

Současné názory na vznik chronické lymfocytární tyroiditidy

Z. Límanová, J. Jiskra

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Je podán přehled teorií a hypotéz vzniku chronické autoimunitní lymfocytární tyroiditidy. Vznik onemocnění závisí na řadě okolností: na genetické výbavě, imunologických faktorech, vlivech cytokinů, zásobení organismu jodem, na vlivech hormonálních, na vzniku choroby se podílí TSH a jeho receptory, růstové faktory a jejich receptory, aktivace a inhibice genů řídících apoptózu. Z vnějších okolností především strumigeny v prostředí, selen, polutanty zevního prostředí, a patrně i další dosud neznámé faktory. To, zda v klinickém obraze převládne obraz atrofie štítné žlázy, nebo naopak struma s uzlovatěním, a zda dojde k poruše funkce, je dosud nejasné.

Klíčová slova: tyreoidiea – lymfocytární tyroiditida – cytokiny

Contemporary theories concerning chronic lymphocytic thyroiditis

Summary: Review of contemporary theories and hypothesis concerning chronic lymphocytic thyroiditis is presented. The origin of the disease depends on various factors: genetics, immunological conditions, cytokins, iodine supply, hormones, TSH and its receptors, apoptosis activation and inhibition. The environmental conditions include goitrogens, selenium, pollutants and other still unknown factors. Whether the disease will be accompanied with goiter, nodules or thyroid atrophy with functional disorder is still not evident.

Key words: thyroid – lymphocytic thyroiditis – cytokins

Úvod

Chronická lymfocytární tyroiditida, nazývána také chronická autoimunitní tyroiditida, chronická progresivní tyroiditida, autoimunitní tyroiditida, tyroiditida chronická, lymfocytární tyroiditida, v užším slova smyslu Hashimotova tyroiditida je nejčastějším orgánově specifickým autoimunitním onemocněním, se kterým se setkávají lékaři téměř všech oborů. Jako Hashimotovu tyroiditidu označujeme variantu chronické lymfocytární tyroiditidy provázenou strumou (popsáno Hashimotem v roce 1912).

Prevalence

Chronická lymfocytární tyroiditida (CLT) je onemocněním častým, prevalence je významně vyšší u žen než

u mužů (7–8 : 1) a je závislá na věku: v mladší generaci kolem 3–4 %, u žen ve věku nad 70 let 15 % více [1]. Manifestuje se nejčastěji v období hormonálních změn: v pubertě, po porodu a po menopauze, není však vyloučena ani u dětí, u kterých je příčinou nejen strumy, ale i hypotyreózy. CLT je častější v zemích s vysokým příjmem jodu.

Diagnóza

Dříve byla diagnóza CLT stanovena buď při vyšetřování strumy nebo na podkladě příznaků – nejčastěji hypotyreózy. V posledním dvacetiletí však snadná dosažitelnost specifických tyreoidálních vyšetření (sérové koncentrace hormonů, protilátek, ultrazvuk štítné žlázy, cytologie z tenkojehlové aspirační biopsie)

měla velký význam pro klinickou diagnózu CLT. Doporučení České endokrinologické společnosti, aby ženy starší 50 let byly cíleně vyšetřeny v rámci preventivních prohlídek u praktických lékařů, a mladší ženy ještě před otěhotněním či nejpozději v prvních týdnech gravidity, je chápáno a přijímáno stále širší lékařskou veřejností a zvyšuje záchyt CLT [2]. Speciální vyšetření u osob asymptomatických (ultrazvuk krku při vyšetření karotid, koncentrace TSH před zahájením léčby hyperlipoproteinemie), cílené vyšetření při autoimunitních chorobách (např. výskyt CLT u diabetes mellitus 1. typu je až u 30 %), před plánovanou léčbou cytokiny, amiodaronem nebo lithiem odhalilo překvapivě vysoký výskyt CLT.

Tab. 1. Klasické dělení CLT podle Volpého [3].

- Hashimotova tyreoiditida (provázená strumou a uzlovatěním)
- chronická lymfocytární tyreoiditida bez strumy a nebo s různým stupněm atrofie
- chronická lymfocytární tyreoiditida dětí a dospívajících
- poporodní tyreoiditida
- fibrózní varianta chronické lymfocytární tyreoiditidy

Tab. 3. Známé genetické vlivy, uplatňující se u autoimunitních tyreoidálních onemocnění.

Onemocnění	Gen/lokus	Chromozom
GBT a CLT	D5S436	5q31-33
	CTLA-4	2q33
	HLADR3	6P21
CLT	HLADR4	6P21
	HT-21	13Q33
	HT2	12Q22
	D8S272	8Q23-24
GBT	GD1	4q31
	GD2	120q11.2
	GD3	Xq21.33-22
	IDDM6	18q21
APS-1	AIRE	21q22.3

CLT – chronická lymfocytární tyreoiditis, GBT – Gravesova-Basedowova choroba, APS-1 – autoimunitní polyglandulární syndrom 1

Klasifikace a etiologie CLT

Klasické dělení CLT podle Volpého [3] vyhovuje klinické praxi nejlépe (tab. 1). Manifestace té či oné varianty CLT záleží na genetické výbavě a na mnoha dalších okolnostech. Předpokládáné imunitní vlivy u jednotlivých forem CLT znázorňuje tab. 2.

Více než 30 let se studie i s využitím aspirační biopsie [4] snaží přispět k objasnění etiologie a patogenese CLT. Předpokládá se vliv **faktorů zevního prostředí v geneticky predisponovaném terénu**, za spolupůsobení faktorů regulačních [5]. Do těch řadíme imunologické mechanismy se schopností kontrolovat přiměřenost (auto)imunitní odpovědi, a faktory hormonální. I jednotlivé složky těchto skupin však mohou být naprogramovány geneticky. Vznik a rozvoj CLT je komplexním složitým procesem probíhajícím na mnoha

úrovních. Předkládáme některá již prokázaná fakta a některé hypotézy.

Genetická zátěž je důležitým patogenetickým faktorem vzniku autoimunitních tyreopatií, jejichž dědičný mechanismus je polygenní. Genetické studie jsou však dosud pro řadu kandidátních genů rozporuplné, jedním z vysvětlení je skutečnost, že vyšetřovaná populace bývá selektována, i to, že genetická sledování vyžadují velmi komplexní a fundovaný přístup. Seznam genů s prokázanou vazbou k autoimunitním tyreopatiím je uveden v tab. 3, dále existují i geny hypotetické.

Nejznámější jsou **faktory hormonální**. CLT je výrazně *častější u žen* než u mužů a její manifestace i relapsy se objevují převážně v souvislosti s hormonálními změnami (*dospívání, těhotenství a šestinedělí, perimenopauza*). Je prokázáno ovlivnění imunitního systému a aktivity auto-

Tab. 2. Převládající typ imunitní odpovědi u chronické autoimunitní tyreoiditidy.

Vliv Th1	Vliv Th2
IFN γ	IL-4
IL-2	IL-5
IL-12	IL-9
TNF α	IL-10
GM-CSF	IL-13
Různé formy CLT	Varianta atrofická

imunitních procesů působením sexuelních steroidů, hormonů hypotalamo-hypofyzární osy a lokálně produkovaného gonadoliberinu (GnRH). *Sexuální steroidy* mají schopnost vazby na specifické jaderné receptory imunokompetentních buněk jak v primárních lymfatických orgánech (tymus, slezina, kostní dřeň), tak v periferních lymfocytech. Estrogenní receptory (ER) a androgenní receptory (AR) jsou exprimovány ve všech subpopulacích imunokompetentních buněk s výjimkou exprese AR ve zralých B a T lymfocytech [6]. Subtypy estrogenních receptorů ER- α a ER- β mají zřejmě v imunitním mužském a ženském systému odlišné funkce. ER- α jsou potřebné pro vývoj tymu a sleziny u mužů, zatímco ER- β jsou nutné ke korové atrofii tymu a rozvoji T lymfocytů v tymu u žen. Experimentální práce prokazují, že u autoimunitní tyreoiditidy u myši vyvolalo podávání estrogenů progresi choroby, zatímco androgeny měly opačný efekt [7]. U lidí estrogeny pravděpodobně přispívají k nastolení imunotolerance v těhotenství, vedou k poklesu počtu NK-buněk, vzestupu B-buněk a přesmyku směrem k Th2 imunitní odpovědi. V těhotenství dochází ke změně poměru Th1/Th2 ve prospěch Th2 imunitní odpovědi a k indukci stavu imunosuprese a imunotolerance. Jedna z hypotéz považuje vyšší prevalenci CLT u žen za důsledek vzniku mikrochimérimu. Jde o jev, kdy se lymfoidní buňky plodu během těhotenství dostávají do krev-

ního oběhu matky s následnou prezentací některých HLA antigenů otce imunokompetentním buňkám matky, což může měnit reaktivitu jejího imunitního systému [8]. Uvažuje se i o přítomnosti antigenně cizího plodu v těle matky. V těhotenství se na změnách imunitního systému významně podílejí nejen zvýšené hladiny estrogenů, progesteronu, ale i prolaktinu a GnRH produkovaného v placcentě. Prudké hormonální změny po porodu, „rebound“ fenomén stavu imunotolerance a imunosuprese během těhotenství a přesmyk imunitní odpovědi zpět ve prospěch Th1 oproti Th2 jsou zřejmě příčinou relativně vysoké incidence poporodní tyreoiditidy. GnRH a jeho receptor (GnRH-R) jsou exprimovány imunokompetentními buňkami. Mají vliv autokrinní a parakrinní. Podávání GnRH má pravděpodobně stimulační efekt na B i T lymfocyty a stimuluje imunitní odpověď, současně se [6] asi nepřímou podílí na regulaci imunitního systému i prostřednictvím sexuálních steroidů. Zajímavé jsou výsledky experimentálních prací: u myši vedlo podání GnRH analog k časnější manifestaci autoimunitního diabetes mellitus, zatímco podávání GnRH antagonistů mělo efekt protektivní [9]. U žen s endometriózou byl po přechodné aplikaci GnRH analog zjištěn vzestup počtu NK-buněk a zvýšená mitogenní aktivita T-buněk, nebyl však v této skupině zaznamenán žádný nový případ autoimunitního onemocnění [10]. Některé hypotézy uvažují o odlišném působení GnRH na imunokompetentní buňky tím, že exprimují různé formy G-proteinů u žen a mužů, což by mohlo být dalším z mechanismů predominance některých autoimunit u žen. Po podávání GnRH analog (buserelin) byly zaznamenány případy Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy a po leuprolinu [11] rozvoj hypotyreózy na podkladě CLT. Kromě GnRH a sexuálních steroidů významně ovlivňují rovnováhu

Th1/Th2 imunitní odpovědi i *dehydroepiandrosteron* (DHEA) a *kortizol*. Vyšší výskyt CLT byl zaznamenán u žen se syndromem polycystických ovarií [12] a u žen s předčasným ovariálním selháním [13]. U druhé skupiny však může jít o projevy polyglandulárního autoimunitního syndromu. Uvedená zjištění jsou sice zajímavá, ale budou vyžadovat další podrobnější studie – většinou u těchto žen nejde o homogenní skupinu.

Vazba CLT a dalších tyreoidálních autoimunitních chorob je nepochybně vázána na **přítomnost určitého genu pro HLA (human leukocyte antigens – lidské leukocytární antigeny)**: riziko vzniku CLT zvyšuje přítomnost haplotypu DQA1*0301/DR4 a DQB1*0201/DR3, zatímco haplotypy DQA1*0102 a DQB1*0602 jsou spojeny s rizikem nižším. Nejdříve známý mechanismus je interferonem indukovaná exprese HLA antigenů II. třídy na buňkách, na kterých se za fyziologických okolností nevyskytují, a které pak provokují autoimunitní reakci. Již v roce 1983 byla tato aberantní exprese HLA antigenů II. třídy popsána na tyreocytech [14]. Další experimenty pak potvrdily, že podávání IFN- γ vede u myši ke *zvýšené expresi HLA II. třídy* na tyreocytech a k rozvoji autoimunitní tyreoiditidy. Klinické zkušenosti s podáváním cytokinů při léčbě některých chorob (onkologie, hepatitis C) a následném rozvoji CLT jsou oporou této teorie. Abnormální exprese IFN- γ a HLA II. třídy může být spuštěna virovou infekcí.

Mechanismus

Na uvedeném procesu se podílejí **geny kódující cytokiny**: v experimentálních zvířecích modelech bylo prokázáno, že úmyslně vyvolaný *genetický defekt s nadbytkem či nedostatkem určitého cytokinu* může vyvolat vznik autoimunitního onemocnění, a podobné mechanismy se uplatňují i u lidí. Vznik autoimunitních tyreopatií ovlivní funkční nerovnováha

mezi Th1, Th2 a Treg lymfocyty a jejich cytokiny. I když poznatky získané na experimentálních zvířatech nelze bez výhrad uplatňovat při studiu autoimunitních tyreopatií u lidí, klinické studie změny cytokinů u CLT prokázaly [15]. Rozhodující je patrně nerovnováha cytokinů v mikrostředí štítné žlázy.

K *diferenciaci Th1 z Th0* lymfocytů je potřebný *interferon γ (IFN- γ)*, následná ektopická exprese HLA II. třídy na tyreocytech pod vlivem IFN- γ je jedním z důležitých patogenetických článků v rozvoji autoimunitní tyreoiditidy. U „knockout“ myši neschopných produkce IFN- γ byla prokázána snížená lymfocytární infiltrace štítné žlázy, snížená produkce protilátek proti tyreoglobulinu, snížená exprese HLA II. třídy na tyreocytech [16].

Interleukin-10 (IL-10), produkt Th2 a regulačních T lymfocytů, silně *inhibuje produkci IFN- γ a indukuje diferenciaci aktivovaných B-lymfocytů do plazmatických buněk*. IL-10 má schopnost inhibovat indukci autoimunitní tyreoiditidy u myši [17] a systémové podání IL-10 má u experimentální autoimunitní tyreoiditidy u myši léčebný efekt [18]. V přítomnosti IL-10 vede interakce FasL tyreocytů s Fas T-lymfocytů k apoptóze autoreaktivních T-lymfocytů, což má protektivní efekt na rozvoj experimentální autoimunitní tyreoiditidy a vede to k přesmyku imunitní odpovědi z Th1 na Th2 [18]. Nadějně je využití IL-10 k léčbě: u experimentálně indukované inzultidy B-buněk pankreatu u myši byl IL-10 účinný v prevenci rozvoje choroby (přenosem DNA plazmidů a virových vektorů kódujících IL-10) [19,20]. CLT a inzultida mají řadu společných autoimunitních rysů, ve kterých se také Th1 odpověď uplatňuje.

TGF- β (transforming growth factor- β) je též produktem regulačních T lymfocytů (Th3) a působí protektivně při rozvoji autoimunitních tyreopatií. Experimenty na tkáňových

kulturách navíc ukázaly, že TGF- β je významným proapoptotickým faktorem, který inhibuje růst tyreocytů a produkci cAMP v tyreocytech po stimulaci TSH [21].

Regulační faktory zahrnují jednak primárně imunologické mechanismy, které mají schopnost kontrolovat přiměřenost (auto)imunitní odpovědi, sem patří především *mechanismy centrální a periferní imunologické tolerance*, a jednak *faktory hormonální*, o kterých byla zmínka výše. I jednotlivé složky těchto skupin však mohou být naprogramovány geneticky.

Význam regulačních T lymfocytů (Treg) se v posledních letech dostal do popředí zájmu [22,23], především jejich *tlumivý vliv na imunitní odpověď* a role v ustavování periferní imunologické tolerance vlastních antigenů. Předpokládá se, že porucha jejich funkce může být jedním z faktorů rozvoje autoimunitního procesu. Regulační T-lymfocyty vesměs tlumí aktivitu Th1 buněk a jejich funkce jsou zprostředkovány pomocí produkce různých působků s inhibičním vlivem na imunitní odpověď (především IL-10, TGF- β , prostaglandinů aj.), exprese povrchových molekul a mezibuněčným kontaktem. Podle exprese různých CD znaků, cytokinů a jiných molekul v experimentálních modelech můžeme rozlišovat několik typů regulačních T lymfocytů. Podskupina regulačních CD4+CD25+ lymfocytů se vyvíjí pod vlivem genu Fox3P v tymu a jejich další regulační funkce se odehrávají v periferních lymfoidních orgánech (lymfatické uzliny a slezina). Zajišťují zde pravděpodobně *periferní autotoleranci* a obranu organismu proti autoimunitním procesům tím, že kontrolují autoreaktivní T-lymfocyty a způsobují jejich anergii vůči vlastním autoantigenům. Na základě těchto poznatků mohou být regulační T-lymfocyty a jejich funkce i místem potenciálního zásahu v terapii autoimunitních chorob [24].

U vzácného *dědičného syndromu XPID* (X-vázaný syndrom polyendokrino-patie, imunodeficiency a průjmů) je mutace genu FoxP3 (a defekt jeho proteinového produktu – scurfinu) příčinou poruchy vývoje regulačních CD4+CD25+ T-lymfocytů v tymu, což vede k projevům *generalizované autoimunity* [25].

Proces apoptózy je dnes považován za jeden ze spouštěcích faktorů autoimunitní reakce. Apoptóza se podílí na regulaci imunitního systému a naopak chrání organismus před rozvojem autoimunity. Mutace v genech řídící vnější a vnitřní cestu apoptózy a v genech pro efektorové mechanismy (kaspázy, Fas, FasL) mohou vést k *iniciaci autoimunitních procesů*. Na druhou stranu mechanismem apoptózy dochází k ustavování centrální a periferní tolerance. Apoptóza se podílí na odstraňování autoreaktivních T-lymfocytů během negativní a pozitivní selekce v tymu (bez účasti Fas/FasL) a během periferní klonální delecce zralých autoreaktivních T-lymfocytů (mechanismem Fas/FasL) [26]. *Rezistence autoreaktivních T-lymfocytů na apoptózu by pak mohlo vést k vyšší vnímavosti k autoimunitním onemocněním* [27]. Apoptóza rovněž představuje významný prvek v regulaci imunitní odpovědi. Například po kontaktu FasL (Fas ligand, CD 90) na povrchu T-lymfocytů s Fas (CD 95) dochází nejen k apoptóze cílových buněk, ale také k autodestrukci T-lymfocytů interakcí FasL a Fas na jejich povrchu. Podobným mechanismem dochází i k regulaci počtu NK buněk. Se stoupajícím množstvím antigenu intenzita imunitní odpovědi klesá v důsledku apoptózy lymfocytů specifických k tomuto antigenu. To jsou důležité mechanismy regulující a časově omezující imunitní odpověď a jejich poruchy mohou vést k iniciaci autoimunity. Jedním z mechanismů *atrofizace štítné žlázy*, typické pro některé z forem CLT, může být právě aktivace apoptózy tyreocytů [17] prostřednictvím

interakce mezi Fas (CD 95) na povrchu tyreocytů a FasL (CD 95-L) na povrchu cytotoxických T lymfocytů za přítomnosti IFN- γ a TNF- α (Th1 cytokiny) a také TGF- β (viz výše).

Za normálních okolností se na **povrchu buněk předkládajících antigen (APC – antigen presenting cells)** vyskytují molekuly CD 80 (B 7.1) a CD 86 (B 7.2). Po kontaktu s CD 28 na povrchu Th-lymfocytů (CD4+) poskytují CD 80 a CD 86 druhý signál k jejich aktivaci (prvním signálem je kontakt HLA II. třídy s navázanými antigenními peptidy s TCR). Jejich vazba s *cytotoxickým T lymfocytárním antigenem* (CTLA-4) na povrchu Th-lymfocytů vede k jejich inhibici. Vyšší afinita CD 80 a CD 86 k CTLA-4 než k CD 28 je důležitým regulačním mechanismem, tlumícím potenciálně autoreaktivní T-lymfocyty. Spouštěcím faktorem tyreoidální autoimunity (Th₁ imunitní odpovědi) u Hashimotovy tyreoiditidy může být právě společná exprese CD 80, ICAM-1 a HLA II. na povrchu tyreocytů.

Patogeneza

Polymorfismus genu CTLA-4 na chromozomu 2q33 je důležitým faktorem v patogenezi autoimunitních tyreopatií. Kontakt CD 40 na povrchu B lymfocytů s CD 40L (CD 154) na povrchu aktivovaných Th lymfocytů je nutný ke klonální proliferaci B-lymfocytů. Polymorfismus genu pro CD 40 na chromozomu 20 může být dalším faktorem ovlivňujícím rozvoj autoimunitních tyreopatií [28]. Pro důležitou roli genetických faktorů v patogenezi autoimunitních tyreopatií svědčí i jejich častější výskyt u pacientů s chromozomálními aberacemi jako je Downův, Turnerův a Klinefelterův syndrom. V souvislosti s autoimunitními tyreopatiemi je studována celá řada dalších genů, i když jednoznačné důkazy o jejich roli v etiopatogenezi dosud nebyly podány.

Mezi **geny asociované se zvýšeným rizikem vzniku CLT** patří pře-

devším tzv. *HT-1* oblast na chromozomu 13q33 a *HT-2* oblast na chromozomu 12q22 [28,29]. Z genů, asociovaných s dalším tyreoidálním autoimunitním onemocněním (i Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza) pravděpodobně způsobují mutace genů tzv. *GD-1* oblasti na chromozomu 14q31, *GD-2* oblasti na chromozomu 20q11.2, *GD-3* oblasti na chromozomu Xq21.33-22 [28]. Lokus *18q21* je spojovaný i s vyšší vnímavostí k diabetes mellitus 1. typu [30] a lokus *5q31-33* [29], kde je kódována řada cytokinů a jehož mutace přináší i vyšší riziko rozvoje Crohnovy choroby.

AIRE (autoimunitní regulátor) protein je transkripční faktor, který pravděpodobně zajišťuje transkripci vlastních proteinů a jejich prezentaci T-lymfocytům v tymu, je významný především v průběhu vytváření centrální imunologické tolerance. Mutace *AIRE* genu na chromozomu 21q22.3 jsou příčinou *autoimunitního polyorgánového syndromu 1. typu* (neboli syndromu APECED – autoimunitní polyendokrinopatie, kandidóza, ektodermální dystrofie), jehož součástí bývá CLT. Existuje hypotéza o úniku autoreaktivních T-lymfocytů do periferie při poruše centrální imunotolerance s následným rozvojem generalizované autoimunity. Dosud byla prokázána významná asociace polymorfismu *AIRE* genu s *alopecia areata* [25]. Je možné, že některé polymorfizmy spojené např. s minimální změnou funkce *AIRE* proteinu, mohou hrát roli v rozvoji orgánově specifických autoimunitních chorob včetně autoimunitních tyreopatií.

Některé **chemokiny a jejich receptory** se uplatňují v patogenezi autoimunitních tyreopatií při vcestování Th-lymfocytů a jiných imunokompetentních buněk do zánětlivých afekcí. Byly např. zjištěny vyšší sérové koncentrace chemokinů CXCL10 u osob s autoimunitní hypotyreózou [31]. Jejich význam v rozvoji orgánově specifických autoimunit není objasněný,

nepochybně se však na rozvoji CLT výrazně účastní.

Mezi **vnější vlivy**, jejichž význam je dlouhodobě studován, řadíme faktory *fyzikální a chemické, biologické, infekční, nutriční a stress*. Význam některých je jednoznačně prokázán: zevní ozáření, ozáření radioaktivním jodem, kouření, nadměrný přísun jodu i jeho deficit, léčba některými cytokiny. U dalších není vztah k CLT jednoznačný, nebo je prokazován jen částečně: mechanické trauma, volné radikály, těžké kovy, nitráty, polychlorované bifenylly a nedostatek či nadbytek některých stopových prvků (selen, lithium, měď, nikl aj.), vitaminy [32]. *Faktory biologické (infekční)* se patrně uplatňují prostřednictvím *molekulárních mimikér*, tj. podobnosti některých povrchových molekul infekčních agens s antigeny hostitelských buněk. Je známa např. podobnost povrchových struktur *Yersinia enterocolitica* a TSH-receptoru při iniciaci Gravesovy-Basedowovy choroby. Povrchový lipoprotein *Yersinia enterocolitica* má schopnost indukovat expresi kostimulačních molekul CD 80 a CD 86 na APC, což společně s indukci protilátek zkříženě reagujících proti TSH receptoru může být potenciálním mechanismem iniciace autoimunity u Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy. U pacientů s autoimunitními tyreopatiemi byl v séru zjištěn vysoký výskyt protilátek proti povrchovým antigenům *Helicobacter pylori*. Někteří vyslovili hypotézu o zkřížené reaktivitě *Helicobacter pylori* s folikulárními buňkami štítné žlázy [33]. Na druhé straně byla ale prevalence positivity tyreoidálních protilátek, hypotyreózy i hypertyreózy, srovnatelná u pacientů *Helicobacter pylori* pozitivních i *Helicobacter pylori* negativních [34]. Pokles titrů tyreoidálních protilátek po eradikační léčbě *Helicobacter pylori* [35] podporuje sice vyslovenou hypotézu, ale závěry by byly předčasné. Uvažuje se i o možném přímém vlivu viru hepatitidy C na iniciaci tyreoidální

autoimunity. Antonelliho hypotéza vychází ze zajímavé studie: pacienti s chronickou hepatitidou C měli vyšší prevalenci positivity tyreoidálních protilátek a mají častěji zvýšené TSH v pásmu (sub)klinické hypotyreózy než pacienti s chronickou hepatitidou B a než kontrolní skupina zdravých osob [36]. Léčba chronické hepatitidy C interferonem je známým rizikovým faktorem rozvoje tyreoidální autoimunity. Podobnost byla zjištěna i mezi aminokyselinovými sekvencemi TSH receptoru a některými retrovirovými proteiny. Předpokládá se, že podobným mechanismem mohou v rozvoji orgánových autoimunit působit i další viry (např. enteroviry, reoviry, virus rubeoly, parotitidy, CMV, rotaviry aj).

Za určitých okolností by mohla být během bakteriální infekce navozena zkřížená imunologická T a B odpověď i vůči tzv. *proteinům tepelného šoku (HSP, zvláště HSP-70)*. V genetických studiích však asociace polymorfismů HSP s autoimunitními tyreopatiemi nebyla prokázána. Kromě mechanismu molekulárních mimikér může v iniciaci autoimunity hrát roli i polyklonální aktivace B- a T-lymfocytů (včetně autoreaktivních) bakteriálními *superantigeny* (bez účasti specifického antigenu) a především přítomnost cizích antigenů – neoantigenů na povrchu buněk hostitele. K tomu může dojít několika mechanismy: *expresí antigenů infekčních agens na povrchu buněk hostitele* tím, že virové agens po inkorporaci vlastní nukleové kyseliny do genomu hostitelské buňky exprimuje své antigeny na jejím povrchu; další možností je *ektopická exprese HLA II. třídy v důsledku infekce*. Virová infekce může vést prostřednictvím zvýšené produkce interferonu γ k ektopické expresi HLA II. třídy na tyreocytech a ke spuštění autoimunitní reakce. V úvahu přichází možnost *odkrytí imunologicky převilegovaných antigenů během infekce*:

antigeny jsou za normálních okolností „skryty“, ale v důsledku infekce mohou být prezentovány imuno-kompetentním buňkám a rozpoznávány jako cizí; autoimunitní zánět pak může vést k odkrytí dalších antigenů (determinant spreading). V séru jsou skutečně nalézány různé klony autoreaktivních lymfocytů, specifické pro řadu různých autoantigenů.

Z dalších uvažovaných faktorů je nutné zmínit stres a nutriční faktory. U obou však nebyl vliv na CLT prokázán. Stres může být spouštěcím momentem některých autoimunitních tyreopatií u vnímavých jedinců, u CLT patrně roli nehraje. Některé epidemiologické studie prokazovaly protektivní vliv *kojení* (a negativní vliv časného zavedení kravského mléka do diety u kojenců) na rozvoj diabetes mellitus 1. typu, jiné studie ale tyto předpoklady nepotvrdily. O vlivu na rozvoj CLT se sice neuvažuje, nicméně jednou z hypotéz navození autoimunitní reakce je zvýšená antigenní stimulace imunokompetentních buněk při poruše střevní imunity a zvýšené střevní propustnosti způsobené jinými chorobami (např. celiakií). To by mohlo nepřímou cestou vést k rozvoji autoimunity i ve vzdálených orgánech (diabetes mellitus, tyreopatie) [37].

Podpořeno grantem NR-8130-3.

Literatura

- Zamrazil V. Vliv věku na štítnou žlázu. DMEV 2001; 1: 46–52.
- Límanová Z, Zamrazil V. Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých? DMEV 2004; 7: 124–130.
- Volpé R. Thyroiditis: current views of pathogenesis. Med Clin North Am 1975; 59: 1163–1175.
- Jansson R. Autoimmune thyroiditis. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis 1984 (492): 7–71.
- Šterzl I, Zamrazil V. Imunoendokrinologie. In: Stárka L et al. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf Jessenius 1999: 598–619.
- Tanriverdi F, Silveira LFG, MacColl GS et al. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. Journal of Endocrinology 2003; 176: 293–304.
- Fox HS. Androgen treatment prevents diabetes in nonobese diabetic mice. Journal of Experimental Medicine 1992; 175: 1409–1412.
- Krejsek J, Kopecký O. Autoimunitní imunopatologické stavy, indukce, efektorové mechanismy. In: Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus 2004: 571–596.
- Ansari MA, Dhar M, Spieker S et al. Modulation of diabetes with gonadotropin-releasing hormone antagonists in the nonobese mouse model of autoimmune diabetes. Endocrinology 2004; 145: 337–342.
- Hsu CC, Lin YS, Wang ST et al. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. Obstetrics and Gynecology 1997; 89: 993–998.
- Amino N, Hidaka Y, Takano T et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. Thyroid 2003; 13: 815–818.
- Jannsen OE, Mehlmauer N, Hahn S et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2004; 150: 363–369.
- Belvisi L, Bombelli F, Sironi L et al. Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure. Journal of Endocrinological Investigation 1993; 16: 889–892.
- Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L et al. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Grave's disease: relevance for autoimmunity. Lancet 1983; 2: 1111–1115.
- Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Grave's disease (Th2). Neuroimmunomodulation 2004; 150: 605–618.
- Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Dual roles for IFN- γ , but not for IL-4, in spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. J Immunol 2002; 169: 3999–4007.
- Wang SH, Bretz JD, Phelps E et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. J Immunol 2002; 168: 2470–2474.
- Tourneur L, Damotte D, Marion S et al. IL-10 is necessary for FasL-induced protection from experimental autoimmune thyroiditis but not for FasL-induced immune deviation. Eur J Immunol 2002; 32: 1292–1299.
- Lee M, Ko KS, Oh S et al. Prevention of autoimmune insulinitis by delivery of a chimeric plasmid encoding interleukin-4 and interleukin-10. J Control Release 2003; 88: 333–342.
- Zhang ZL, Shen SX, Lin B et al. Intramuscular injection of interleukin-10 plasmid DNA prevented autoimmune diabetes in mice. Acta Pharmacol Sin 2003; 24: 751–756.
- Franzen A, Piek E, Westermark B et al. Expression of transforming growth factor- β 1, activin A, and their receptors in thyroid follicle cells: negative regulation of thyrocyte growth and function. Endocrinology 1999; 140: 4300–4310.
- Devendra D, Yu L, Eisenbarth GS. Endocrine antibodies. Clin Lab Med 2004; 24: 275–303.
- Jiang H, Chese L. Regulation of immune responses by T cell. N Engl J Med 2006; 354: 1166–1176.
- Valmori D, Merlo A, Souleimanian NE et al. A peripheral circulating compartment of natural naive CD4 Tregs. J Clin Invest 2005; 115: 1953–1962.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 2068–2079.
- Kapras J, Kohoutová M. Apoptóza. In: Kapras J, Kohoutová M. Kapitoly z lékařské biologie a genetiky III. Praha: Karolinum 1999: 84–90.
- Sršeň Š, Sršeňová K. Apoptóza. In: Sršeň Š, Sršeňová K (eds). Základy klinické genetiky a její molekulární podstata. Martin: Osveta 2000: 46–47.
- Dittmar M, Kahaly J. Immunoregulatory and susceptibility genes in thyroid and polyglandular autoimmunity. Thyroid 2005; 12: 239–250.
- Sakai K, Shirasawa S, Ishikawa N et al. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. Hum Mol Genet 2001; 10: 1379–1386.
- Gough SC. The genetics of Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 255–266.

31. Antonelli A, Ferri C, Pampana A et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10–13.
32. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605–618.
33. Franceschi F, Satta MA, Mentella MC et al. Helicobacter pylori infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Helicobacter* 2004; 9: 369–372.
34. Tomasi PA, Dore MP, Fanciulli G et al. Is there anything to the reported association between Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroiditis? *Dig Dis Sci* 2005; 50: 385–388.
35. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M et al. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of Helicobacter pylori infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 650–652.
36. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P et al. Increase of interferon-gamma inducible alpha chemokine CXCL10 but not beta chemokine CCL2 serum levels in chronic autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 171–177.
37. Kuitunen M, Saukkonen T, Ilonen J et al. Intestinal permeability to mannitol and lactulose in children with type 1 diabetes with the HLA-DQB1*02 allele. *Autoimmunity* 2002; 35: 365–368.

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.
www.vfn.cz
e-mail: liman@vfn.cz

Doručeno do redakce: 21. 6. 2006

www.praktickagyneekologie.cz