

©Borgis

\*Dorota Artemniak-Wojtowicz<sup>1</sup>, Anna Kucharska<sup>1,2</sup>, Łukasz Hutnik<sup>3</sup>, Beata Pyrzak<sup>1,2</sup>

## Małopłytkowość w przebiegu tyreotoksykozy u 16-letniej dziewczyny

### Thrombocytopenia in the course of thyrotoxicosis in 16 year-old girl

<sup>1</sup>Oddział Pediatrii i Endokrynologii, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny, Warszawa

Kierownik Oddziału: dr hab. med. Beata Pyrzak

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Beata Pyrzak

<sup>3</sup>Oddział Hematologii i Onkologii, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Michał Matysiak

#### Słowa kluczowe

nadczynność tarczycy, choroba Gravesa-Basedowa, małopłytkowość, dzieci

#### Key words

thyrotoxicosis, Graves-Basedow disease, thrombocytopenia, children

#### Streszczenie

Nadczynność tarczycy to problem stosunkowo rzadko dotyczący dzieci. W około 95% przypadków jest ona wywołana chorobą Gravesa-Basedowa. Współwystępowanie nadczynności tarczycy i małopłytkowości to również rzadko spotykany problem, zwłaszcza u nastolatków. Skojarzenie tych chorób może sugerować ich wzajemne powiązanie lub wspólną patogenezę. U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa ryzyko wystąpienia małopłytkowości jest opisywane w każdej fazie trwania choroby. W fazie tyreotoksykozy czynnikiem wywołującym proces jest aktywacja układu siateczkowo-śródbłonkowego przez hormony tarczycowe, przez co skraca się czas przeżycia trombocytów. Natomiast w trakcie leczenia tyreostatycznego małopłytkowość może pojawić się jako wynik supresyjnego działania tyreostatyku na komórki szpiku kostnego.

Prezentujemy przypadek 16-letniej pacjentki z małopłytkowością i nadczynnością tarczycy. Objawy skazy krwotocznej wystąpiły jako jeden z pierwszych objawów, które doprowadziły do rozpoznania. Opisany przypadek podkreśla rolę hormonów tarczycy w homeostazie układu krwiotwórczego. Wskazuje także, że normalizacja hormonów tarczycowych ma istotny wpływ na uzyskanie dobrego efektu leczenia małopłytkowości.

#### Summary

Hyperthyroidism is a relatively rare condition in developmental age. Approximately in 95% of children thyrotoxicosis is caused by Graves' disease. The coincidence of thyrotoxicosis and thrombocytopenia is also very rare, especially in teenagers. The association between these two diseases may suggest its commune pathogenesis or etiology. In patients with Graves' disease the risk of thrombocytopenia is reported in various phases of disease. Thyrotoxicosis itself can cause the activation of reticuloendothelial system by elevated thyroid hormones what results the decrease of the half-life of thrombocytes. And during the treatment the thrombocytopenia can be the result of toxic effect of thyrostatics on bone marrow cells.

We presented the case of 16-year-old girl with thrombocytopenia and thyrotoxicosis in whom clinical signs of thrombocytopenic purpura were the predominant symptom. The case confirms the role of the thyroid hormones in maintaining the balance of the hematopoietic system. It also indicates that the normalization of thyroid hormones has a significant influence on good effects of therapy in a patients with thrombocytopenia.

Adres/address:

\*Dorota Artemniak-Wojtowicz

Oddział Pediatrii i Endokrynologii SPDSK

ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa

tel. +48 (22) 522-73-60

dorotaartemniak@wp.pl

#### WSTĘP

Nadczynność tarczycy to problem stosunkowo rzadko dotyczący dzieci. W około 95% przypadków jest wywołana chorobą Gravesa-Basedowa, która u dzieci i młodzieży występuje z częstością 0,1-3,0/100 000 (1)

i związana jest ze stymulacją receptorów TSH przez skierowane przeciwko nim przeciwciała (ang. *TSH-receptor antibody* – TRAb) (2).

Tyreotoksykoza może również wystąpić we wczesnym okresie przewlekłego limfocytarnego zapalenia

tarczycy typu Hashimoto. Obie choroby mają podłoże autoimmunizacyjne. Inne przyczyny tyreotoksykozy zdarzają się u dzieci niezwykle rzadko (3).

Pierwsze subtelne objawy nadczynności tarczycy mogą pojawić się już na kilka miesięcy przed postawieniem rozpoznania. U młodszych dzieci obserwuje się głównie utratę masy ciała i częste oddawanie stolca, w przeciwieństwie do młodzieży, u której dominującymi objawami mogą być: rozdrażnienie, nietolerancja ciepła i zaburzenia koncentracji (1).

Ostra małopłytkowość jako objaw towarzyszący chorobie Gravesa-Basedowa jest opisywana rzadko (4).

Przedstawiamy 16-letnią dziewczynkę z nadczynnością tarczycy i małopłytkowością, u której wystąpiła skaza krwotoczna jako wiodący objaw choroby.

## OPIS PRZYPADKU

16-letnia dziewczyna zgłosiła się do szpitala z powodu występujących od kilku dni na całym ciele drobnych wybroczyn. Od kilku tygodni pacjentka obserwowała łatwość powstawania wylewów podskórnych. W okresie ostatnich kilku miesięcy występowało upośledzenie koncentracji uwagi, problemy z nauką, szybkie męczenie się, kołatania serca, nieregularne miesiączki, bez istotnej utraty masy ciała. Pacjentka pierwotnie została przyjęta do Kliniki Hematologii z podejrzeniem ostrej małopłytkowości.

Dotychczasowy rozwój dziewczynki przebiegał prawidłowo; nie miała żadnych chorób przewlekłych, była szczepiona według obowiązkowego kalendarza. Wywiad rodzinny był obciążony autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy (AICHT): u ojca rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa, a u babci ze strony ojca – chorobę Hashimoto.

Przy przyjęciu do kliniki pacjentka była w dobrym stanie ogólnym. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę liczne drobne wybroczyny występujące na skórze całego ciała, ze szczególnym nasileniem w obrębie stóp i okolicy stawów skokowych, liniowe wybroczyny pod paznokciowe, przebarwienia w obrębie palców stóp charakterystyczne dla zmian w przebiegu *vasculitis*, powiększona tarczyca, wytrzeszcz gałek ocznych, większy po stronie prawej oraz dodatni objaw Graefego, tachykardia 120/min. Podczas hospitalizacji pacjentka zgłaszała przewlekły ból głowy.

## Wyniki badań laboratoryjnych

We wstępnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: bardzo małą liczbę płytek krwi:  $2 \times 10^3/\mu\text{L}$  (N: 140-400) i niedokrwistość z poziomem HGB 9,4 g/dl (N: 12,0-16,0). Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw antygenom krwinek czerwonych, przy słabo dodatnim BTA. Pozostałe parametry oceniające układ krzepnięcia, jak INR, APTT, fibrynogen pozostawały w granicach normy. Ujawniono dodatnie przeciwciała w klasie IgG przeciw CMV oraz EBV, wykluczono zakażenie HCV i HBV. W limfocytach krwi obwodowej wykryto przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe o typie świecenia ziarnistym w mianie 1:1280 (immunofluorescencja pośrednia – IF), a metodą EUROLINE3 wykryto śladową obecność przeciwciał dla antygenów: dsDNA, histon, U1snRNP i Ro60.

Ze wskazań hematologicznych wykonano biopsję szpiku kostnego, w którym opisano zmiany typowe dla ostrej małopłytkowości.

Charakterystyczne objawy i obecność wola u pacjentki sugerowały chorobę tarczycy. Badania hormonalne ujawniły wysokie stężenie hormonów tarczycowych fT4 – 2,42 ng/dl (N: 0,79-1,34), fT3 – 6,75 pg/ml (N: 2,17-3,77), przy supresji TSH (0,00 uIU/ml). Wykazano obecność przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej – TPO 506,4 IU/ml (N: < 5,6) i w mniejszym stężeniu przeciw tyreoglobulinie 40,9 IU/ml (N: < 4,1), a także obecność przeciwciał TRAb 4,37 IU/ml (wynik dodatni > 2,0), co potwierdziło rozpoznanie choroby Gravesa-Basedowa.

W USG gruczołu tarczowego opisano typowo położone, powiększone oba płaty – objętość prawego 12 ml, lewego 7,7 ml, o niejednorodnej strukturze, z drobnymi obszarami obniżonej echogeniczności rozszanymi w całym miększu. Ukrwienie miększu w badaniu dopplerowskim było wyraźnie wzmożone (ryc. 1).



Ryc. 1. Obraz USG tarczycy u pacjentki z chorobą Gravesa-Basedowa.

Z uwagi na to, że u pacjentki z chorobą GB ujawniła się jednocześnie małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, wskazane było przeprowadzenie diagnostyki w kierunku wielogruzołowego zespołu autoimmunizacyjnego (ang. *autoimmune polyglandular syndrome* – APS). Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw korze nadnerczy ani objawów jej niedoczynności, tak klinicznych, jak i biochemicznych. Stężenie kortyzolu w surowicy w godzinach porannych wynosiło 14,90 ug/dl (N: 6,0-23,3).

Ze względu na utrzymujący się ból głowy i obecność zmian o typie *vasculitis* w obrębie skóry palców wysunięto podejrzenie współistnienia zmian naczyniowych w OUN, ale w wykonanym rezonansie magnetycznym głowy nie stwierdzono nieprawidłowości.

## Leczenie

Po ustaleniu rozpoznania równolegle prowadzono leczenie ostrej małopłytkowości i nadczynności tarczycy.

Podstawowym celem leczenia było uzyskanie wzrostu liczby krwinek płytkowych do bezpiecznego poziomu. Zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania zastosowano dożylnie wlewy immunoglobuliny w dawce 0,5 g/kg m.c. przez cztery dni oraz dodatkowo leki uszczelniające naczynia krwionośne: rutynę i etamsylat.

Po zakończeniu wlewów immunoglobuliny G liczba płytek krwi nadal pozostawała mała. Wobec powyższego, po wykonaniu biopsji szpiku kostnego i ocenie jego morfologii zastosowano pulsę metyloprednizonu. Po siedmiu pulsach (trzy dni po 1,0 g, następnie cztery dni po 0,75 g) uzyskano stabilny poziom płytek krwi powyżej  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Równolegle u pacjentki wprowadzono leczenie tyreotoksykozy: metimazol w standardowej dawce początkowej oraz propranolol. Po 12 dniach od rozpoczęcia leczenia metimazolem uzyskano stan biochemicznej eutyreozy z hormonami tarczycy na poziomie: fT4 – 1,0 ng/dl, fT3 – 2,04 pg/ml. W tym samym czasie uzyskano również normalizację płytek krwi.

Skojarzenie jednoczesnego ujawnienia się choroby Gravesa-Basedowa, małopłytkowości immunologicznej i obecności przeciwciał przeciwjądrowych sugerowało wielomiejscowy proces autoimmunizacyjny o ostrym przebiegu. Dodatkowo u pacjentki były obecne zmiany skórne charakterystyczne dla zapalenia drobnych naczyń występującego w toczniu układowym (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE). Według oceny specjalisty reumatologa chora częściowo spełniała kryteria SLE. Rozpoznano u niej zespół toczniopodobny i zalecono leczenie chlorochiną i prednizonem przez 4 tygodnie.

Pacjentka od początku leczenia pozostaje pod stałą opieką Kliniki Endokrynologii. W czasie 8-miesięcznej obserwacji nie zaobserwowano ponownie spadku płytek krwi, utrzymuje się także stan eutyreozy w trakcie leczenia tyreostatykiem w dawce podtrzymującej. Objętość tarczycy uległa wyraźnemu zmniejszeniu. Zmniejszyło się także nasilenie oftalmopatii. Dziewczynka przestała skarżyć się na uczucie piasku pod powiekami, ma wyraźnie mniejszy wytrzeszcz.

## OMÓWIENIE

Współwystępowanie małopłytkowości i choroby Gravesa-Basedowa jest w praktyce klinicznej rzadko spotykane, ale znane są doniesienia opisujące tę koincydencję (5).

Po raz pierwszy związek nadczynności tarczycy z trombocytopenią opisał Jackson w 1931 roku (6). Od tej pory opisano kolejnych pacjentów z małopłytkowością towarzyszącą nadczynności tarczycy (7, 8). Współwystępowanie obu patologii sugeruje ich wzajemne powiązanie lub wspólne pochodzenie. Zależność pomiędzy małopłytkowością i tyreotoksykozą tłumaczy się możliwą aktywacją układu siateczkowo-śródbłonkowego przez hormony tarczycy. Ich nadmiar skraca czas

przeżycia trombocytów, przez co obniża się liczba krwinek płytkowych (9). U pacjentów leczonych z powodu tyreotoksykozy podkreśla się także potencjalny wpływ supresyjny tyreostatyków na szpik kostny, co może dodatkowo przyczyniać się do pogłębienia małopłytkowości. Wobec obu tych efektów, u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości w każdej fazie choroby. Małopłytkowość jest objawem, który stwarza u pacjenta zagrożenie życia. Podstawowym celem leczenia ITP (ang. *immune thrombocytopenic purpura*) jest uzyskanie w jak najkrótszym czasie wzrostu liczby trombocytów powyżej wartości  $20 \times 10^9/\text{l}$ . Wartość ta jest przez większość autorów uznawana za poziom krytyczny, poniżej którego znacząco wzrasta ryzyko wystąpienia poważniejszych krwawień (10, 11). U dzieci z ITP 0,5-2% ma ciężką postać plamicy z dużym ryzykiem krwawienia do OUN, które w 1/3 przypadków kończy się zgonem (10). Ryzyko to jest największe w pierwszych tygodniach trwania choroby, gdy liczba trombocytów jest poniżej  $20 \times 10^9/\text{l}$  i występują objawy skazy. Wskazane jest wówczas jak najszybsze rozpoczęcie terapii (12).

Nasza pacjentka została zakwalifikowana do wlewu dożylnego immunoglobuliny, nie uzyskano jednak spodziewanego efektu. Jako leczenie drugiego rzutu zastosowano sterydoterapię dożylną. Równolegle z rozpoczęciem leczenia immunoglobulinami wdrożono terapię tyreostatykiem. Wyraźny wzrost liczby płytek krwi zarejestrowano dopiero po uzyskaniu eutyreozy w 12. dobie leczenia metimazolem. Wydaje się, że efekt ten nie był przypadkowy. Brak oczekiwanej poprawy po podaniu immunoglobulin i w początkowej fazie sterydoterapii można wiązać z niekorzystnym wpływem nadmiaru hormonów tarczycowych. Świadczy o tym zjawisko obniżania się liczby trombocytów, obserwowane przy nawrocie tyreotoksykozy u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa. Sugimoto i wsp. (5) opisali przypadek kobiety, u której nawrotowi tyreotoksykozy towarzyszyła ostra małopłytkowość. W wyniku zastosowanej terapii metimazolem uzyskali trwałą wzrost liczby trombocytów.

W przypadku opisywanej pacjentki nie było potrzeby zastosowania immunoglobulin ani kortykosteroidów (5). Korzystny wpływ normalizacji stężenia hormonów tarczycowych na efekt leczenia małopłytkowości opisywali już wcześniej w swojej pracy Hofbauer i wsp. (8), którzy na podstawie przeprowadzonych obserwacji w grupie pięciu pacjentów potwierdzili tezę, że leczenie tyreotoksykozy karbimazolem i powrót do stanu eutyreozy skutkują normalizacją liczby płytek krwi u pacjentów z ITP (8). Biorąc pod uwagę wpływ, jaki hormony tarczycy wywierają na układ siateczkowo-śródbłonkowy, można postulować, aby u pacjentów z małopłytkowością niepoddającą się standardowemu leczeniu oceniać dodatkowo czynność tarczycy.

Współwystępowanie małopłytkowości, choroby GB i zespołu toczniopodobnego u naszej pacjentki można uznać za manifestację różnych chorób autoimmunizacyjnych wchodzących w skład zespołu APS (ang. *autoimmune polyglandular syndrome*).

W poszukiwaniu innych składowych zespołu u pacjentki oceniliśmy czynność hormonalną nadnerczy i obecność przeciwciał przeciwkorze nadnerczy, poszerzono także diagnostykę o oznaczenie przeciwciał typowych dla chorób układowych.

W przypadku zespołu APS okres pomiędzy ujawnieniem się kolejnych składowych, w tym małopłytkowości immunologicznej i choroby Gravesa-Basedowa, jest różny. Wynosi on od kilku miesięcy do kilku lat (13-15). Z dokładnego wywiadu dotyczącego choroby wynika, że subtelne objawy nadczynności tarczycy u naszej pacjentki pojawiły się na kilka miesięcy przed ustaleniem rozpoznania, ale nie były kojarzone z chorobą tarczycy i z powodu ich miernego nasilenia pozostały niezauważone. Dopiero objawy plamicy krwotocznej były powodem zgłoszenia się dziewczyny do lekarza. W badaniu przedmiotowym poza wybroczynami i wylewami podskórnymi stwierdzono objawy charakterystyczne dla nadczynności tarczycy: wole i cechy oftalmopatii tarczycowej – to skłoniło do oceny czynności hormonalnej tarczycy i umożliwiło rozpoznanie choroby Gravesa-Basedowa.

Występowanie wybroczyn i wylewów na skórze i/lub w obrębie śluzówek jamy ustnej oraz skłonność do krwawień pojawiają się zwykle dopiero przy spadku liczby płytek krwi poniżej  $20 \times 10^9/l$ . Nie możemy więc wykluczyć, że u pacjentki małopłytkowość rozwijała się już wcześniej, równoległe z nadczynnością tarczycy. Za koncepcją APS u naszej pacjentki przemawia także rodzinne obciążenie AIChT.

Istnieją dowody, że genotyp podatności na chorobę Gravesa-Basedowa i immunologicznej małopłytkowości mają wspólne geny ryzyka (16, 17). U pacjentów

z tymi schorzeniami częściej obserwuje się występowanie antygenu HLA B8 (18).

W różnicowaniu przyczyn małopłytkowości u naszej pacjentki należy także brać pod uwagę SLE, zwłaszcza że potwierdzono u niej obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibodies* – ANA). Są one wykrywane w różnych chorobach autoimmunizacyjnych, jak SLE, zespół Sjögrena, choroba mieszana tkanki łącznej, młodzieńcze zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a także w infekcjach (19, 20). Mogą być również wykrywane u ludzi zdrowych (19). Wielu autorów zwraca uwagę na istotnie częstsze występowanie ANA u chorych na AIChT w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak ich kliniczne znaczenie u tych chorych nie jest znane. Przeciwciała te są wykrywane u ponad 90% pacjentów z SLE i mogą się pojawić na wiele lat przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby (21). SLE charakteryzuje się obecnością wielu autoprzeciwciał i różnorodnych objawów klinicznych (21-23). Nasza pacjentka w chwili obecnej nie spełnia kryteriów rozpoznania SLE, rozpoznano u niej jedynie zespół toczniopodobny.

## PODSUMOWANIE

Opisany przypadek podkreśla wpływ hormonów tarczycy w utrzymaniu równowagi układu krwiotwórczego, zarówno w zakresie krwinek białych, czerwonych, jak i płytek krwi. Sugeruje także, że normalizacja hormonów tarczycowych ma wyraźny wpływ na uzyskanie dobrego efektu leczenia małopłytkowości.

U pacjentów z objawami co najmniej dwóch chorób o podłożu autoimmunizacyjnym należy zawsze brać pod uwagę występowanie zespołu APS.

## PIŚMIENNICTWO

- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A et al.: Thyrotoxicosis In Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3678-3682.
- Birrell G, Cheetham T: Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch Dis Child* 2004; 89: 745-750. doi:10.1136/adc.2003.035980.
- Leger J, Carel JC: Hyperthyroidism In Childhood: Causes, When and How to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* Mar 2013; 5 (suppl. 1): 50-56.
- Gill H, Hwang Y-Y, Tse E: Primary immune thrombocytopenia responding to antithyroid treatment in patient with Graves' disease. *Ann Hematol* 2011; 90: 223-224.
- Sugimoto K, Sasaki M, Isobe Y et al.: Improvement of idiopathic thrombocytopenic purpura by antithyroid therapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 73-74.
- Jackson AS: Acute hemorrhagic purpura associated with exophthalmic goiter. *JAMA* 1931; 96: 38-9.
- Herman J, Resnitzky P, Fink A: Association between thyrotoxicosis and thrombocytopenia. A case report and review of the literature. *Isr J Med Sci* 1978 Apr; 14(4): 469-475.
- Hofbauer LC, Spitzweg C, Schmauss S et al.: Grave Disease Associated With Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1033-1036.
- Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T et al.: Thrombocytopenia In Graves' disease: Effect of T3 on platelet kinetics. *Acta Haematol* 1980; 63: 185-190.
- Blanchette V, Carcao M: Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37: 299-314.
- Kuhne T, Elinder G, Blanchette VS et al.: Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998; 424: 75-81.
- Wróbel G, Wójcik D: Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dzieci. Część II. Leczenie postaci ostrej. *Acta Haematologica Polonica* 2003; 43: 2.
- Adrouny A, Sandler RM, Carmel R: Variable Presentation of Thrombocytopenia In Graves' Disease. *Arch Intern Med* 1982 Aug; 142(8): 1460-1464.
- Cheung E, Liebman HA: Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009 Dec; 23(6): 1251-1260. doi:10.1016/j.hoc.2009.08.003.
- Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA et al.: Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? *Clin Exp Immunol* 1998 Sep; 113(3): 373-378.
- Grumet FC, Payne RD, Konishi J et al.: HL-A antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol* 1976; 39: 1115-1119.
- Goebel KM, Hahn E, Havemann K: HLA matching in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1977; 35: 341-342.
- Bizzaro N: Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism. *Am J Haematol* 1992 Apr; 39(4): 294-298.
- Weetman AP: Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
- Wong GW, Cheng PS: Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 547-550.
- Rivkees SA, Mattison DR: Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; 360: 1574-1575.
- Laurberg P: Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 783-786.
- Segni M, Pucarelli I, Truglia S et al.: High Prevalence of Antinuclear Antibodies in Children with Thyroid Autoimmunity. *J Immunol Res* 2014; 2014: 150239.