



Graves-Basedow disease after allogeneic bone marrow transplantation

Beata Jakubas¹, Marta Kostecka-Matyja², Andrzej Darczuk², Justyna Gil²

¹Department and Clinic of Hematology Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracov

²Department and Clinic of Endocrinology Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracov

Abstract

One severe aplastic anaemia case who presented autoimmune thyroid disease after allogeneic bone marrow transplantation (alloBMT) is described. A 19 year old Polish girl developed Graves' hyperthyroidisms 19 months after allogeneic BMT for severe aplastic anaemia (SAA) donated from her brother. Her serum was positive for thyroid stimulating antibody (TSAb) and anti-thyroid peroxidase autoantibodies (aTPO) while her brother remained euthyroid, seronegative for TSAb, and showed no clinical signs of thyroid pathology. The genetic studies of lymphocytes FISH (fluorescence in situ hybridization) and analysis of STR (short tandem repeated) fragments suggested, that lym-

phocytes responsible for hyperthyroidisms were of donor origin.

(Pol J Endocrinol 2006; 5 (57): 541-543)

Key words: Graves-Basedow disease, allogenic bone marrow transplantation, antithyroid peroxidase autoantibody, thyroid stimulating antibody



Beata Jakubas, M.D., Ph.D.
Department and Clinic of Endocrinology Collegium Medicum
Jagiellonian University, Cracov
Kopernika 17, 31-501 Cracov
phone: 012 424 76 13
e-mail: gils@poczta.onet.pl

Choroba Graves-Basedowa u pacjentki po allogenicznym przeszczepie szpiku

Beata Jakubas¹, Marta Kostecka-Matyja², Andrzej Darczuk², Justyna Gil²

¹Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy u pacjentki po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (alloBMT, *allogeneic bone marrow transplantation*). U 19-letniej kobiety 19 miesięcy po allogenicznym przeszczepie szpiku, wykonanym z powodu ciężkiej anemii aplastycznej (SAA, *severe aplastic anaemia*), na podstawie objawów, podwyższonego stężenia hormonów tarczycy, przeciwciał przeciwko receptorowi tyroksyny (TRAb, *thyroid stimulating antibody*) i przeciwko peroksydazie (aTPO, *anti-thyroid peroxidase autoantibodies*) zdiagnozowano chorobę Graves-Basedowa. Dawcą szpiku był brat chorej, który cały czas pozostawał w eutyreozie, a stężenie przeciwciał TRAb miał prawidłowe. W badaniach genetycznych limfocytów metodą (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*) i w analizie fragmentów *short tandem repeat*

(STR) potwierdzono, że komórki dawcy zaadoptowały się i podjęły funkcję zniszczonego na skutek chemioterapii szpiku biorcy, w związku z czym mogą być odpowiedzialne za produkcję autoprzeciwciał.

(Endokrynol Pol 2006; 5 (57): 541-543)

Słowa kluczowe: choroba Graves-Basedowa, allogeniczny przeszczep szpiku, przeciwciała przeciwko peroksydazie, przeciwciała przeciwko receptorowi tyreotropiny



Dr med. Beata Jakubas
Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel. 012 424 76 13
e-mail: gils@poczta.onet.pl

Wstęp

Przeszczep autologiczny lub allogeniczny szpiku kostnego (BMT, *bone marrow transplantation*) albo obwodowych komórek macierzystych (PBSC, *peripheral blood stem cell*) jest aktualnie stosowaną metodą w leczeniu schorzeń hematologicznych, takich jak: ostre lub przewlekłe białaczki, anemia plastyczna czy osteomieliobroza. Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (alloBMT) to podanie dawcy szpiku kostnego biorcy, który jest zgodny antygenowo. Terapia ta jest również stosowana w chorobach nowotworowych piersi, płuc i jąder. Z jednostkowych przypadków klinicznych oraz z doświadczeń na zwierzętach wiadomo, że przeniesienie komórek immunologicznych dawcy do biorcy, które ma miejsce podczas alloBMT, może spowodować wystąpienie, zmianę przebiegu lub nawet wyleczenie niektórych chorób autoimmunologicznych, na przykład reumatoidalnego zapalenia stawów lub choroby Graves-Baseidowa [1–6]. Nie można jednak do końca wykluczyć roli napromieniowania tarczycy w trakcie przygotowywania do alloBMT lub możliwości wystąpienia przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) jako czynnika prowadzącego do uszkodzenia narządu i odsłonięcia autoantygenów.

W literaturze opisano również przypadki wystąpienia choroby Graves-Baseidowa u pacjentów po przeszczepie autologicznym. U tych chorych sądzi się, że reaktywacja własnego systemu immunologicznego po supresji stosowanej w procedurze autoBMT/PBSC pełni funkcję katalizatora i otwiera drogę do wystąpienia choroby [6].

Interesujący wydaje się być przypadek choroby Graves-Baseidowa u 19-letniej pacjentki po alloBMT wykonanym z powodu ciężkiej anemii aplastycznej (SAA, *severe aplastic anaemia*).

Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 19 lat przyjęto do Katedry i Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum w Krakowie w marcu 2005 roku z powodu nadczynności tarczycy rozpoznanej jako choroba Graves-Baseidowa.

W sierpniu 2003 roku u chorej przeprowadzono allogeniczny przeszczep szpiku kostnego z powodu ciężkiej anemii aplastycznej.

Chora w dniach 9–12 sierpnia 2003 roku otrzymała kondycjonowanie przeszczepu według programu CY 200, to znaczy cyklofosfamid w łącznej dawce 11 200 mg *i.v.* (w dniach –5 do –2). Przebieg kondycjonowania był niepowikłany. Dnia 14 sierpnia 2003 roku wykonano u pacjentki przeszczep szpiku kostnego. Materiał przeszczepowy stanowiły komórki hematopoetyczne uzyskane okołoperacyjnie ze szpiku kostnego

od zgodnego w układzie HLA (A 3 A 3 B 44 B 47 C 2 C w DR 7 DR 16 (2) DQ 2 DQ 5 (1)) dawcy rodzinnego (brata) w ilości $2,72 \times 10^6$ komórek macierzystych szpiku (CD 34 +)/kg mc., komórek jednojądrzastych (MNC) $6,34 \times 10^8$ /kg mc. Infuzja materiału przebiegała bez powikłań.

Jako profilaktykę choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) zastosowano: Metotrexat *i.v.* w dniach +1, +3, +6 oraz + 11 w dawce 8 mg/m² (sumarycznie 13 mg) oraz od –1 dnia Cyklosporynę A we wlewach dożylnych w dawce 3 mg/kg, a następnie od +23 dnia rozpoczęto podawanie leku doustnie (dawka pod kontrolą stężenia Cyklosporyny A w pełnej krwi).

W trakcie hospitalizacji obserwowano objawy GvHD w stopniu I (skóra). Nie zaobserwowano toksyczności narządowej po chemioterapii. W okresie agranulocytozy doszło do powikłań — nastąpiło zapalenie błon śluzowych I°.

W dniach od + 11 do + 14 pacjentka gorączkowała. Nie uzyskano dodatnich wyników badań mikrobiologicznych. Gorączka ustąpiła po podaniu imipenemu.

Odbudowa hematopoezy nastąpiła samoistnie. Liczbe neutrofilii powyżej 500/ μ l pacjentka osiągnęła w +19 dniu, a płytek krwi powyżej 2000/ μ l w dniu +15. Retikulocytoza w dniu +20 wynosiła 14%. Chora od roku nie stosuje leków immunosupresyjnych.

W badaniu chimeryzmu szpiku kostnego metodą *fluorescence in situ hybridisation* (FISH) w +26 dniu wykazano pełny chimeryzm.

Pacjentka w +32 dniu po alloBMT została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym.

W marcu 2005 roku chora zgłosiła się do Poradni Kliniki Hematologii CMUJ w Krakowie z powodu przyspieszonej akcji serca, zwiększonej męczliwości i drżenia mięśni. Z podejrzeniem nadczynności tarczycy pacjentkę skierowano do Kliniki Endokrynologii CMUJ. Oznaczone stężenia wynosiły odpowiednio: hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid stimulating hormone*) — 0,01 μ j/ml (norma 0,2–6,5 μ j/ml), FT4 — 42,7 pmol/l (norma 11–22 pmol/l), FT3 — 20 pmol/l (norma 2,8–7,1 pmol/l).

Pobrano również krew w celu oznaczenia stężenia: przeciwciał przeciwko receptorowi tyreotropiny (TRAB) — 3,9 jml/l (norma do 1 jml/l), przeciwciał przeciwko peroksydazie (aTPO) — 600 j/ml (norma do 50 j/ml), ponieważ podwyższenie stężenia tych przeciwciał jest znamienne dla choroby Graves-Baseidowa.

Wykonano także USG tarczycy, w którym stwierdzono prawidłową objętość gruczołu 16 ml, bez zmian ogniskowych. W scyntygrafii narządu uwidoczono intensywne gromadzenie znacznika, szczególnie w prawym płacie. Wychwył ¹³¹I po 24 godzinach wynosił 62%. Na podstawie uzyskanych wyników u chorej stwierdzono nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Graves-Baseidowa.

W leczeniu zastosowano preparat dożylny tiamazolu (Favistan), a następnie doustny (Metizol) oraz propranolol. W wyniku terapii uzyskano ustąpienie objawów nadczynności tarczycy oraz normalizację stężeń hormonów tarczycy.

Z uwagi na przeszłość hematologiczną (ciężką anemię aplastyczną, przebytą chemioterapię przed przeszczepem) i mielotoksyczność leków przeciwrtarczycowych (jednym z rzadkich działań niepożądanych tych leków jest anemia aplastyczna), pacjentkę zakwalifikowano do strumektomii w celu radykalnego leczenia choroby Graves-Basedowa, po uzyskaniu pełnej eutyreozy. Zabieg wykonano w III Klinice Chirurgii w Krakowie. Zarówno podczas zabiegu, jak i w okresie okołozabiegowym nie doszło do powikłań.

Aktualnie pacjentka jest pod stałą kontrolą Przychodni Przyklinicznej Kliniki Endokrynologii na leczeniu substytucyjnym — stosuje doustny preparat lewotyrosyny (Euthyrox) w dawce 75 µg; morfologia krwi jest prawidłowa, nie stwierdza się również cech przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi: twardziny skóry, zapalenia błon śluzowych, zwłóknienia płuc, zapalenia stawów.

Dyskusja

Przedstawiliśmy przypadek wystąpienia choroby Graves-Basedowa u pacjentki po alloBMT wykonanym z powodu ciężkiej anemii aplastycznej (SAA). Możliwe są 2 przyczyny wystąpienia u biorcy choroby autoimmunologicznej po przeszczepie allogenicznym. Pierwsza to przeniesienie klonu reaktywnych limfocytów B dawcy do biorcy. W przedstawionym przypadku jest to mało prawdopodobne, gdyż u dawcy nie stwierdzono do tej pory choroby Graves-Basedowa. Drugą przyczyną to aktywacja limfocytów B i produkcja przeciwciał przeciwrtarczycowych spowodowana przeszczepem, nowymi warunkami rozwoju dla komórek hemopoetycznych — stan po chemioterapii mieloablacyjnej, immunosupresji poprzyszczepowej.

Dawca szpiku był cały czas w eutyreozie. U niego również oznaczono stężenie aTPO — 113 j/ml oraz TRAB — 0,1 jm./l. Stężenie aTPO dawcy było nieznacznie podwyższone, a TRAB w normie. Około 2% populacji mężczyzn przekracza górną granicę normy dla

przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej, nie oznacza to jednak, że w przyszłości rozwinię się u nich autoimmunologiczna choroba tarczycy [7].

Na podstawie wyników chimeryzmu metodą FISH i metodą analizy fragmentów STR przy użyciu sekwenatora wiadomo, że komórki szpiku dawcy zaadaptowały się i podjęły funkcję zniszczonego na skutek chemioterapii szpiku biorcy, w związku z czym mogą być odpowiedzialne również za produkcję auto przeciwciał.

Ponieważ w przedstawionym przypadku nie zastosowano naświetlań przed przeszczepem, a GvHD wystąpiła tylko w postaci osutki skórnej, z dużym prawdopodobieństwem można wykluczyć wpływ tych dwóch czynników na wystąpienie nadczynności tarczycy. Stwierdzenie przypadków choroby Graves-Basedowa oraz innych chorób autoimmunologicznych po przeszczepie szpiku wskazuje na potrzebę rozważenia celowości włączenia do zakresu badań oznaczenia stężenia auto przeciwciał (m.in. przeciwrtarczycowych) u ewentualnych dawców.

W przedstawionym przypadku nie stwierdzono u dawcy istotnie podwyższonego poziomu auto przeciwciał ani objawów choroby tarczycy.

Piśmiennictwo

1. Marazuela M, Steegman JL. Transfer of autoimmune hypothyroidism following bone marrow transplantation from a donor with Graves' disease. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (11): 1217–1220.
2. Diez S, Baniass H, Diez-Martin JL i wsp. Apparent cure of Graves-Basedow disease after sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol* 1999; 50 (20): 267–720.
3. Kishimoto Y, Yamamoto Y, Ito T i wsp. Transfer of autoimmune thyroiditis and resolution of palmoplantar pustular psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 (10): 1041–1043.
4. Wyatt DT, Lum LG, Casper J i wsp. Autoimmune thyroiditis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1990; 5 (5): 357–361.
5. Sasaki Y, Ito K. Basedow disease occurring after allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho Ketsueki* 2002; 43 (9): 833–835.
6. Yamanori I, Maeda M, Kodewa Y i wsp. Appearance of thyroid stimulating and blocking immunoglobulins after BMT: presentation of two contrastive cases. *Endocrine Journal* 2004; 51 (4): 439–443.
7. Greenspan F, Gardner D. *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Wydawnictwo Czelej 2004: 252.