

Elwira PRZYBYLIK-MAZUREK
Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK
Bohdan HUSZNO

Katedra i Klinika Endokrynologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
p.o. Kierownika:
Dr hab. med.
Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Słowa kluczowe:

- autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
- choroba Hashimoto
- poporodowe zapalenie tarczycy
- przeciwciała przeciw-tarczycowe

Key words:

- autoimmune hypothyroidism
- Hashimoto' thyroiditis
- postpartum thyroiditis
- antithyroid antibodies

Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym

Choroby autoimmunologiczne stanowią coraz częstszy problem współczesnego społeczeństwa. Predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe prowadzą do aktywacji procesu autoimmunologicznego, w którym istotną rolę odgrywają cytokiny prozapalne. Istotą tych chorób jest utrata tolerancji na własne tkanki spowodowana zaburzeniem funkcji limfocytów T, co prowadzi do uruchomienia produkcji przeciwciał przeciwko poszczególnym elementom komórek lub tkankom. Wśród narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych bardzo dużą grupę stanowią choroby układu dokrewnego, wśród nich najczęstsze są autoimmunologiczne choroby tarczycy Choroba Graves- Basedowa i przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto oraz cukrzyca typu 1. O powszechności chorób autoimmunologicznych tarczycy świadczy fakt, iż średnio u ok. 10% populacji wykrywane są przeciwciała przeciw-tarczycowe, które mogą prowadzić do zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego. U części chorych rozwija się wole w następstwie nacieku limfocytów, zwłóknienia oraz stymulacji przez hormon tyreotropowy. U innych chorych dochodzi do zaniku tarczycy w następstwie nasilenia aktywności cytotoksycznej. Szczególną postacią autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest poporodowe zapalenie tarczycy rozwijające się u ok. 5-10% kobiet po zakończonej ciąży i porodzie. Na podłożu limfocyтарnego zapalenia tarczycy mogą rozwijać się nowotwory złośliwe – najczęściej zróżnicowany rak tarczycy oraz pierwotny chłoniak tarczycy. Dlatego w każdym przypadku guzowatego powiększenia tarczycy należy uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej. Leczenie limfocyтарnego zapalenia tarczycy polega na stosowaniu preparatów tyroksyny. W niektórych przypadkach konieczne jest leczenie operacyjne.

Autoimmune hypothyroidism

Autoimmune diseases are frequent problems of modern society. Genetic predispositions and environmental factors lead to activation of autoimmune process, in which proinflammatory cytokines play a relevant role. The essence of the matter of these diseases is loss of tolerance of own tissues caused by malfunction of the T lymphocytes, which effect the production of antibodies reacting with particular cell structures and tissues. Among organ specific autoimmune diseases endocrine system diseases create a large group, among which Grave's - Basedow disease, chronic lymphocytic thyreoiditis of Hashimoto and diabetes of type 1 are the most common. Commonness of autoimmune diseases of thyroid gland confirms the fact, that in approximately 10% of the world population, antithyroid antibodies, which may cause thyroid malfunction, can be detected. As a consequence of lymphocyte infiltration, fibrosis and thyreotropic hormone stimulation in part of the goitre may occur in some patients. Among other group of patients excessive cytotoxic activity lead to thyroid atrophy. Postpartum thyreoiditis, particular type of autoimmune thyreoiditis, may develop in 5-10% of women of the end of pregnancy. On the base of lymphocytic thyreoiditis malignant neoplasms may emerge – mainly differentiated thyroid cancer or primary thyroid lymphoma. Due to that fact in every nodular enlargement of the thyroid gland, these diseases should be taken into consideration in differential diagnosis. Treatment of lymphocytic thyreoiditis relies on thyroxin substitution. In some cases surgical treatment is necessary.

Autoimmunologiczne choroby tarczycy

Przeprowadzane w ostatnich latach badania epidemiologiczne wykazują, że choroby autoimmunologiczne stanowią coraz częstszy problem współczesnego społeczeństwa. Wśród narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych bardzo dużą grupę stanowią choroby układu dokrewnego. Najczęstszymi tego typu chorobami stanowiącymi ponad 90% przypadków są: autoimmun-

Adres do korespondencji:
Dr Elwira Przybylik-Mazurek
Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
e-mail: eprzybyl@cm-uj.krakow.pl

nologiczne choroby tarczycy: Choroba *Graves- Basedowa* i przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu *Hashimoto*, cukrzyca typu 1, niedokrwistość *Addisona- Biermera*, reumatoidalne zapalenie stawów i bielactwo. Podobnie jak niemal wszystkie choroby autoimmunologiczne również choroby tarczycy związane z pojawianiem się przeciwciał przeciw tarczycowym występują znacznie częściej u kobiet, co może mieć związek z działaniem estrogenów. Pojawienie się jednej choroby z autoagresji zwiększa ryzyko równoległego wystąpienia innej.

Choroba Hashimoto

Choroba *Hashimoto* jest przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy związanym z pojawieniem się przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (ATPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (ATG). Nosi ono również nazwę limfocytarnego zapalenia tarczycy z powodu obecności nacieków limfocytarnych, a ostatnio także autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Choroba ta może przebiegać z eutyreozą lub niedoczynnością tarczycy, jednak coraz częściej obserwujemy zwłaszcza na początku choroby fazę nadczynności związaną z procesami destrukcyjnymi tkanki gruczołowej. Uważa się, że jest najczęstszą niejatrogeną przyczyną niedoczynności tarczycy.

Klasyczny obraz choroby przebiegający z wolem został opisany w 1912 roku przez *Hakaru Hashimoto* [18], który w swojej pracy przedstawił czworo pacjentów z przewlekłym zaburzeniem funkcji tarczycy, które nazwał wolem limfatycznym. Tarczycza tych pacjentów charakteryzowała się rozlanym naciekiem limfocytarnym, zwłóknieniem, zanikiem miększu tarczycy oraz metaplastą onkocytarną w niektórych komórkach.

Mimo, iż klasyczną postacią choroby jest niebolesne, rozlane wole, jednakże coraz częściej obserwujemy również postać zanikową.

Choroba *Hashimoto* jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy we wszystkich grupach wiekowych, również u dzieci, jednakże największą zachorowalność obserwujemy pomiędzy 45 a 65 rokiem życia. Kobiety chorują 10-20-krotnie częściej niż mężczyźni, co sugeruje udział estrogenów w patogenezie tej choroby (podobnie jak i w innych chorobach autoimmunologicznych). Według różnych danych epidemiologicznych w różnych krajach zapadalność wynosi zwykle od 30 do 150, a niekiedy nawet 500 nowych zachorowań na 100000 mieszkańców na rok. Mimo iż jawna niedoczynność tarczycy spowodowana chorobą *Hashimoto* dotyczy ok. 0,1% do 2% populacji, a częstość subklinicznej niedoczynności szacuje się nawet na 10-15%, to jednak aż u ok. 15-25% dorosłych kobiet i 5-10% mężczyzn bez objawów niedoczynności i u 30% kobiet po 70 roku życia stwierdza się obecność wysokiego miana przeciwciał przeciw tarczycowym [11,21]. W badaniach autopsyjnych nacieki limfocytarne w gruczole tarczycy stwierdzane są u 20-40% badanych.

Biorąc pod uwagę etiopatogenezę autoimmunologicznego zapalenia tarczycy należy pamiętać o możliwości współistnienia z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym [13,31,34]. Dotyczy to zarówno innych gruczołów dokrewnych i wówczas rozwija się zespół wielogruzołowej niedoczynności, jak i innych, nie endokrynologicznych chorób z autoagresji. Zespół *Blizzarda* (Typ 1) charakteryzuje się początkiem w dzieciństwie oraz występowaniem przynajmniej dwóch zaburzeń z triady: przewlekła drożdżycą błon śluzowych i skóry, niedoczynność przytarczyc, choroba *Addisona*, dodatkowo mogą występować niedoczynność gonad, niedoczynność tarczycy, łysienie (alopecia). Na zespół *Schmidta* (Typ 2) składają się choroba *Addisona*, autoimmunizacyjna choroba tarczycy i/lub cukrzyca typu 1 oraz hipogonadyzm hipergonadotropowy, bielactwo, łysienie i niedokrwistość złośliwa. Typ 3 to autoimmunizacyjna choroba tarczycy, inna choroba z autoagresji np. cukrzyca typu 1, niedokrwistość złośliwa, *myasthenia gravis*, a także hipogonadyzm hipergonadotropowy, łysienie (*alopecia*), bielactwo (*vittiligo*) oraz narządowo niespecyficzne choroby autoimmunizacyjne (np. zespół *Sjogrena*, toczeń rumieniowaty układowy). Zespoły te są bardzo rzadkie, w niektórych subpopulacjach spotykane są jednak wyraźnie częściej [5,17]. Niekiedy rozpoznanie choroby *Hashimoto* poprzedza wielomiesięczne poszukiwanie przyczyn niektórych chorób alergicznych czy autoimmunologicznych układowych.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby *Hashimoto* jest autoimmunologiczna czego dowodem jest obecność nacieków limfocytarnych tarczycy oraz przeciwciał przeciw antygenom tarczycowym. Do rozwoju choroby prowadzi najprawdopodobniej aktywacja limfocytów T pomocniczych CD4+ na skutek zaburzenia funkcji limfocytów T supresorowych oraz prezentacji na powierzchni tyreocytów antygenów HLA. Możliwy jest również udział infekcji bakteryjnej lub wirusowej w uruchomieniu reakcji krzyżowej z antygenem tarczycowym.

Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby

Pacjenci z chorobą *Hashimoto* przez wiele miesięcy mogą nie wykazywać żadnych objawów klinicznych. W początkowym okresie choroby może wystąpić przemijająca, najczęściej łagodna nadczynność tarczycy, następnie po krótko trwającym okresie eutyreozы pojawia się najczęściej postępująca trwała niedoczynność wynikająca ze zniszczenia w procesie autodestrukcji tkanki tarczycowej. Jedynie u niewielkiego odsetka chorych dochodzi do remisji procesu chorobowego – zmniejszenia lub normalizacji miana przeciwciał a niekiedy nawet do całkowitego ustąpienia choroby. Choroba rozwija się zwykle powoli. Objawy kliniczne nawet przez wiele lat pozostają dość skąpe i mogą być nie zauważone zarówno przez chorego jak i przez lekarza. Nadczynność tarczycy pojawiająca się na początku choroby może być wynikiem destrukcji tkanki tarczycowej i uwalniania hormonów do krwi lub też pojawienia się przeciwciał stymulujących receptor TSH. Zazwyczaj wymaga jedynie podawania beta - blokera, wyjątkowo rzadko niewielkiej dawki leku tyreostatycznego. Bardzo rzadko chorobie *Hashimoto* towarzyszy oftalmopatia obrzękowo-naciekowa i obrzęk przedgoleniowy. Niedoczynność tarczycy rozpoznawana jest stosunkowo późno. U osób starszych objawy tłumaczone są z mniejszą aktywnością psychofizyczną czy depresją. Nieleczona choroba może prowadzić do przelomu hypometabolicznego z obrzękiem śluzakowatym, będącego bezpośrednim zagrożeniem życia. Postać choroby z guzowatym powiększeniem gruczołu tarczycowego może stanowić problem diagnostyczny – różnicowanie pomiędzy zmianami łagodnymi w przebiegu zapalenia i złośliwymi (możliwość raka zróżnicowanego lub chłoniaka) [49], co nie zawsze można jednoznacznie rozstrzygnąć na podstawie badań obrazowych i cytologicznych. Istotnym problemem jest podjęcie decyzji o leczeniu operacyjnym w przypadku znacznych rozmiarów wola i wystąpienia objawów uciskowych.

Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby *Hashimoto* ustalamy w oparciu o badanie kliniczne oraz badania laboratoryjne: podwyższony poziom przeciwciał ATPO i ATG. Niekiedy stwierdzamy również podwyższony poziom przeciwciał przeciw receptorowi TSH zarówno blokujących jak i pobudzających, przeciwciał przeciwko symporterowi sodowo-jodowemu oraz przeciwciała stymulujące wzrost tarczycy.

W przypadku niedoczynności tarczycy nieprawidłowe są również badania hormonalne: podwyższony poziom hormonu tyreotropowego (TSH), obniżony wolnej tyroksyny (FT4), a w bardzo zaawansowanym stadium również wolnej trójjodotyroniny (FT3). W badaniu ultrasonograficznym tarczycza we wczesnym okresie choroby może być jedynie powiększona nawet bez typowej obniżonej echogeniczności [56,57.] W późniejszym okresie echostruktura tkanki tarczycowej jest obniżona, często niejednorodna, z obecnością początkowo pojedynczych, pasmowatych, a w miarę trwania choroby coraz liczniejszych zwłóknień (rycina 1). U około 12% chorych widoczne są zmiany ogniskowe nie badalne palpacyjnie a nawet niewidoczne w badaniu scyntygraficznym. Obrisy gruczołu są zatarte i niejednokrotnie trudne do oddzielenia od otaczających tkanek [43,53]. Badanie scyntygraficzne z określeniem jodochwytności może być cennym badaniem uzupełniającym do badania ultrasonograficznego. Typowym obrazem jest niejednorodne gromadzenie znacznika z istotnym obniżeniem jego wychwytu [20], co nawet przy objawach nadczynności tarczycy w początkowym okresie choroby pozwala na odróżnienie choroby *Hashimoto* od choroby *Gravesa-Basedowa*.

Dla rozpoznania choroby bardzo ważne jest badanie histopatologiczne lub cytopatologiczne. Obraz mikroskopowy choroby *Hashimoto* przedstawia rozlany proces destrukcji nabłonka tar-

czy, nacieki limfocytów i komórek plazmatycznych, tworzenie grudek chłonnych oraz w późniejszym okresie choroby fibroblastów powodujących włóknienie o różnym nasileniu. Nabłonek pęcherzykowy ulega zanikowi i metaplastji onkocytarnej (komórki *Hurthle'a* lub *Askanaz'ego*), koloid tarczycowy jest bardzo skąpy. Aspiraty uzyskane w trakcie biopsji cienkoigłowej są w początkowym okresie choroby bogatokomórkowe, a liczne limfocyty wskazują prawidłowe różnicowanie. Korzystając z bardziej nowoczesnych metod diagnostycznych np. mikroskopii elektronowej czy badań immunohistochemicznych, można uwidocznić złogi IgG zdeponowane wzdłuż błony podstawnej, a także zidentyfikować różne podtypy limfocytów a nawet cytokin w obrębie tkanki tarczycy objętej procesem chorobowym [19,23].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: rozrost guzkowy, wole młodzieńcze, wole koloidowe, zróżnicowanego raka tarczycy, raka drobnokomórkowego i chłoniaka. Niejednokrotnie dla właściwego rozpoznania histopatologicznego konieczne są badania molekularne [49]. Choroba *Hashimoto* predysponuje do powstania nowotworów tarczycy – stwierdzone są one u 13-30% chorych. Najczęściej występuje rak brodawkowy [10,21] oraz pierwotny chłoniak tarczycy z komórek B – najczęstszy: (50% wszystkich przypadków chłoniaka tarczycy), typu MALT – 12% [50,51]. Niekiedy początek choroby *Hashimoto* może przebiegać z umiarkowaną lub łagodną nadczynnością tarczycy będącą następstwem destrukcji tyreocytów i przedostania się hormonów tarczycy do krwi. Należy wówczas w diagnostyce różnicowej uwzględnić także chorobę *Gravesa-Basedowa*. Bardzo rzadko może wystąpić mieszana postać zapalenia tarczycy: podostrego i przewlekłego typu *Hashimoto*. W tym przypadku rozstrzygające jest poza klinicznymi objawami oznaczenie miana przeciwciał przeciw tarczycowym i badanie cytologiczne biopsji tarczycy.

Rola układu immunologicznego w rozwoju choroby

Po raz pierwszy na możliwość nieprawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego w chorobie *Hashimoto* przejawiająca się podwyższonym poziomem gamma globulin w surowicy zwrócił *Fromm* i wsp. [15]. W 1956 roku ustalono autoimmunologiczne tło choroby. *Peter Campbell, Deborah Doniach i Ivan Roitt*, odkryli u chorych z chorobą *Hashimoto* przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie co potwierdziło ich związek przyczynowy z tą chorobą [8]. Istotą autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest utrata tolerancji na własne antygeny tkankowe.

W patogenie choroby *Hashimoto* kluczową rolę odgrywają zaburzenia odpowiedzi immunologicznej. Pojawiają się w wysokim mianie przeciwciała przeciw tyreoglobulinie i przeciwko tyreoperoksydazie, jakkolwiek wykrywane są również przeciwciała przeciwko receptorowi TSH. Przeciwciała te same stają się czynnikami cytotoksycznymi lub aktywatorami limfocytów T cytotoksycznych. Zjawiska immunologiczne zależą głównie od limfocytów Th1, a zwiększona aktywność cytotoksycznych limfocytów T odpowiada za niszczenie komórek pęcherzykowych tarczycy. Oprócz zwiększenia aktywności limfocytów cytotoksycznych T w zapaleniu autoimmunologicznym tarczycy dochodzi do zaburzenia funkcji subpopulacji regulatorowych limfocytów T oraz zwiększa się ilość komórek plazmatycznych. Skutkiem zaburzonej aktywności limfocytów jest zwiększenie wydzielania cytokin prozapalnych: IL-2, IL-6, czynnika martwicy nowotworów (TNF)-alpha, interferonu (IFN)-gamma i zmniejszenie cytokin odpowiedzialnych za immunotolerancję: interleukiny 4,5 i 10 (IL-4, IL-5, IL-10). Nasilenie apoptozy komórek nabłonka tarczycy spowodowane wzmożoną aktywnością cytokin prozapalnych prowadzi do zaburzenia funkcji tarczycy [26,27].

Uwarunkowania genetyczne

Znamiennie częstsze występowanie choroby *Hashimoto* w niektórych rodzinach od dawna sugerowało udział czynników dziedzicznych [4]. Aż u 50% krewnych I stopnia pacjentów z chorobą *Hashimoto* można stwierdzić obecność podwyższonego stężenia w surowicy przeciwciał przeciw tarczycowym.

Stwierdzono związek obecności genów HLA-DR5, HLA-DR3, HLA-DQw7, HLA-DQA1, DQB1 i DR3/DRL u osób rasy kaukaskiej oraz HLA-DRw53 i HLA-DR9 u osób pochodzenia azjatyckiego z występowaniem choroby *Hashimoto*.

Rodzinne występowanie HLADR-5 zwiększa trzykrotnie ryzyko wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy. Pewien

odsetek populacji z podwyższonym mianem przeciwciał nie rozwija objawów chorobowych, co spowodowane jest działaniem mechanizmów tolerancji centralnej i obwodowej [9,28].

Cytotoksyczny antygen 4 limfocytów T (CTLA-4) jest cząstką obecną na limfocytach T, która pełni istotną rolę w negatywnej regulacji odpowiedzi immunologicznej aktywowanej przez antygen. Polimorfizm genu CTLA-4 jest uważany za istotny czynnik genetyczny predysponujący do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [25,27,45,47].

Rola czynników środowiskowych

Pośród czynników zewnętrznych – środowiskowych pewną rolę w patogenie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy może odgrywać palenie papierosów, infekcje wirusowe, nadmiar jodu, a w ostatnich latach zwraca się również uwagę na niedobór selenu. Niektóre leki np. Amiodaron, sole litu, interferon alfa, czynnik wzrostowy granulocytów, interleukina 2 – mogą promować pojawianie się przeciwciał przeciw tarczycowym u osób wcześniej zdrowych, ale odgrywają również rolę w ujawnianiu niedoczynności tarczycy i nasileniu procesu autoimmunologicznego u chorych z wcześniejszą obecnością ATPO i ATG [2,7,14,55]. Interferon alfa powszechnie stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby u ok. 10-15% pacjentów powoduje niedoczynność tarczycy poprzez działanie cytotoksyczne, hamowanie limfocytów pomocniczych typu 2 (Th2) i wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej limfocytów pomocniczych typu 1 (Th1) [52]. Obserwano także powstanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u chorych leczonych z powodu infekcji HIV wysokoaktywnymi lekami przeciw retrowirusom. Ekspozycja na napromienianie zewnętrzne (zarówno w celach terapeutycznych jak i przypadkowe) lub leczenie jodem radioaktywnym zwiększa ryzyko autoimmunologicznego zapalenia tarczycy prowadzącej do niedoczynności tarczycy [39].

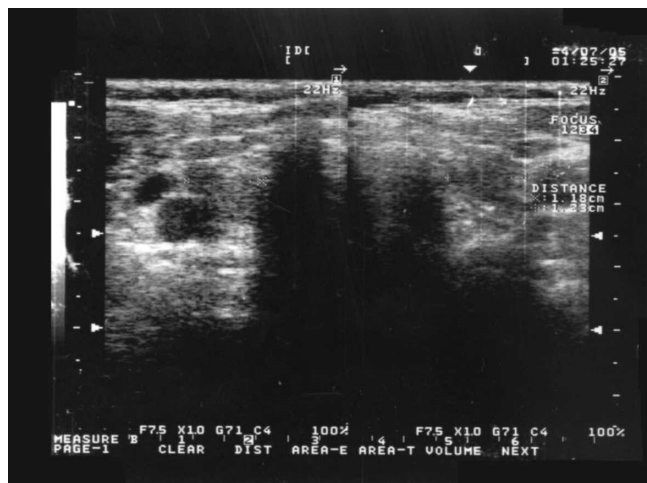
Poporodowe zapalenie tarczycy.

Jednym z wariantów choroby *Hashimoto* jest poporodowe, zapalenie tarczycy, które zasługuje na szczególną uwagę. Po raz pierwszy opisał je w 1948 roku *H.E.W. Robertson* jako zespół chorobowy z objawami niedoczynności tarczycy występujący u kobiet po porodzie [46]. Pojawia się u ok. 5-10% kobiet po zakońzonej ciąży i przebytych porodzie, jakkolwiek opisywano również ten zespół u kobiet po poronieniu. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wydaje się być obecność ATPO, jakkolwiek u połowy kobiet z dodatnim wynikiem ATPO zaburzenia hormonalne po porodzie nie występują. Co więcej, opisywane są przypadki poporodowego zapalenia tarczycy bez tych przeciwciał. Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka jest przebycie poporodowego zapalenia tarczycy w poprzedniej ciąży – po raz kolejny występuje aż u 70% kobiet, oraz cukrzyca typu 1 – poporodowe zapalenie tarczycy występuje u ok. 25% chorych [29].

Poporodowe zapalenie tarczycy może przebiegać zwykle jako przejściowa sama nadczynność tarczycy (u ok. 20% kobiet), lub jako choroba dwufazowa: nadczynność (trwająca zwykle 1-2 miesięcy) przechodząca w eutyreozę, a następnie w niedoczynność tarczycy trwającą 4-6 miesięcy. U ok. 1/3 kobiet niedoczynność tarczycy jest jednak trwała i wymaga przewlekłego leczenia substytucyjnego.

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę chorobę *Gravesa-Basedowa* w fazie nadczynności – czynnikiem różnicującym jest stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko receptorowi TSH oraz nie związanej z ciążą chorobę *Hashimoto*, w której zarówno objawy jak i wyniki badań laboratoryjnych są praktycznie takie same.

U przeważającej większości kobiet występują przeciwciała ATPO oraz ATG. W badaniu histopatologicznym tarczycy widoczne są nacieki limfocytarne podobne do zapalenia tarczycy typu *Hashimoto*. Haplotyp HLA jest podobny do stwierdzanego u chorych z chorobą *Hashimoto* lub chorobą *Gravesa-Basedowa*. W poporodowym zapaleniu tarczycy wzrasta stężenie immunoglobulin biorących udział w aktywacji układu dopełniacza w podklasach IgG1, IgG2 i IgG3, natomiast nie stwierdza się zwiększenia IgG4. Istnieją pewne sugestie, że aktywacja dopełniacza pod wpływem przeciwciał odpowiedzialna jest za proces uszkodzenia tarczycy [38,42].



prawy płat

lewy płat

Rycina 1

Obraz ultrasonograficzny autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Zmniejszenie rozmiarów obu płatów, obniżona echostruktura tkanki tarczycowej.

Ultrasonography of autoimmune thyroiditis. Small size of both lobes, diminished echogenicity of thyroid tissue.

Zmiany immunologiczne występujące w ciąży i po porodzie zabezpieczają płód z antygenami ojca przed odrzuceniem. W limfocytach T pomocniczych (Th) matki następuje przesunięcie z Th1 (potencjalne działanie cytotoksyczne i cytolityczne z udziałem interferonu gamma i Interleukiny IL-2) w kierunku Th2 (względna tolerancja i supresja immunologiczna zależna od IL-4, IL-5 i IL-10) [55]. Takie przesunięcie jest spowodowane w ciąży działaniem zwiększonych ilości glikokortykoidów, catecholamin, witaminy D₃, estrogenów i progesteronu. W ostatnich latach pojawiły się również w piśmiennictwie doniesienia o roli czynnika wzrostu guza beta1 (TGF beta1) i leptyny w immunomodulacji zachodzącej w poporodowym zapaleniu tarczycy [3,33].

Zmiany immunologiczne występujące u kobiet w ciąży ulegają zwykle normalizacji w ciągu roku po porodzie. Za ujawnienie się poporodowego zapalenia tarczycy odpowiedzialne są: mikrochimeryzm płodowy, zmiany dotyczące aktywacji limfocytów T oraz przesunięcie z Th2 w kierunku Th1.

Mikrochimeryzm polega na przenikaniu komórek płodowych do krążenia matki. Komórki te, pozostające w tkankach matki zwłaszcza objętych procesem autoimmunologicznym mogą inicjować lub nasilać reakcje immunologiczne przeciwko matczynym antygenom tarczycowym (podobnie jak w reakcji przeszczepu przeciwko gospodarzowi) co staje się możliwe po porodzie, gdy ustępuje naturalna „immunosupresja” typowa dla ciąży [3].

Leczenie

Wielu pacjentów z chorobą Hashimoto nie wymaga leczenia, jeżeli tarczyca ma niewielkie rozmiary, a wartości TSH oraz FT4 są prawidłowe. Zalecane jest wówczas jedynie monitorowanie chorego, ponieważ choroba przez wiele lat może pozostać w stanie stabilnym.

Leczenie farmakologiczne wskazane jest w przypadku jawnej klinicznie niedoczynności tarczycy z podwyższonym poziomem TSH i obniżonym FT4. W przypadku powiększenia tarczycy niekiedy z objawami uciskowymi, zalecana jest terapia supresyjna preparatami tyroksyny nawet, jeśli funkcja hormonalna jeszcze nie została zaburzona.

Istnieją pewne rozbieżności dotyczące wskazań do leczenia farmakologicznego chorych z subkliniką niedoczynnością tarczycy. Część specjalistów wprowadza leczenie dopiero u osób z wartościami TSH powyżej 10Uj/ml, z nieprawidłowym profilem lipidów. W przypadku chorych z subkliniką niedoczynnością tarczycy: z prawidłowymi wartościami FT4 oraz podwyższonymi TSH mieszczącym się w granicach pomiędzy 5 mIU/L a 10 mIU/L decyzja o wprowadzeniu leczenia może być ustalana indywidualnie w zależności od stanu chorego i współistnienia innych chorób. Należy jednak pamiętać, że praktycznie w większości przypad-

ków skąpoobjawowa niedoczynność przechodzi w niedoczynność pełnoobjawową, a wcześniejsze włączenie leczenia pozwala na obniżenie poziomu lipidów i poprawę jakości życia chorego.

Nieleczona niedoczynność tarczycy może przy zaistnieniu dodatkowych czynników stresowych np. uraz, infekcja, niewydolność serca prowadzić do stanu zagrożenia życia – przełomu hipometabolicznego. Wymaga on prowadzenia chorego w oddziale intensywnej terapii. Niezależnie od konieczności leczenia bezpośredniej przyczyny nagłego pogorszenia stanu chorego pacjenci wymagają ścisłego monitorowania, uzupełniania niedoboru elektrolitów, glukozy, opanowania hypotermii a niekiedy również leczenia zaburzeń oddychania. Zalecana dawka lewoskrętnej tyroksyny powinna obniżać poziomy TSH w surowicy do wartości prawidłowych w dolnym zakresie normy tj. od 0,3 do 1,0 uJ/ml. Zazwyczaj w przeliczeniu na kg ciężaru ciała wynosi ok. 1-2 ug/kg c.c./dobę, co stanowi ok. 75 do 150, a wyjątkowo rzadko 200ug/dobę. W leczeniu ciężkich postaci niedoczynności i obrzęku śluzakowatego dawki te mogą sięgać nawet 1000 ug/dobę. Zazwyczaj początkowa dawka jest niższa i wynosi 25-50 ug/dobę w zależności od stanu klinicznego i ewentualnego współistnienia innych chorób zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego. U ok. 20% pacjentów leczonych substytucyjnie z powodu niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto po pewnym czasie można dawkę zmniejszyć, a nawet odstawić leczenie. Remisja niedoczynności tarczycy wiąże się ze zmniejszeniem produkcji przeciwciał cytotoksycznych oraz modulacją przeciwciał przeciwtarczycowych i jest możliwa raczej u chorych z wolem niż z zanikową postacią choroby.

Zastosowanie hormonów tarczycy przez okres kilku-kilkunastu miesięcy w postaci tyroksyny lewoskrętnej często powoduje zmniejszenie rozmiarów wola. Dotyczy to zwłaszcza osób młodych, u których zastosowanie hormonów tarczycy daje zadowalające efekty już po kilku tygodniach. U osób starszych poprawa następuje stopniowo i znacznie wolniej [1,35,40]. W przypadku zmian trwających dłużej, zwłaszcza wówczas, gdy przeważa zwłóknienie, regresja zmian nie jest możliwa. W ostatnich latach ukazały się doniesienia sugerujące celowość profilaktycznego stosowania preparatów tyroksyny zwykle w niewielkich dawkach przez okres kilkunastu miesięcy mające na celu zmniejszenie wielkości gruczołu tarczycowego oraz obniżenie poziomu przeciwciał przeciwtarczycowych – anty TPO jak również populacji tarczycowych limfocytów B [1,40].

W trakcie leczenia substytucyjnego lewoskrętną tyroksyną i równoczesnego stosowania innych leków należy pamiętać, że niektóre z nich np. leki obniżające poziom cholesterolu, preparaty żelaza, sukralfat, karbamazepina, fenytoina, niektóre niesterydowe leki przeciwzapalne hamują wchłanianie tyroksyny co wiąże się z koniecznością zachowania odstępu czasowego w przyjmowaniu tych preparatów, a niekiedy zwiększenia dawki. Zwiększenia dawki zwykle o 1/3 wymagają kobiety w ciąży. Podobny wpływ może mieć dieta z nadmierną zawartością błonnika oraz zespół upośledzonego wchłaniania. Zmniejszenia dawki wymagają osoby w zaawansowanym wieku, stosujący leczenie androgenami, a także chorzy, u których pojawiają się przeciwciała stymulujące tarczycę.

W wyjątkowych sytuacjach klinicznych w leczeniu zwłaszcza na początku choroby stosujemy trójiodotyroninę lub złożone preparaty tyroksyny i trójiodotyroniny. Ten sposób leczenia pozwala na szybsze działanie hormonu, który nie wymaga już dejodynacji. Należy jednak pamiętać o możliwości większych objawów bocznych ze strony układu krążenia niż podczas leczenia czteriodotyroniną.

Mimo ewidentnego tła autoimmunologicznego choroba Hashimoto nie jest wskazaniem do stosowania immunosupresji. Zastosowanie glikokortykoidów podobnie jak i innych leków immunosupresyjnych [6,22] powoduje co prawda zahamowanie procesu autoimmunologicznego: ustąpienie objawów klinicznych i obniżenie miana przeciwciał przeciwtarczycowych, jednakże po odstawieniu leków aktywność choroby wraca do stanu wyjściowego. Ponadto uboczne działanie tych leków przewyższa korzyści płynące z ich stosowania. Jedynym uzasadnieniem ich stosowania jest zagrażający przełom hipometaboliczny z obrzękiem śluzakowatym, w którym oprócz hormonów tarczycy i korygowania zaburzeń wodno-elektrolitowych konieczne jest stosowanie glikokortykoidów, ponieważ tyroksyna prowadzi do przyspiesze-

nia metabolizmu i zwiększenia zapotrzebowania na kortyzol.

Badania nad rolą pierwiastków śladowych wykazały iż selen pełni różne funkcje w organizmie. Przede wszystkim konieczny jest do syntezy enzymów antyoksydacyjnych, zapobiegających uszkodzeniu komórek.

Niedobór tego pierwiastka w diecie przyczynia się w pewnym stopniu do szeregu zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym, ponieważ selen wpływa na pewne enzymy istotne dla systemu immunologicznego.

Najistotniejszym źródłem selenu są głównie produkty roślinne zwłaszcza warzywa, zboża, ryby, owoce morza, jaja, drób i podroby [30,41,44, 54].

W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na wpływ suplementacji preparatami selenu na przebieg chorób tarczycy na tle autoimmunologicznym. Zławsza w początkowym okresie choroby, być może poprzez zmniejszenie stężenia wolnych rodników można osiągnąć remisję objawów.

Przeprowadzane w ostatnich latach badania wykazały korzystny wpływ leczenia selenem nawet przez okres kilku- kilkunastu tygodni na znamienne statystycznie obniżenie poziomu przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie u chorych z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy [16,32,36].

Należy jednak pamiętać nie tylko o korzyściach stosowania preparatów selenu, ale również o ryzyku wystąpienia objawów ubocznych przy niekontrolowanej suplementacji [48].

Piśmiennictwo

1. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaagagolu E, Yetgin S, Kansu E, Gedlik O. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto thyroiditis *Endocr J* 2005; 52: 337-43.
2. Alexander J. Selenium. *Novartis Found Symp* 2007; 282: 143-9.
3. Ando T, Davies TF. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2965-71.
4. Ban Y, Tomer Y. Genetic susceptibility in thyroid autoimmunity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3: 20-32.
5. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica* 2003; 74: 9-33.
6. Blizzard RM, Hung M, Chandler RW, Aceto T Jr, Kyle M, Winship T. Hashimoto's thyroiditis. Clinical and laboratory response to prolonged cortisone therapy. *N Engl J Med* 1963; 267: 1015.
7. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisiti L, Rossi G, Pepe P, Tanda ML, Grasso L, Macchia E, Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Martino E. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 533-7.
8. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, Roitt IM. Auto-antibodies in Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goiter). *Lancet* 1956; 2: 820-1.
9. Chen RH, Chang CT, Chen WC, Tsai CH, Tsai FJ. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Hashimoto's thyroiditis patients. *J Clin Lab Anal* 2006; 20: 260-5.
10. Cipiola C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, Latteri S, Latteri MA. Hashimoto thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005; 71: 874-8.
11. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 119-25.
12. Curry AE, Vogel I, Skostrand K, Drews C, Schendel DE, Flanders WD, Hougaard DM, Thorsen P. Maternal plasma cytokines in early- and mid-gestation of normal human pregnancy and their association with maternal factors. *J Reprod Immunol* 2007 Aug 8; [Epub ahead of print].
13. Danielli MG, Rosetti L, Fraticelli P et al. Autoimmune thyroid diseases in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 42-6.
14. Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 25-35.
15. Fromm GA, Lascano EF, Burr GE, Escalenta D. Tiroiditis cronica inespecifica. *Rev Assoc Med Arg* 1953; 67:162
16. Gartner R, Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors* 2003; 19: 165-70.
17. George S, Eisenbarth MD, Peter AG. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 20: 2068-2079.
18. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Archiv für Klinische Chirurgie* 1912; 97: 219-248.
19. Heuer M, August G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid* 1996; 6: 97-106.
20. Intenzo CM, Capuzzi DM, Jabbour S, Kim SM, de Papp AE. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics* 2001; 21: 957-64.
21. Intidhar Labidi S, Chaabouni AM, Kraiem T, Attia N, Gritli S, May A, Ben Slimane F. Thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006; 123: 175-8.
22. Ito S, Tamura T, Nishikawa M. Effects of desiccated thyroid, prednisolone and chloroquine on goiter and antibody titer in chronic thyroiditis. *Metabolism* 1968; 17: 317.
23. Iwatani Y, Hidaka Y, Matsuzuka F, Kuma K, Amino N. Intrathyroid lymphocyte subsets, including unusual CD4+ CD8+ cells and CD310TCR alpha beta lo/CD4-CD8- cells in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 430-6.
24. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Endocrinology and estimation burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-43.
25. Kavoura FK, Akamizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, Ghaderi A, Gough SC, Hiromatsu Y, Ploski R, Wang PW, Ban Y, Bednarczuk T, Chistiakova EI, Choim M, Heward JM, Hiratani H, Joo SH, Karabon L, Katayama S, Kurihara S, Liu RT, Miyake I, Omrani GH, Pawlak E, Taniyama M, Tozaki T, Ioanidis JP. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3162-70.
26. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995; 20: 231-6.
27. Kucharska A, Górska E, Popko K, Waśik M, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Ekspresja powierzchniowego antygenu CD 152 (CTLA-4) limfocytów obwodowych u dzieci z chorobą Hashimoto. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006; 12: 167-70.
28. Kucharska A, Wiśniewska A, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Występowanie polimorfizmu w pozycji 49 eksonu 1 genu CTLA-4 u dzieci z chorobą Hashimoto. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006; 12: 163-166.
29. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *Q J Med* 1996; 89: 429-35.
30. Lyons GH, Genc Y, Stangoulis JC, Palmer LT, Graham RD. Selenium distribution in wheat grain, and the effect of postharvest processing on wheat selenium content. *Biol Trace Elem Res* 2005; 103: 155-68.
31. Marron MP, Raffel JL, Garchon H-J, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1275-82.
32. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17: 609-12.
33. Mazziotti G, Parkes AB, Lage M, Premawardhana LDKE, Casanueva FF, Lazarus JH. High leptin levels in women developing postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 208-13.
34. Mc Alpine JK, Thomson JE. Myasthenia gravis and Schmidt syndrome. *Postgrad Med J* 1988; 64: 787-8.
35. Mc Conahey W.M, Woolner L.B., Black B.M., Keating F.R, Jr. Effect of desiccated thyroid in lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 45-52.
36. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263-8.
37. Nielsen CH, Hegedüs L, Rieneck K, Moeller AC, Leslie RG, Bendtzen K. Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen, thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 287-95.
38. Okosieme OE, Parkes AB, McCullough B, Doukidis D, Morgan BP, Richards CJ, Lazarus JH. Complement activation in postpartum thyroiditis. *Q J Med* 2002; 95: 1-7.
39. Pacini V, Vorontsova T, Molinaro E, Shavarova E, Agate L, Kuschinskaya E, Elisei R, Demidchik EP, Pinchera E. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 23-7.
40. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One - year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? *Thyroid* 2001; 11: 249-255.
41. Pappa EC, Pappas AC, Surai PF. Selenium content in selected foods from the Greek market and estimation of the daily intake. *Sci Total Environ* 2006; 372:100-8.
42. Parkes AB, Adams H, Othman S, Hall R, John R, Lazarus JH. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis; ultrasound echogenicity and the degree of complement induced thyroid damage. *Thyroid* 1996; 6: 177-182.
43. Pedersen OM, Aardal NP, Larsen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251-9.
44. Pedrero Z, Madrid Y, Camara C. Selenium species bioaccessibility in enriched radish (*Raphanus sativus*): a potential dietary source of selenium. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 2412-7.
45. Petrone A, Giorgi G, Mesturino CA, Capizzi M, Cascino I, Nistico L, Osborn J, Di Mario U, Buzetti R. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. *Thyroid* 2001; 11: 171-5.
46. Robertson HEW. Lassitude, coldness and hair changes following pregnancy and their response to treatment with thyroid extract. *Br Med J* 1948; 93: 2275-76.
47. Saverino D, Brizzolari R, Simone R, Chiappori A, Milintenda-Floriani F, Pesce G, Bagnasco M. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. *Clin Immunol* 2007; 123: 190-8.
48. Schomburg L, Koehler J. Selenium: benefits and risks. *MMW Fortschr Med* 2007; 149: 34-6.

49. **Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, Yoshida H, Kuma K, Amino N.** Diagnosis of thyroid malignant lymphoma by reverse transcription - polymerase chain reaction detecting the monoclonality of immunoglobulin heavy chain messenger ribonucleic acid. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 671-675.
50. **Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, Tomiyama N, Kozuka T.** Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology* 1992; 185: 125-130.
51. **Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Ducottet X, Martin C, Salles G, Orgiazzi J, Coiffier.** Primary thyroid lymphoma is a heterogenous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 105-111.
52. **Tomer Y, Blackard JT, Akeno N.** Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36: 1051-66
53. **Torizuka T, Kasagi K, Hatabu H, Misaki T, Iida Y, Konishi J, Endo K.** Clinical diagnostic potentials of thyroid ultrasonography and scintigraphy: an evaluation. *Endocr J.* 1993; 40: 329-36.
54. **Travarajah D, Vandenberg A, George GN, Pickering IJ.** Chemical form of selenium in naturally selenium-rich lentils (*Lens culinaris* L.) from Saskatchewan. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 7337-41.
55. **Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, Laurberg P, Mosekilde L.** Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 69-75.
56. **Wiesner W, Engel H, Steinbrich W, Oertli D.** Sonography of the thyroid. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95: 575-80.
57. **Zieleźnik W, Peszel-Barlik M, Sieroń A.** Ultrasonograficzne obrazy we wczesnej fazie choroby Hashimoto. *Wiad Lek* 2000; 53: 518-21.