

*Prikaz slučaja /  
Case report*

ŠMITOV SINDROM -  
PUT LABORATORIJSKE DIJAGNOSTIKE  
SCHMIDT'S SYNDROME

**Correspondence to:**

**Igor Spasić;**

Department of laboratory diagnostics  
Medlab,  
Branimira Ćosića 21/15; 21000 Novi Sad,  
AP Vojvodina, Republika Srbija  
Mobile: 060/3003811;  
Mail: [igsp92@gmail.com](mailto:igsp92@gmail.com)

Igor Spasić<sup>1</sup>, Milan Ubavić<sup>1</sup>, Biljana Vučković<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medlab

<sup>2</sup> Katedra za patološku fiziologiju i laboratorijsku medicinu; Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

*Ključne reči*

Šmitov sindrom, hipokortizolemija,  
Adisonova bolest, Hašimoto tireoiditis

*Key words*

Schmidt's syndrome, Addison's disease,  
hypocortisolism

*Sažetak*

**Uvod:** Šmitov sindrom ili autoimuni poliendokrini sindrom tipa 2 (APS-2) je autoimuni poremećaj koji se karakteriše kombinacijom adrenalne insuficijencije, autoimunog hipotireoidizma (Hašimototireoiditisa i ređe Grejvs-Bazedovljeva bolest) i/ili dijabetesa melitusa. Primarni hipogonadizam, miastenija gravis i celijačna bolest takođe se sreću u sklopu ovog sindroma. **Prikaz slučaja:** Pacijentkinja starosti 27 godina javlja se na laboratorijsko ispitivanje u Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medlab. Navodi simptome slabosti, malaksalosti koji se javljaju iznenadno u tok udana, promene raspoloženja, čest osećaj gladi i gubitak svesti u nekoliko navrata. Simptomi su se ispoljili pre 6 meseci, a u poslednje vreme su sve intenzivniji. Pacijentkinja negira postojanje ranije dijagnostikovanih hroničnih oboljenja kao i bilo kakav vid terapije. Navodi da je u nekoliko navrata samostalno izmerila nivo tenzije 105/60 mmHg. Laboratorijski nalaz ukazao je na postojanje Hašimoto tireoiditisa, prisustvo hiponatrijemije kao i hipokortizolemiju. Daljim laboratorijskim ispitivanjem ustanovljeno je prisustvo povišenog titra antiadrenalnih antitela, dok je kompjuterizovanom tomografijom uočeno bilateralno smanjenje volumena nadbubrega. **Zaključak:** Prisustvo hipokortizolemije uz nespecifične simptome i znakove zahteva detaljnu dijagnostiku i procenu funkcije nadbubrega koja bi uključila ispitivanje funkcionalnosti sve tri funkcionalne zone korteksa, dok adekvatan odabir laboratorijskih testova može dovesti do pravovremene dijagnoze i ukazati na autoimunu etiopatogenezu oboljenja.

*UVOD*

Šmitov sindrom ili autoimuni poliendokrini sindrom tipa 2 (APS-2) je autoimuni poremećaj koji se karakteriše kombinacijom adrenalne insuficijencije, autoimunog hipotireoidizma (Hašimototireoiditisa i ređe Grejvs-Bazedovljeva bolest) i/ili dijabetesa melitusa. Primarni hipogonadizam, miastenija gravis i celijačna bolest takođe se sreću u sklopu ovog sindroma <sup>(1)</sup>.

Jasan patofiziološki mehanizam sindroma nije u potpunosti razjašnjen. Postojanje različitih autoantitela usmerenih prema endokrinom tkivu i sadejstvo ćelijski posredovanog imunog odgovora dovodi do pojave inflamacije, limfocitne infiltracije i delimičnog ili potpunog razaranja žlezdanog tkiva <sup>(2)</sup>. Jedan broj istraživanja ukazao je na povećanu predispoziciju za razvoj ovog sindroma kod osoba sa DRB1\*04; DQA1\*03; DQB1\*0302 and DRB1\*03; DQA1\*0501; DQB1\*02 haplotipovima, ukazujući na genetsku komponentu patofiziološkog mehanizma nastanka sindroma <sup>(3,4)</sup>.

Incidenca sindroma se kreće 1,4–4,5 na 100.000 ali je uočeno da bi ona mogla biti i viša usled prisustva subkliničkih formi. Najčešće obolevaju osobe ženskog pola, dok se pik obolevanja detektuje u trećoj deceniji života <sup>(5)</sup>.

*PRIKAZ SLUČAJA*

Pacijentkinja starosti 27 godina javlja se na laboratorijsko ispitivanje u Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medlab. Navodi simptome slabosti, malaksalosti koji se javljaju iznenadno u tok udana, promene raspoloženja, čest osećaj gladi i gubitak svesti u nekoliko navrata. Simptomi su se ispoljili pre 6 meseci, a u poslednje vreme su sve intenzivniji. Pacijentkinja negira postojanje ranije dijagnostikovanih hroničnih oboljenja kao i bilo kakav vid terapije. Navodi da je u nekoliko navrata samostalno izmerila nivo tenzije 105/60 mmHg. Prvobitni set analiza podrazumevao je određivanje kompletne krvne slike sa diferencijalnom leukocitarnom formulom, koncentraciju serumskog gvožđa, nivo glikemije našte i postprandijalno, tireodini panel sa pripadajućim antitelima, kao i određivanje nivoa kortizolemije.

Laboratorijsko ispitivanje obuhvatilo je panel laboratorijskih parametara prikazanih u tabelama 1 i 2.

**Tabela 1. Hematološke laboratorijske vrednosti**

Analiza	Vrednost	Referentne vrednosti	Jedinice mere
Hemoglobin	141	120-153	g/L
Eritrociti	5,03	3,9-5,2	$\times 10^{12}/L$
Hematokrit	0,432	0,35-0,47	L/L
MCV	85,9	80,0-96,0	fl
MCH	28,0	27,0-32,0	pg
MCHC	326	310,0-350,0	g/L
Leukociti	4,17	4,0-10,0	$\times 10^9/L$
Neutrofili	28,5% (1,19)	50,0-75,0% (2,00-7,500)	$\times 10^9/L$
Limfociti	52,2% (2,17)	20-40% (0,8-4,00)	$\times 10^9/L$
Monociti	17,0% (0,71)	2,0-10,0% (0,08-1,00)	$\times 10^9/L$
Eozinofili	1,4% (0,06)	0,0-4,0% (0,00-0,40)	$\times 10^9/L$
Bazofili	0,7% (0,03)	0,0-1,0% (0,00-0,10)	$\times 10^9/L$
Nezrele ćelije	0,2% (0,01)	0,0-5,0% (0,00-0,50)	$\times 10^9/L$
Trombociti	250	140-400	$\times 10^9/L$

**Tabela 2. Biohemijske laboratorijske vrednosti**

Analiza	Vrednost	Metoda vrednosti	Referentne mere	Jedinice
Gvožđe	19,6	SPF*	9,0-30,4	$\mu\text{mol}/L$
Glukoza našte	4,7	SPF	3,9-6,1	mmol/L
Glukoza postprandijalno	6,8	SPF		mmol/L
hsTSH	33,5	CMIA*	0,35-4,94	$\mu\text{IU}/\text{mL}$
Total T3	1,53	CMIA	0,89-2,44	nmol/L
Total T4	55,4	CMIA	62,7-150,8	nmol/L
Anti Tg At*	257,3	CMIA	<4,11	IU/mL
Anti TPO At*	>1000	CMIA	do 5,61	IU/ml
TRAb*	<0,3	ECLIA*	do 1,8	U/L
Kortizol jutarnji	<27,6	CMIA	101,2-536,7	nmol/L
Na <sup>+</sup>	134	ISE*	136-146	mmol/L
K <sup>+</sup>	4,2	ISE	3,5-5,1	mmol/L
Adrenalna At	1:10		<1:10	titar

\* Anti Tg At-antitireoglobulinska antitela, anti TPO At - antitireoperoksidazna antitela, TRAb-TSH receptorska antitela, SPF-spektrofotometrija, CMIA-hemiluminiscentni mikropartikularni imunosej, ECLIA-elektrohemiluminiscencija, ISE- jon-selektivna elektroda

Prvobitni laboratorijski pokazatelji ukazali su na prisustvo Hašimoto tireoiditisa kao i nedetektabilan nivo kortizolemije koji je ukazao na insuficijenciju zone fascikulate kore nadbubrežne žlezde. Ovakav nalaz, kao i anamnestički podatak povremene sistemske hipotenzije doveo je do odluke o određivanju koncentracije elektrolita. Dobljene vrednosti ukazale su na postojanje hiponatrijemije. Dalja

dijagnostika podrazumevala je određivanje titra adrenalnih antitela usmerenih prema autoantigenima 21-hidroksilaze i 17-alfa-hidroksilaze.

Radiološka dijagnostika koja je usledila podrazumevala je primenu kompjuterizovane tomografije nadbubrežnih žlezda koja je pokazala bilateralno blago umanjene nadbubrežne žlezde.

#### DISKUSIJA

Niska incidenca Šmitovog sindroma kao i nedovoljno razjašnjena patogeneza samog oboljenja često dovodi do dugotrajnog i mukotrpog puta dijagnostike uz uključanje multidisciplinarnog tima lekara različitih specijalnosti.

Simptomi navedeni od strane pacijentkinje doveli su do adekvatnog odabira prvobitnog seta laboratorijskih analiza kojim je potvrđeno postojanje Hašimoto tireoiditisa. Poliendokrini sindrom tipa 2 u 56,1% slučajeva karakteriše se upravo kombinacijom Adisonove bolesti i primarnog hipotireoidizma (6).

Dobijena vrednost kortizolemije ukazala je naneadekvatnu funkciju zone fascikulate kore nadbubrega. Pomenuta hipotenzija i određena koncentracija Na<sup>+</sup> koja je pokazala postojanje hiponatrijemije usmerili su dalju dijagnostiku u pravcu evaluacije funkcije nadbubrega. Ovakav laboratorijski nalaz ukazao je na moguću Adisonovu bolest. Prisustvo Adisonove bolesti uz poremećaj funkcije štitaste žlezde u vidu primarnog hipotireoidizma predstavlja okosnicu postavljanja dijagnoze Šmitovog sindroma. Određivanjem titra adrenalnih antitela usmerenih prema 21-hidroksilazi i 17-alfa-hidroksilazi dokazano je postojanje autoimune komponente usmerene prema antigenim determinantama nadbubrežnih žlezda. Različita istraživanja ukazala su na stabilnost prisustva ovih antitela tokom celokupnog toka bolesti (7).

Primenom kompjuterizovane tomografije uočeno je bilateralno blago smanjenje volumena nadbubrežnih žlezda. Doppman et. al su u svojoj studiji ukazali da CT dijagnostika u Šmitovom sindromu najčešće pokazuje fiziološku veličinu nadbubrega, a u određenim slučajevima oni mogu biti blago umanjeni (8).

#### ZAKLJUČAK

Prisustvo hipokortizolemije uz nespecifične simptome i znakove zahteva detaljnu dijagnostiku i procenu funkcije nadbubrega koja bi uključila ispitivanje funkcionalnosti sve tri zone korteksa, dok adekvatan odabir laboratorijskih testova može dovesti do pravovremene dijagnoze i ukazati na autoimunu etiopatogenezu oboljenja.

### Abstract

**Introduction:** Schmidt's syndrome or autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2) is an autoimmune disorder characterized by a combination of adrenal insufficiency, autoimmune hypothyroidism (Hashimotothyroiditis and, less commonly, Graves-Bazedow's disease) and / or diabetes mellitus. Primary hypogonadism, myasthenia gravis, and celiac disease are also found in this syndrome. **Case report:** A 27-year-old female patient reports for a laboratory testing at the Medlab Laboratory Diagnostics Department. She cites symptoms of weakness, malaise that appear suddenly during the day, mood swings, a frequent feeling of hunger and loss of consciousness on several occasions. The symptoms appeared 6 months ago, and lately they have become more and more intense. The patient denies the existence of previously diagnosed chronic diseases as well as taking any type of therapy. She states that on several occasions she independently measured the tension which was 105/60 mmHg. The laboratory findings indicated the existence of Hashimoto's thyroiditis, the presence of hyponatremia as well as hypocortisolemia. Further laboratory examination revealed the presence of an elevated titer of antiadrenal antibodies, while computed tomography showed a bilateral decrease in adrenal volume. **Conclusion:** The presence of hypocortisolemia with nonspecific symptoms and signs requires detailed diagnostics and assessment of adrenal function, which would include examination of the functionality of all three functional zones of the cortex, while adequate selection of laboratory tests can lead to timely diagnosis and show the autoimmune etiopathogenesis of disease.

### REFERENCE

1. Sivarajah S. Polyglandular Autoimmune Syndrome, Type II. *Medscape Reference*. 2018; <https://emedicine.medscape.com/article/124287-overview>
2. Barker JM. Polyglandular Deficiency Syndromes. *Merck Manual for Healthcare Professionals*. January 2014; <https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/polyglandular-deficiency-syndromes/polyglandular-deficiency-syndromes>
3. Kemp EH, Ajjan RA, Husebye ES et al. A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism is associated with autoimmune Addison's disease in English patients. *Clin Endocrinol* 1998; 49:609–13.
4. Vaidya B, Pearce S, Kendall-Taylor P. Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. *Clin Endocrinol* 2000; 53:403–18.
5. Chen QY, Kukreja A, Maclaren NK. The Autoimmune Polyglandular Syndromes. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. pp. 587–99.
6. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, editors. *Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*. New York: Academic Press; 1980. pp. 357–65.
7. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Rees-Smith B, Furmaniak J. Adrenal-cortex autoantibodies (ACA) and steroid-producing cells autoantibodies (StCA) in patients with Addison's disease: comparison between immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocr Metab*. 1999;84:618–22.
8. Doppman JL. Adrenal imaging. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. pp. 1747–66.

■ The paper was received / Rad primljen: 26.08.2020.  
Accepted / Rad prihvaćen: 28.08.2020.