

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 01.03.2013 • Poprawiono/Corrected: 27.05.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 03.06.2013

© Akademia Medycyny

Przełom nadnerczowy u 59-letniej kobiety z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wieloguczołowej typu 2 – opis przypadku

Addisonian crisis in a 59 year old woman with polyglandular autoimmune syndrome type 2 – case report

Amadeusz Woźniak¹, Krzysztof Szmyt¹, Anna Kluzik²¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.² Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Streszczenie

Wstęp. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej (APS) charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem niedoczynności kilku gruczołów wydzielania wewnętrznego. Typ 2 definiowany jest przez obecność dwóch lub więcej z następujących chorób: choroby Addisona, choroby Gravesa, choroby Hashimoto, cukrzyca typu 1 i innych. **Opis przypadku.** Artykuł przedstawia opis 59-letniej chorej z ciężką niedoczynnością kory nadnerczy w przebiegu APS 2, zwracając uwagę na problemy diagnostyczne i terapeutyczne związane z leczeniem APS. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 183-188.*

Słowa kluczowe: autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej, zespół Schmidta, przełom nadnerczowy, choroba Hashimoto

Abstract

Background. The autoimmune polyglandular syndrome (APS) is characterized by a presence of several autoimmune endocrine disorders which occur simultaneously. Type 2 is defined by an occurrence of two or more following diseases: Addison disease, Graves disease, Hashimoto disease, type 1 diabetes mellitus and others. **Case report.** This article presents a case of 59 year old woman with a severe adrenal failure caused by an APS. We would like to draw your attention to the problems with diagnosis and treatment in the APS. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 183-188.*

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, Schmidt's syndrome, Addisonian crisis, Hashimoto disease

Wstęp

Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wieloguczołowej (autoimmune polyglandular syndromes - APS) to schorzenia rzadkie, opisywane jako

występowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym, obejmującym dwa lub więcej gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zespoły te zostały podzielone, ze względu na swą kliniczną manifestację, na 4 typy (tabela I) [1].

Tabela I. Autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej (APS) – klasyfikacja przygotowana w odniesieniu do [1]

Table I. Autoimmune polyglandular syndrome (APS) - classification prepared according to [1]

Typ 1	Choroba Addisona, przewlekła niedoczynność przytarczyc i przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa - dwa z wymienionych muszą być zawsze obecne.
Typ 2	Choroba Addisona (zawsze obecna), choroba autoimmunologiczna tarczycy oraz/lub cukrzyca typu I.
Typ 3	Choroba autoimmunologiczna tarczycy z jednym lub kilkoma innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, ale z wyłączeniem Choroby Addisona oraz/lub niedoczynności przytarczyc.
Typ 4	Inne kombinacje chorób autoimmunologicznych niekwalifikujące się do powyższych typów.

W typie 1 APS, nazywanym także zespołem APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) współistnieją niedoczynności przytarczyc i niewydolności kory nadnerczy wraz z przewlekłą kandydozą błon śluzowych i skóry. Jest on związany z obecnością mutacji genu kontrolującego tolerancję immunologiczną (AIRE) i dziedziczony w sposób autosomalny recesywny [2,3]. Zwykle występuje u dzieci, a pełna manifestacja kliniczna pojawia się najczęściej przed 20 rokiem życia. Nie odnotowano związku pomiędzy częstością występowania APS I, a płcią [1].

APS typu 2 składa się z choroby Addisona (jest ona stałym elementem zespołu) w połączeniu z autoimmunologiczną chorobą tarczycy (zespół Schmidta) i/lub cukrzycy typu I. W przypadku współwystępowania wszystkich trzech schorzeń jednocześnie mówimy o zespole Carpentera. Typ 2 APS może być także związany z dodatkową obecnością innych i rzadziej występujących składowych o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: bielactwo, łysienie plackowate, zanikowe zapalenie żołądka, anemia złośliwa, czy hipogonadyzm hipergonadotropowy [1,4]. Zespół ten jest chorobą wielogenową z dziedziczeniem autosomalnym dominującym i niepełną penetracją. Znalaziono powiązania z wieloma genami, takimi jak geny: HLA B8 i DR3, genami MHC klasy III (głównie gen TNF- α), genem MICA (MHC class I related gene A), genem CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen

4) oraz genem PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) [3]. Zespół ten może wystąpić w każdym wieku oraz u obu płci, ale najczęściej pojawia się u kobiet w przedziale wiekowym między 20 a 60 rokiem życia [1,2,6].

APS typu 3 został zdefiniowany jako jednoczesne występowanie autoimmunologicznej choroby tarczycy z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, jak: cukrzyca typu I, zanikowe zapalenie żołądka, anemia złośliwa, bielactwo, łysienie plackowate, *myasthenia gravis* i inne. W typie tym nie występuje choroba Addisona, ani niedoczynność przytarczyc (charakterystyczne odpowiednio dla APS 2 i APS 1) [1,5].

APS typu 4 jest związany z jednoczesnym występowaniem takich kombinacji chorób autoimmunologicznych, których nie można zakwalifikować do wcześniej wymienionych typów. Może być to np. choroba Addisona bez innych głównych składowych, jak: niedoczynność tarczycy lub cukrzyca typu I (dla APS 2), przewlekła kandydoza i nadczynność przytarczyc (dla APS 1), ale z obecnością innych chorób autoimmunologicznych, np.: celiakii, bielactwa, zanikowego zapalenia żołądka etc.

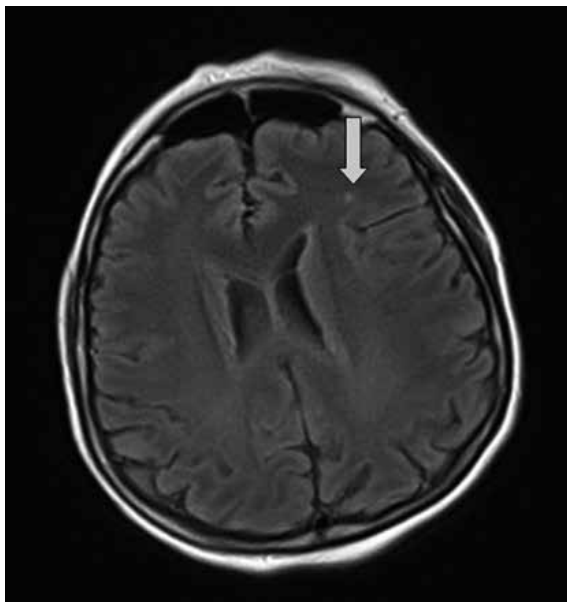
Praca prezentuje opis przypadku 59-letniej kobiety, która prezentowała objawy APS typu 2, z rozwiniętym przełomem nadnerczowym.

Opis przypadku

59-letnia kobieta została przyjęta do oddziału gastroenterologii w szpitalu klinicznym z powodu nudności, wymiotów, osłabienia oraz utraty masy ciała (8 kg) trwających od miesiąca. W wywiadzie: niedoczynność tarczycy leczona L-tyroksyną (150 μ g/d) oraz wykryte podczas wcześniejszej gastroskopii zapalenie błony śluzowej żołądka, ponadto pobyt turystyczny na Dominikanie 2 miesiące przed pojawieniem się pierwszych objawów. W badaniu przedmiotowym skóra sucha, koloru ziemistego z przebarwieniami oraz ciśnienie tętnicze 90/55 mmHg. W badaniach laboratoryjnych: hiponatremia (127 mmol/L), normokalemia (4,93 mmol/L), niedokrwistość z podwyższoną wartością MCV (100,3 fL), leukopenia (3600/ μ l) oraz nieznacznie podwyższone wartości OB (23 mm/h) i CRP (21,7 mg/l). Rozpoczęto diagnostykę w kierunku schorzeń układu pokarmowego. Z powodu utrzymujących się niskich wartości ciśnienia, nudności, wymiotów i uczucia osłabienia, czternastego dnia pobytu chorej wykonano badanie poziomu korty-

zolu we krwi (0 nmol/l), a następnie poziomu ACTH (107 pg/ml). Na podstawie wyników oraz objawów klinicznych rozpoznano u chorej przełom nadnerczowy i rozpoczęto leczenie substytucyjne hydrokortyzonem (100 mg/ 6 godz. i.v.). Kontynuowano także leczenie substytucyjne L-tyroksyną (150 µg/d). Z powodu nasilającej się niewydolności krążenia, postępującego osłabienia oraz narastających zaburzeń świadomości u pacjentki, pomimo wdrożonego leczenia substytucyjnego, po konsultacji przekazano pacjentkę do oddziału intensywnej terapii (OIT).

W trakcie hospitalizacji na OIT chora wymagała leczenia katecholaminami oraz intensywnej płynoterapii. Kontynuowano także leczenie substytucyjne hydrokortyzonem uzyskując poprawę stanu ogólnego chorej oraz normalizację poziomu kortyzolu we krwi. Po wykonaniu dodatkowych badań biochemicznych oraz konsultacji endokrynologicznej, u chorej rozpoznano niedokrwistość megaloblastyczną oraz chorobę Hashimoto (tabela II). W wykonanym z powodu utrzymujących zaburzeń świadomości badaniu NMR głowy, wykazano pojedyncze ogniska niedokrwienne, związane prawdopodobnie z hipotensją (zdjęcie 1.). W związku z poprawą stanu ogólnego pacjentkę przekazano z powrotem do Kliniki Gastroenterologii.



Zdjęcie 1. MR głowy: ogniska hiperintensywne świadczące o niedokrwieniu
Picture 1. Head MRI: hyperintense areas as an evidence of ischaemia



Zdjęcie 2. KT jamy brzusznej z poziomami płynów w jelitach

Picture 2. Abdominal CT scan with an accumulation of fluids in the intestine

Tabela II. Wyniki laboratoryjne podczas pierwszego pobytu na OIT

Table II. Laboratory results during first stay in the ICU

Na ⁺ mmol/l (N: 136-148)	133
CRP mg/l (N: <5,00)	1,90
Wit B12 pg/ml (N: 191-683)	151,2
RBC x 10 ⁶ /µl (N: 3,50-5,20)	2,91
Hb g/dl (N: 12,0-15,6)	10,0
HCT % (N: 33-46)	29,0
MCV fl (N: 80-99)	99,7
WBC x 10 ³ /µl (N: 3,90-11,0)	8,1
Glukoza mg/dl (N: 74-106)	202
TSH µU/ml (N: 0,27-4,20)	2,06
FT3 pmol/L (N: 2,40-6,80)	2,37
FT4 pmol/L (N: 11,5-21)	13,52
Anty-TG IU/ml (N: 10-115)	1424
Kortyzol nmol/l (N: 171-536)	578

Podczas ponownego pobytu pacjentki w oddziale gastroenterologii, w trakcie leczenia zauważono regresję objawów związanych z encefalopatią, jednak utrzymywały się objawy w postaci: bólów brzucha, braku apetytu. Dodatkowo pojawiła się wodnista biegunka, dodatnie objawy otrzewnowe. W badaniach dodatkowych (tomografia komputerowa oraz ultrasonografia jamy brzusznej), jakie wykonano w tym czasie, wykazano cechy niedrożności jelit, najprawdopodobniej porażennej (zdjęcie 2.). W badaniach laboratoryjnych utrzymywały się zaburzenia elektrolitowe z dominacją hiponatremii oraz cechy stanu zapalnego (wdrożono

antybiotykoterapię), a także gwałtownie pogłębiająca się niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia (tabela III). Zaburzenia hematologiczne skonsultowano z hematologiem, który po wykonaniu cytometrii przepływowej wykluczył chorobę rozrostową, podkreślając, że towarzysząca pancytopenii limfocytoza może być wynikiem rozwijającego się stanu zapalnego. Mimo wykonanych posiewów, nie znaleziono ogniska zakażenia. Z powodu pogorszenia stanu klinicznego i rozwijającej się zespołu ostrej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), chorą ponownie przekazano do oddziału intensywnej terapii.

Tabela III. Drugi pobyt w Klinice Gastroenterologicznej
Table III. Second stay in the Gastroenterology Clinic

Na ⁺ mmol/l (N: 136-148)	129
ICRP mg/l (N: < 5,00)	284
IOB mm/godz. (N: <12)	151,2
RBC x 10 ⁶ /μl (N: 3,50-5,20)	1,91
Hb g/dl (N: 12,0-15,6)	8,8
HCT % (N: 33-46)	25,9
MCV fl (N: 80-99)	96,3
WBC x 10 ³ /μl (N: 3,90-11,0)	1,37
Kortyzol nmol/l (N: 171-536)	598

Po ponownym przyjęciu pacjentki do OIT w stanie ciężkim, kontynuowano diagnostykę (tabela IV) i włączono intensywne leczenie objawowe. Z powodu nasilających się objawów pancytopenii, kwasicy metabolicznej oraz postępującej niewydolności krążeniowo-oddechowej, wdrożono wentylację mechaniczną, leczenie aminami presyjnymi, ciągłą hemofiltrację oraz przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Jednocześnie wprowadzono antybiotykoterapię empiryczną o szerokim spektrum, ponieważ - mimo

pobranych posiewów - nie udało się ustalić czynnika etiologicznego stanu zapalnego. U chorej rozpoznano zespół niewydolności wielonarządowej (MODS). W piątą dobę hospitalizacji doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie asystolii.

W wykonanym badaniu sekcyjnym uwagę zwracały rozproszone ogniska świeżego zawału lewej komory, przekrwienie bierne płuc z obrzękiem pęcherzykowym, liczne nadżerki w błonie śluzowej żołądka, oraz nadżerki i ogniska martwicy w jelitach. Ponadto: zanik włókniasty tarczycy (klinicznie wole Hashimoto) i obu nadnerczy, stłuszczenie i ogniskowa martwica wątroby oraz gruczolak przytarczyc.

Omówienie

Nasza pacjentka została przyjęta do szpitala z objawami zagrażającego przełomu nadnerczowego, takimi jak: osłabienie, brak apetytu, nudności, wymioty, obniżone ciśnienie tętnicze, bez towarzyszących bólów brzucha. Obraz ten nie był jednak ściśle patognomoniczny dla przełomu nadnerczowego [8]. Dodatkowo nałożyły się na niego także objawy współistniejącej niedokrwistości. Dlatego, oprócz obecnych przebarwień, kolor skóry chorej był ziemisty. Podczas dalszej hospitalizacji pojawiły się u naszej pacjentki zaburzenia świadomości oraz objawy wstrząsu, co wskazywałoby na rozwój pełnoobjawowego przełomu nadnerczowego, który nie miał jednak ściśle klasycznego przebiegu.

W opisywanym przypadku, należy zwrócić uwagę na powikłania związane z chorobą podstawową. Przyczyną zmian niedokrwienych, wykazanych w badaniu MRI głowy, i pogorszenia się stanu neurologicznego, mogły być niskie wartości ciśnienia tętniczego krwi, związane z nierozpoznanym i rozwijającym

Tabela IV. Wyniki podczas drugiego pobytu pacjentki na OIT
Table IV. Laboratory results during second stay in the ICU

	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5
RBC x 10 ⁶ /μl (N: 3,50-5,20)	2,71	2,44	2,33	2x,31	2,54
Hb g/dl (N: 12,0-15,6)	8,4	7,5	7,1	6,8	7,6
HTC % (N: 33-46)	24,1	22,1	19,8	19,9	23
MCV fl (N: 80-99)	88,9	90,6	85	86,1	90,6
PLT x 10 ³ /μl (N: 130-400)	106	18	8	32	6
WBC x10 ³ /μl (N: 3,90-11,0)	1,3	0,9	0,63	0,5	0,3
CRP mg/l (N: < 5,00)	-	281,7	-	238,8	203
Mleczany mmol/l (N: 0,5-2,2)	5,7	6,7	4,0	-	13,5
Prokalcytonina ng/ml (N: < 0,50)	3,01	2,71	3,52	-	-

się przełomem nadnerczowym. Przepływ mózgowy utrzymywany jest na relatywnie stałym poziomie, w porównaniu do innych narządów. Przy czym, nie jest on jednakowy we wszystkich jego rejonach, co zależne jest w dużej mierze od ich aktywności. Za jego regulację odpowiedzialne są procesy metaboliczne (wpływające na wartość pH, pCO₂, pO₂), metabolity, jak adenozyzna i potas oraz - w mniejszym stopniu - kontrola nerwowa, utrzymujące stały mózgowy przepływ krwi w granicach MAP 50-150 mmHg. Krążenie mózgowe utrzymuje wystarczający przepływ przy średnim ciśnieniu tętniczym na poziomie 50-60 mmHg, ale poważne ryzyko niedokrwienia wzrasta przy jego spadku do 40 mmHg. Wraz z wiekiem dochodzi do remodelingu i przerostu ścian tętnic mózgowych, co powoduje przesunięcie w górę maksymalnych i minimalnych wartości ciśnienia, pomiędzy którymi utrzymany jest stały przepływ mózgowy krwi [10]. U naszej 59-letniej pacjentki średnie ciśnienie tętnicze w kilkukrotnych dobowych pomiarach oscylowało w dolnych granicach autoregulacji (50-60 mmHg) u osób młodych, co mogło być przyczyną wystąpienia zmian niedokrwienych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Porażenna niedrożność jelit spowodowana była prawdopodobnie długotrwałe utrzymującym się ciężkim stanem chorej. Dodatkowo mogła być też źródłem translokacji drobnoustrojów do krwi. Ujemne posiewy uzyskane z krwi chorej możemy tłumaczyć w dwojaki sposób: większa część posiewów została pobrana już po wprowadzeniu empirycznej antybiotykoterapii lub zakażenie wywołane było pierwotnie drobnoustrojem „tropikalnym” (pobyt na Dominikanie 2 miesiące przed pojawieniem się objawów).

U pacjentki obserwowano także postępującą pancytopenię z limfocytosą, co nie jest klasycznym objawem przełomu nadnerczowego. Mogło być to związane z nierozpoznaną niedokrwistością z niedoboru witaminy B12, która może mieć związek z wykrytym wcześniej (zgłaszanym w wywiadzie) w gastrokopii zapaleniem żołądka. Choroba Addisona i Biermera (syn. niedokrwistość złośliwa) podawana jest jako jedna z dodatkowych składowych zespołu Schmidta (APS-2), mogła więc występować u naszej pacjentki, jednak podczas jej pobytu w szpitalu nie wykonywano badań na obecność przeciwciał przeciw czynnikowi wewnątrztrzonu i przeciw komórkom okładzinowym żołądka, by potwierdzić to rozpoznanie.

Istotnym problemem było uzyskanie jedynie przejściowej poprawy stanu klinicznego chorej pod-

czas leczenia substytucyjnego. Mimo adekwatnego leczenia APS-2, jej stan się pogarszał. Fakt ten mógł mieć związek z opóźnionym rozpoznaniem i wystąpieniem szeregu wymienionych wyżej powikłań. Na pewnym etapie leczenia prawdopodobnie doszło także do infekcji i rozwoju SIRS (zespołu ostrej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej), co doprowadziło do załamania mechanizmów kompensacyjnych organizmu i, mimo wysokospecjalistycznego leczenia, pacjentki nie udało się uratować.

Pełnoobjawowe autoimmunologiczne zespoły niedoczynności wielogruzołowej występują dość rzadko (1,4-4,5/100 000) [4], co zapewne wpływa na doświadczenie lekarzy różnych specjalności związane z ich rozpoznawaniem. Podobnie w przypadku naszej pacjentki, mimo wielu objawów wskazujących, niedoczynność kory nadnerczy, jeden z elementów składowych APS, została rozpoznana dość późno. W przebiegu autoimmunologicznej niedoczynności wielogruzołowej może dojść do rozwinięcia się zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego. Inne powikłania, mogące wystąpić w zespole Schmidta, związane są chorobami składowymi APS. Na szczególną uwagę, oprócz wymienionego przełomu nadnerczowego, należy zwrócić na zagrażającą życiu śpiączkę hipometaboliczną, związaną ze skrajnie ciężką niedoczynnością tarczycy, zwłaszcza gdy nie uda się szybko ustalić rozpoznania. Odległym efektem współwystępującej choroby Hashimoto może być pierwotny chłoniak złośliwy tarczycy. Możliwy jest też rozwój cukrzycy typu I (pełnoobjawowego zespołu Carpentera) z jej wszystkimi następstwami i powikłaniami [8,9]. Informacje te mogą być istotne dla lekarzy prowadzących pacjentów z już rozpoznanym i leczonym APS 2.

Należy pamiętać, że leczenie niedoczynności tarczycy, przy nierozpoznanej chorobie Addisona może pogorszyć stan pacjenta i przyspieszyć wystąpienie przełomu nadnerczowego. Stosowanie L-tyroksyny, przy jednocześnie nierozpoznanej niedoczynności kory nadnerczy, wiąże się z przywróceniem prawidłowego tempa metabolizmu i zwiększeniem zapotrzebowania oraz przyspieszeniem klirensu hormonów sterydowych, w stosunku do stanu w niewyrównanej niedoczynności tarczycy [7]. Efektem tego może być nasilenie objawów niedoczynności kory nadnerczy, czy nawet, jak w tym przypadku, wystąpienie pełnoobjawowego, zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego. Istotnym jest więc, zwrócenie uwagi na możliwe współistniejące schorzenia układu dokrewnego, jeszcze

przed wdrożeniem leczenia substytucyjnego.

Należy także uwzględnić „niekompletne zespoły APS” [4], czyli sytuację, gdy pacjent rozwinął objawową chorobę, stanowiącą składową jednego z zespołów (np.: chorobę Hashimoto w APS 2), z jednoczesną obecnością przeciwciał autoimmunologicznych, charakterystycznych dla innych chorób składających się na dany zespół (w naszym przypadku przeciwciał przeciw korze nadnerczy). Chorzy tacy mają dużo większe ryzyko rozwoju pełnoobjawowego APS w późniejszym wieku. Sytuacja taka jest dużo częstsza, gdyż zespoły niedoczynności wielogruzołowych rzadko pojawiają się od razu jako pełnoobjawowe. W opublikowanych badaniach [4] autorzy szacują występowanie niekompletnych postaci APS 2, sięgające nawet do 150/100 000. Część autorów prac sugeruje prowadzenie badań na obecności autoprzeciwciał u pacjentów z rozpoznaną już chorobą autoimmunologiczną jednego z narządów, wchodzących w skład typowej kombinacji zespołów APS. Postuluje się oznaczanie autoprzeciwciał przeciw korze nadnerczy ACA (Adrenal Cortex Antibodies) lub przeciwciał przeciw 21-hydroksylazie, u pacjentów z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy co 2-3 lata. Pozwoliłoby to wykrywać pacjentów z postaciami niekompletnych APS [4]. Uzupełnieniem badań byłyby

testy czynnościowe, jak np. w przypadku nadnerczy test stymulacji z ACTH, pozwalające na wcześniejsze wykrycie postaci subklinicznych niedoczynności. Ze względu na koszty tych badań nie jest możliwe obecnie stosowanie ich jako badań skriningowych.

Niniejszym opisem przypadku chcieliśmy zwrócić uwagę na problemy związane z diagnostyką oraz leczeniem zespołów niedoczynności wielogruzołowej, a także możliwych powikłań i następstw związanych z ich opóźnionym rozpoznaniem. Ponadto mamy nadzieję, że wymieniona w artykule metoda wczesnego wykrywania osób zagrożonych wystąpieniem pełnoobjawowego APS typu 2, pomoże w przyszłości we wcześniejszym rozpoznawaniu i zapobieganiu ciężkim powikłaniom związanym z tym zespołem.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Amadeusz Woźniak
ul. Zbąszyńska 19/6; 60-359, Poznań
☎ (+48 61) 603 927 222
✉ amek2000@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Neufeld M, MacLaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric Ann* 1980;9:154-62.
2. Lloyd RV. Polyglandular autoimmune syndromes. Chapter 25. In: Lloyd RV, editor. *Endocrine Pathology: Differential diagnosis and molecular advances*. Rochester, MN: Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2010.
3. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009;161:11-20.
4. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225-33.
5. 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;23:327-64.
6. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:355-62.
7. Graves LIII, Klein RM, Walling AD. Addisonian Crisis Precipitated by Thyroxine Therapy: A Complication of Type 2 Autoimmune Polyglandular Syndrome. *South Med J* 2003;96:824-7.
8. Szczeklik A, Gajewski P. Choroby tarczycy. In: Barbara Jarzab, editor. *Choroby wewnętrzne* 2009. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2009.
9. Type II Polyglandular Autoimmune Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/124287-overview#a0101>.
10. Traczyk WZ, Trzebski A. Przepływ krwi w niektórych obszarach naczyniowych i regulacja ciśnienia tętniczego krwi. In: Andrzej Trzebski, editor. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.