

Dorota Szczablowska¹, Andrzej Hebзда¹,
Stanisław Wojtuń²

Received: 06.09.2011

Accepted: 15.09.2011

Published: 31.10.2011

Choroby autoimmunizacyjne w praktyce lekarskiej

Autoimmunological diseases in medical practice

¹ 5. Wojskowy Szpital Kliniczny w Krakowie, Klinika Chorób Wewnętrznych. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Gryś

² Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Klinika Gastroenterologii. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Adres do korespondencji: Lek. med. Dorota Szczablowska, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny w Krakowie, Klinika Chorób

Wewnętrznych, ul. Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków, tel.: 12 630 82 23, e-mail: dorota.szczablowska@gmail.com

Projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki, nr: N N402 577740

Streszczenie

W codziennej praktyce lekarskiej coraz częściej spotykamy się ze schorzeniami rozwijającymi się na podłożu zaburzeń autoimmunologicznych. Jest to grupa schorzeń, do których rozwoju przyczynia się koincydencja szeregu czynników genetycznych i środowiskowych. Autoimmunizacja jest reakcją immunologiczną organizmu skierowaną przeciwko antygenowi lub grupie własnych antygenów. Wiąże się z utratą zdolności układu odpornościowego do rozróżniania antygenów „własnych” i „obcych”, co prowadzi do niszczenia własnych tkanek. W rozwoju chorób autoimmunizacyjnych odgrywają rolę dwa główne patomechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie objawów chorobowych. Schorzenia autoimmunologiczne dotyczą 3-8% światowej populacji ogólnej, z przewagą płci żeńskiej. W ostatnich latach notuje się wzrost zapadalności na te choroby. Częstość ich występowania zwiększa się wraz ze wzrostem szerokości geograficznej. Mają one klinicznie przebieg przewlekły i charakteryzują się okresami zaostrzeń i remisji. Ich konsekwencją może być inwalidzstwo, a nawet śmierć. Szczyt zachorowań występuje pomiędzy okresem dojrzewania a wiekiem emerytalnym, dotyczy więc ludzi w tak zwanym okresie produkcyjnym. Ostatnio zwraca się coraz większą uwagę na możliwość współwystępowania różnych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Uświadomienie sobie takiej możliwości może naprowadzić nas na właściwe tory diagnostyczno-terapeutyczne, a to pozwoli na ustalenie właściwego rozpoznania i wdrożenie odpowiedniego leczenia, co przyspieszy powrót do zdrowia naszych pacjentów i skróci tym samym okres absencji chorobowej. Niniejsza praca ma na celu przypomnienie o możliwościach koincydencji różnych chorób autoimmunologicznych.

Słowa kluczowe: choroby autoimmunologiczne, autoimmunologiczne zespoły wielogrzuczołowe, przeciwciała, epitopy, antygeny

Summary

Autoimmunological diseases are becoming more common in everyday medical practice. It is a group of diseases which originate from coincidence of genetic and environmental factors. Autoimmunisation is an immunological reaction directed against organisms own antigens or group of antigens. It is attributed to loss of distinguishing of own and else antigens, which leads to destruction of body tissues. There are two main patomechanisms responsible for destruction of cells and tissues: cellular and humoral. Synergy of those mechanisms is responsible for occurrence of symptoms. Autoimmunological diseases occur in 3-8% of world population, more often in women. In recent years incidence of these diseases has been steadily rising. Occurrence increases with increase of latitude. They are characterised by chronic course with remissions and flares. They can result in disability or even death. Most diagnoses are established between puberty period, and retirement, so it affects mostly working people. Recently it has been noted that more than one autoimmunological disease can occur in one patient. This realisation can set physician on right course of diagnostic-therapeutic process, which facilitates right diagnosis and introduction of adequate treatment, which will hasten improvement of patients' health and reduces sick absence. This paper is to remind of possibility of simultaneous occurrence of more than one autoimmunological disease.

Key words: autoimmunological disease, autoimmune polyglandular syndrome, antibodies, epitopes, antigens

W codziennej praktyce lekarskiej coraz częściej spotykamy się ze schorzeniami, u podłoża których leżą zaburzenia autoimmunologiczne⁽¹⁻³⁾. Nierzadko napotykałyśmy wtedy na trudności z ustaleniem odpowiedniego schematu diagnostyczno-terapeutycznego, który pozwoliłby na postawienie właściwej diagnozy i dobranie optymalnego leczenia. Tymczasem próba prześledzenia patomechanizmu rozwoju poszczególnych chorób oraz zwrócenie uwagi na możliwość współwystępowania różnych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym mogłyby pozwolić na wcześniejsze uzyskanie właściwego efektu leczenia.

Autoimmunizacja jest reakcją immunologiczną organizmu skierowaną przeciwko antygenowi lub grupie własnych antygenów⁽⁴⁾. Zaburzenia autoimmunologiczne związane są z utratą zdolności układu odpornościowego do rozróżniania antygenów „własnych” i „obcych”, co prowadzi do niszczenia własnych tkanek⁽¹⁾. W rozwoju chorób autoimmunologicznych odgrywają rolę dwa główne patomechanizmy odpowiedzialne za uszkodzenie komórek i tkanek: komórkowy i humoralny. Współdziałanie obu tych mechanizmów odpowiada za wystąpienie objawów klinicznych choroby.

Choroby autoimmunologiczne mają przebieg przewlekły, charakteryzują się okresami zaostrzeń i remisji. Konsekwencją ich może być inwalidztwo, a nawet śmierć^(1,5). Aktualnie opisywanych jest około 70 jednostek chorobowych, u podłoża których leżą zaburzenia autoimmunologiczne.

Schorzenia te dotyczą 3-8% światowej populacji ogólnej, z przewagą płci żeńskiej (78-85% wszystkich chorujących)⁽⁴⁾. Częstość ich występowania zwiększa się wraz ze wzrostem szerokości geograficznej^(1,4), a szczyt zachorowań przypada na czas pomiędzy okresem dojrzewania a wiekiem emerytalnym.

Do rozwoju chorób autoimmunologicznych u osób predysponowanych genetycznie przyczynia się koincydencja różnych czynników środowiskowych⁽⁶⁻⁸⁾. Do czynników środowiskowych, które mogą mieć wpływ na ich rozwój, zalicza się między innymi: infekcje, stosowane leki, promieniowanie ultrafioletowe, stres, dietę^(4,9). Fakt, że chorują częściej kobiety w okresie prokreacyjnym, zwraca uwagę na potencjalną rolę estrogenów w rozwoju powyższych jednostek chorobowych⁽¹⁾. Choroba Hashimoto na przykład występuje 10-20 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn⁽¹⁰⁾. Zaobserwowano również niższe stężenie testosteronu u mężczyzn chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) w porównaniu z grupą mężczyzn zdrowych. Podnosi się promującą rolę progesteronu czy prolaktyny w rozwoju schorzeń o podłożu autoimmunologicznym^(1,4). Uraz fizyczny, termiczny, zapalny, uszkadzając, niszcząc, tkanki, uwalnia autoantygeny, a to skutkować może również rozwojem autoimmunizacji⁽¹⁾. Z kolei zakażenie bakterią lub wirusem mającym epitopy, czyli fragmenty antygeny wykazujące podobieństwo

do antygenów gospodarza, może prowadzić do aktywacji limfocytów autoreaktywnych i rozwoju odpowiedzi immunologicznej na własne antygeny.

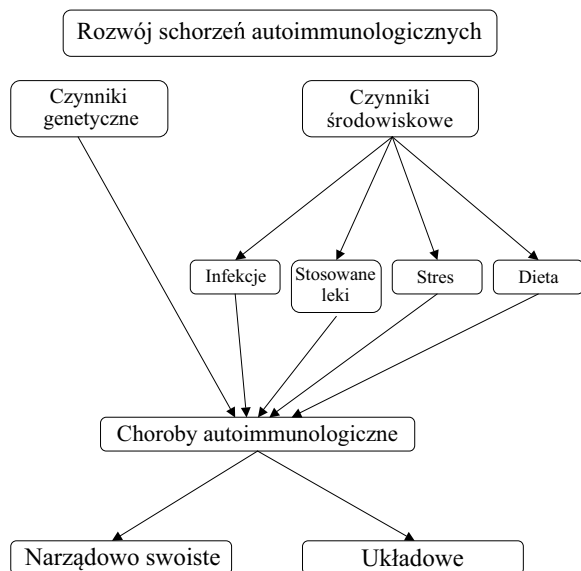
Oczywiście, nie bez znaczenia jest genetyczna predyspozycja do autoimmunizacji. Wiąże się ona nie tylko z określonym haplotypem układu HLA, ale również z obecnością szeregu genów predysponujących do zachorowania, np. powodujących utratę tolerancji, przedłużoną odpowiedź zapalną itd.⁽¹¹⁾ Genetyczne tło autoimmunizacji prawie zawsze dotyczy wielu genów. Liczne choroby autoimmunologiczne mogą skupiać się w obrębie jednej rodziny, a subkliniczne postaci zaburzeń autoimmunizacyjnych są częstsze wśród członków rodziny niż klinicznie jawne postaci choroby^(3,4,12).

Choroby autoimmunologiczne dzielimy na narządowo swoiste i układowe (rys. 1)⁽⁶⁾. Cechą charakterystyczną swoistych narządowo chorób autoimmunologicznych jest występowanie w krążeniu specyficznych dla danego narządu przeciwciał oraz obecność w tkankach docelowych nacieku zapalnego złożonego przede wszystkim z limfocytów z pewną domieszką monocytów⁽¹³⁾. Przykładowo przeciwciała związane z zapaleniem typu Hashimoto, najpowszechniej występującego schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, reagują tylko z tarczycą, przez co powstające uszkodzenie jest dokładnie zlokalizowane⁽¹¹⁾. Stwierdza się 0,3-1,5 przypadku choroby Hashimoto na 1000 osób z populacji ogólnej/rok⁽¹⁰⁾.

Układowe choroby autoimmunologiczne związane są z wielomiejscowym występowaniem autoantygeny. Przykładem może być toczeń układowy, w przebiegu którego obecne przeciwciała przeciwwądrowe reagują z wieloma tkankami ludzkiego ciała^(9,11).

Należy pamiętać, że odpowiedź autoimmunologiczna na jeden epitop może być rozszerzona na wiele epitopów jednego lub różnych antygenów, a to w następstwie może dawać zaburzenia ze strony wielu narządów. Obecność we krwi autoprzeciwciał może być ważnym markerem diagnostyczno-prognostycznym rozwoju wielu schorzeń, które zaliczamy do grupy schorzeń autoimmunologicznych⁽¹¹⁾. Przykładem może być sytuacja, w której obecność przeciwciał przeciwmityochondrialnych może sugerować rozwój żółciowej marskości wątroby, natomiast obecność przeciwciał przeciwko insulinie czy dekarboksylazie kwasu glutaminowego nasuwa podejrzenie rozwoju cukrzycy typu 1.

Coraz częściej zwraca się uwagę na współwystępowanie różnych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Stwierdza się na przykład większą niż w populacji ogólnej częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych u pacjentów z niedokrwistością złośliwą, u których do procesów autoimmunizacyjnych dochodzi w błonie śluzowej żołądka. Natomiast pacjenci z chorobą autoimmunologiczną tarczycy często mają autoprzeciwciała przeciwko błonie śluzowej żołądka⁽¹¹⁾. Z kolei pacjenci z cukrzycą typu 1 obok immunologicznych markerów cukrzycy mają często stwierdzane prze-



Rys. 1. Etiopatogeneza schorzeń autoimmunologicznych

ciwiła skierowane przeciwko tarczycy czy też przeciwiła specyficzne dla choroby trzewnej. Odpowiedź autoimmunologiczna może dotyczyć każdego narządu, ale niektóre układy wydają się bardziej na nią podatne, np. gruczoły wydzielania wewnętrznego⁽⁴⁾. Opisuje się kilka autoimmunologicznych zespołów wielogruzołowych (*autoimmune polyglandular syndrome*, APS; *autoimmune polyendocrine syndromes*)^(8,12,13). Są to jednostki chorobowe, w przebiegu których dochodzi do rozwoju co najmniej dwóch specyficznych tkankowo schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, niekoniecznie związanych z układem dokrewnym.

Typ 1. APS występuje rzadko. W piśmiennictwie opisano około 500 przypadków. Określany jest mianem zespołu Whitakera, Blizzarda lub APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Jest on związany z mutacją genu *AIRE* (*autoimmune regulator gene*) i dziedziczony autosomalnie recesywnie. Występuje najczęściej wśród Finów, mieszkańców Sardynii oraz wśród Żydów irańskich. Na obraz zespołu składają się: przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych, niedoczynność przytarczyc oraz autoimmunologiczna niewydolność nadnerczy. Częstość autoimmunologicznej niewydolności nadnerczy, która obecnie uważana jest za najczęstszą przyczynę pierwotnej niewydolności tego narządu, sięga nawet 68-94% wszystkich przypadków tej choroby. Warunkiem ustalenia rozpoznania jest obecność co najmniej dwóch składowych. W większości przypadków początek objawów przypada na okres dzieciństwa. Do innych manifestacji zespołu APS-1 zalicza się: przedwczesne wygasanie czynności jajników, pierwotną niewydolność jąder, cukrzycę typu 1, limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej, niedokrwistość Addisona-Biermera, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, łysienie plackowate,

bielactwo nabyte, chorobę trzewną, keratopatię i rzadziej zapalenie źrenicy, tęczówki, atrofię nerwu wzrokowego, zanik śledziony czy – zdaniem niektórych autorów – kamicę pęcherzyka żółciowego⁽¹³⁾. Powyższe schorzenia mogą pojawić się w późniejszych okresach życia w stosunku do podstawowych składowych (nawet w piątej dekadzie życia).

Typ 2. APS charakteryzuje się skojarzonym występowaniem autoimmunologicznej niedoczynności nadnerczy z autoimmunologiczną chorobą tarczycy i/lub cukrzycą typu 1. Dziedziczony jest poligenowo. Niewydolność nadnerczy lub obecność przeciwciał przeciwko korze nadnerczy współistniejąca z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy nazywamy zespołem Schmidta, natomiast skojarzenie niewydolności autoimmunologicznej nadnerczy lub tylko obecność przeciwciał skierowanych przeciwko korze nadnerczy z cukrzycą typu 1 – zespołem Carpentera. Częstość występowania APS-2 według różnych autorów wynosi 1,4-5 przypadków/100 000 osób z populacji ogólnej. Zespół ten występuje trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Ujawnić się może w różnych okresach życia, aczkolwiek początek najczęściej przypada na trzecią lub czwartą dekadę. Inne choroby o podłożu autoimmunologicznym występują w przebiegu APS-2 rzadziej w porównaniu z APS-1. Zespół APS-2 może kojarzyć się ze schorzeniami nieendokrynologicznymi o podłożu autoimmunologicznym, takimi jak: choroba trzewna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, pierwotna żółciowa marskość wątroby, sarkoidoza, achalazja przełyku, zapalenie mięśniowe (*myositis*), neuropatia⁽¹³⁾. W APS-3 autoimmunologiczna choroba tarczycy występuje łącznie z cukrzycą typu 1, przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, przewlekłym zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, bielactwem nabytym, łysieniem czy nużliwością mięśni⁽¹³⁾. Beteerle i wsp. proponują podział APS na cztery podtypy w zależności od rodzaju schorzenia współwystępującego z autoimmunologiczną chorobą tarczycy:

- APS-3a – z cukrzycą typu 1, przedwczesnym wygasaniem czynności jajników czy rzadziej limfocytarnym zapaleniem przysadki mózgowej;
- APS-3b – ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym przewodu pokarmowego;
- APS-3c – ze schorzeniami skóry, układu krwiotwórczego lub nerwowego;
- APS-3d – z chorobami układowymi tkanki łącznej.

Autoimmunologiczne choroby tarczycy obserwuje się u 10-30% chorych na cukrzycę (w porównaniu z 5-10% populacji niechorującej na cukrzycę), a podwyższone miano przeciwciał przeciwperoksydazowych i/lub przeciw tyreoglobulinie u 20-40%. Ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dodatkim mianem przeciwciał jest mniej więcej osiemnaście razy większe niż u pacjentów bez przeciwciał^(10,13). Częstość współwystępowania obu schorzeń

wzrasta. Należy pamiętać, że brak wyrównania funkcji tarczycy może pogarszać wyrównanie gospodarki węglowodanowej u pacjenta z cukrzycą^(12,13). Zwrócić również uwagę na szybszy rozwój makroangiopatii w przypadku współistnienia cukrzycy typu 1 z autoimmunologiczną chorobą tarczycy nawet w stadium eutyreozy⁽¹⁰⁾. Zaobserwowano, że w przypadku współistnienia cukrzycy typu 1 i przeciwciał przeciw peroksydazie prawdopodobieństwo rozwoju klinicznie jawnej niedoczynności tarczycy w ciągu kolejnych dwudziestu lat wynosi około 80%.

Choroby tarczycy są też najczęstszymi autoimmunologicznymi schorzeniami występującymi u kobiet z przedwczesnym wygaszaniem czynności jajników. Ich częstość sięga nawet 12-33%. Często współistnieją one również z zanikowym zapaleniem żołądka i chorobą trzewną. Pierwsze z tych skojarzeń określane jest niekiedy jako zespół tarczycowo-żołądkowy. Opisano również częstsze występowanie autoimmunologicznych chorób tarczycy w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Takiej zależności nie wykazano dotychczas w stosunku do choroby Leśniowskiego-Crohna⁽¹⁴⁾. Zaobserwowano, że niedokrwistość złośliwa występuje u około 10% chorych z niedoczynnością tarczycy i u 1-2% z chorobą Gravesa-Basedova. Wśród chorujących na niedokrwistość Addisona-Biermera aż 50% pacjentów ma dodatkowo przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej, a około 14% – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie, co stanowi mniej więcej 2-3 razy większą grupę niż w populacji ogólnej. Z kolei wśród pacjentów z chorobą trzewną obserwuje się w około 20% przypadków autoimmunologiczne zapalenia tarczycy. Podnosi się również do około 15% ryzyko chorób autoimmunologicznych tarczycy u pacjentów z autoimmunologicznym łysieniem plackowatym.

APS-4 to zespół, do którego zalicza się każde inne współwystępowanie opisywanych powyżej schorzeń autoimmunologicznych. Przykładem tego zespołu może być skojarzenie choroby Addisona (autoimmunologiczna niedoczynność nadnerczy) lub cukrzycy typu 1 z hipogonadyzmem, zapaleniem przysadki, chorobą trzewną, bielactwem nabytym, łysieniem plackowatym czy niedokrwistością złośliwą⁽¹³⁾.

Zwraca uwagę współwystępowanie choroby trzewnej u 5-10% osób z cukrzycą typu 1. Pomimo że większość pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy mają dodatkowo przeciwciała przeciwko transglutaminazie, nie odczuwa dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, to należy się liczyć u nich ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy, spowolnieniem wzrostu, zaburzeniami odżywiania czy niedokrwistością. Dołączająca się do cukrzycy typu 1 celiakia może powodować zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę z tendencją do występowania hipoglikemii związanej z zespołem złego wchłaniania. U około 5% pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdza się niedokrwistość złośliwą⁽¹³⁾.

Choroba trzewna z kolei częściej współwystępuje z innymi chorobami jelit o podłożu autoimmunologicznym, pierwotną żółciową marskością wątroby czy też opisywanymi uprzednio cukrzycą typu 1, chorobą Addisona, niedoczynnością przytarczyc, chorobami o podłożu autoimmunologicznym tarczycy, bielactwem, łysieniem plackowatym, stwardnieniem rozsianym^(15,16). Ciekawy na przykład jest fakt, że wdrożenie diety bezglutenowej może spowodować po dwóch latach jej stosowania obniżenie poziomu przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych⁽¹⁵⁾.

Opisano dwukrotnie większą w stosunku do pacjentów niechorujących częstość występowania przeciwciał przeciw tarczycowym u chorych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną. Podaje się również zwiększoną

Typ APS	Składowe	Dziedziczenie
APS-1	Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych Niedoczynność przytarczyc Autoimmunologiczna niewydolność nadnerczy	Dziedziczenie związane z mutacją genu <i>AIRE</i> , autosomalne recesywne
APS-2	Niedoczynność autoimmunologiczna nadnerczy Autoimmunologiczna choroba tarczycy i/lub cukrzyca typu 1	Dziedziczenie poligenowe autosomalne recesywne lub dominujące, związane z układem HLA
APS-3	a Autoimmunologiczna choroba tarczycy Cukrzyca typu 1 Przedwczesne wygaszenie czynności jajników Limfocytarne zapalenie przysadki	Dziedziczenie prawdopodobnie autosomalne dominujące z niepełną penetracją, związane z układem HLA
	b Autoimmunologiczna choroba tarczycy Autoimmunologiczne schorzenie przewodu pokarmowego	
	c Autoimmunologiczna choroba tarczycy Schorzenia skóry, układu krwiotwórczego lub nerwowego	
	d Autoimmunologiczna choroba tarczycy Choroby układowe tkanki łącznej	
APS-4	Każde inne współwystępowanie wymienionych powyżej schorzeń	

Tabela 1. Autoimmunologiczne zespoły wielogrzuczołowe

częstość niektórych innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym w grupie chorych z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, tj. zapalenie naczyń, niedokrwistość złośliwa. U około 16% chorych z przewlekłą pokrzywką autoimmunologiczną stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego. Natomiast szereg innych przeciwciał, np. antykardiolipinowych, przeciwciał przeciw mięśniom gładkim, przeciwciał przeciw jądrowym, występuje z podobną częstością jak w populacji ludzi niechojących na to schorzenie⁽¹⁷⁾.

W reumatologii opisuje się zespoły nakładania to znaczy współwystępowanie różnych schorzeń reumatologicznych o podłożu autoimmunologicznym z innymi, nie-reumatologicznymi schorzeniami o tym podłożu⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Problemem wydaje się fakt, iż poszczególne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym są prowadzone – diagnozowane i leczone – przez różnych specjalistów w zależności od objawów dominujących. Tymczasem wiedza, którą zdobywamy na przestrzeni lat, zmusza nas jednak do podejścia interdyscyplinarnego do tej grupy schorzeń. Wiemy już przecież, że stwierdzenie jednego schorzenia, które ma podłożo autoimmunologiczne, nie wyklucza współistnienia kolejnego o podobnej etiologii. Nakładanie się objawów różnych chorób może stwarzać problemy diagnostyczne i utrudniać wdrożenie właściwego leczenia. Nawet jeśli nie potwierdzimy współistnienia kolejnych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, ryzyko ich rozwoju wzrasta z upływem kolejnych lat. Należy zdawać sobie sprawę, że istnieje wyraźny związek pomiędzy występowaniem określonych przeciwciał i obecnością wczesnych, klinicznie bezobjawowych destrukcji poszczególnych narządów, której konsekwencją jest początkowo utajona, a następnie pełnoobjawowa postać choroby⁽¹³⁾. Z kolei nakładanie się objawów związanych z dysfunkcją różnych narządów czy układów może powodować trudność w ustaleniu prawidłowego rozpoznania i podjęciu właściwych decyzji terapeutycznych. W wielu przypadkach wydaje się mieć istotne znaczenie dokładny wywiad rodzinny, który może ukierunkować nas w stronę tej grupy schorzeń. Należy założyć, że wdrożenie swoistego dla danej współistniejącej jednostki chorobowej leczenia pozwoli na wyrównanie, stabilizację czy remisję choroby rozpoznanej w pierwszej kolejności, a to poprawi zdrowotność populacji i pozwoli na ograniczenie kosztów związanych z leczeniem i absencją chorobową.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: Zjawiska autoimmunizacyjne. W: Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. (red.): Immunologia. PWN, Warszawa 2007: 376-397.
- Somers E.C., Thomas S.L., Smeeth L., Hall A.J.: Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology* 2006; 17: 202-217.
- Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C.: Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.* 2009; 33: 197-207.
- Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.: Immunologia kliniczna, Czelej, Lublin 2009: 103-117.
- Somers E.C., Thomas S.L., Smeeth L., Hall A.J.: Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169: 749-755.
- Fridkis-Hareli M.: Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. *J. Autoimmune Dis.* 2008; 5: 1.
- Mackay I.R.: Clustering and commonalities among autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2009; 33: 170-177.
- Wiersing W., Drexhage H., Weetman A., Butz S. (red.): Tarczycza i schorzenia autoimmunologiczne. MedPharm, Wrocław 2008.
- Szyper-Kravitz M., Marai I., Shoenfeld Y.: Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005; 38: 247-255.
- Galicka-Latała D., Trofimiuk M.: Choroba Hashimoto (struma lymphomatosa) u chorych z cukrzycą typu 1. *Alergologia Immunologia* 2007; 4: 9-12.
- Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I.: Autoimmunizacja i choroby autoimmunizacyjne. W: Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I.: Immunologia, Urban & Partner, Wrocław 2006: 365-382.
- Niedziela M.: Autoimmunologiczne zespoły wielogruczowe – od badań naukowych do zastosowań klinicznych. *Endokr. Pediat.* 2005; 4: 55-63.
- Krysiak R., Okopień B., Bóldys A.: Autoimmunologiczne zespoły wielogruczowe. *Przegl. Lek.* 2008; 65: 393-400.
- Pachiadakis I., Nakos A., Tatsi P. i wsp.: Simultaneous occurrence of hyperthyroidism and fistulizing Crohn's disease complicated with intra-abdominal fistulas and abscess: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2009, 25: 8541.
- Kaczorowska M., Andrzejewska M., Bączek I. i wsp.: Występowanie celakii u dzieci z autoimmunologiczną chorobą tarczycy. *Pediatrics Współczesna, Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2006; 8: 222-227.
- Zwolińska-Wcisło M., Galicka-Latała D., Rudnicka-Sosin L., Rozpondek P.: Współwystępowanie celiakii z chorobami autoimmunologicznymi. *Przegl. Lek.* 2009; 66: 370-372.
- Rudzki E., Parapura K.: Zjawiska autoimmunologiczne w pokrzywce przewlekłej. *Alerg. Astma Immun.* 1999; 4: 169-172.
- Wielosz E., Majdan M., Żychowska I., Jeleniewicz R.: Coexistence of five autoimmune diseases: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rheumatol. Int.* 2008; 28: 919-923.
- Kocelak P., Hrycek A.: W poszukiwaniu związków pomiędzy toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) a autoimmunologicznymi chorobami tarczycy. *Wiad. Lek.* 2009; 62: 243-247.
- Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y.: Scleroderma overlap syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13: 14-20.