorych na choroby *Hashimoto* celiakii [10].

W schemacie leczenia należy uwzględnić możliwość spożywania w ramach diety bezglutenowej wielu posiłków w ciągu dnia wraz z odpowiednią dawką analogu szybko działającego. Taki schemat terapeutyczny zapobiegnie nagłej hipo- i hiperglikemii u chorego szczególnie w okresie rozpoznania celiakii. Analog o długim czasie działania, który można było rozważyć u opisywanej chorej zapewniłby stałą stabilną dawkę insuliny. Ze względu jednak na koszty tego preparatu w Polsce, nie każdy chory może go zakupić.

W dalszej obserwacji klinicznej należy uwzględnić możliwość wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy, szczególnie u chorej z już rozpoznanymi chorobami o tle autoimmunologicznym.

Wnioski

1. U chorych z chorobami o tle autoimmunologicznym w tym cukrzycą typu 1 i/lub chorobą *Hashimoto* należy czynnie poszukiwać celiakii. Wczesne rozpoznanie celiakii i włączenie leczenia dietetycznego może zapobiec groźnym jej powikłaniom oraz poprawić jakość życia tych chorych.

2. Konieczne jest wprowadzenie schematów diagnostycznych u chorych z cukrzycą typu 1 w celu poszukiwania innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym w tym przede wszystkim celiakii oraz choroby *Hashimoto*.

Piśmiennictwo

1. **Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocco M, Tortul C, Valussi M, Cricchiutti G, Berti I, Trevisiol C, Azzoni E, Neri E, Torre G, Martellosi S, Soban M, Lenhardt A, Cattin L, Ventura A.** Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 151-155
2. **Galicka-Latała D, Zwolińska-Weisło M, Sosin-Rudnicka L, Rozpondek P.** Ocena znaczenia współwystępowania celiakii u chorych z cukrzycą typu 1. Czy celiakia może wpływać na przebieg cukrzycy? (The role of celiac disease and type 1 diabetes coexistence. Is celiac disease responsible for diabetic status?). *Przegl Lek* 2009; 4: 170-175.
3. **Tighe MR, Hall MA, Barbado M et al.** HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in southern European population. *Tissue Antigens* 1992; 40: 90-94.
4. **Torres MI, Lopez Casado MA, Rios A.** New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2007; 28: 1156-1162.
5. **Setty M, Hormaza L, Guandalini S.** Celiac disease. Risk Assessment, Diagnosis and Monitoring. *Mol Diag Ther* 2008; 12: 289-293.
6. **Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E et al.** Screening for associated autoimmunity In children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71: 201-206.
7. **Freeman HJ.** Adult celiac disease in the elderly. *World J. Gastroenterol* 2008; 14: 6911.
8. **Bardella MT, Elli L, Matteis SD et al.** Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2009; 41: 139-143.
9. **Froehlich-Reitere EE, Hofer S, Kaspers S et al.** Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 546-551.
10. **Hadithi M, de Boer H, Meijer JW et al.** Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1715-1720.
11. **Buyschaert M.** Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66: 237-240.