



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

**Univerzita Karlova Praha**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

# **AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ ENDOKRINNÍHO SYTÉMU**

**Autoři:**

**Prof. MUDr. Ivan Šterzl CSc**

**Prof MUDr. Václav Zamrazil Dr.Sc.**

*Sponsored by OP VK CZ.1.07/2.3.00/20.0040*

## ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Na vzniku autoimunitních endokrinopatií se podílí porucha a prolomení centrální a periferní tolerance vlastních antigenů. Uplatní se vnitřní faktory, především genetická predispozice, a zevní faktory, a to infekce a poruchy regulace v mikroprostředí cílového orgánu. Hlavním genetickým faktorem je polymorfismus hlavního histokompatibilního komplexu HLA (human leukocyte antigen – MHC – hlavní histokompatibilní komplex), defekty apoptotických genů (Fas/FasL), mikrosatelitních genů (SSLP) a genů pro imunodeficienci. Významnou složkou mikroprostředí je změna zastoupení pomocných TH1, TH2, TH3, Treg a cytotoxických (TC) lymfocytárních subpopulací, které mají odlišné, v některých směrech i protichůdné funkce.(3) Ze zevních faktorů to jsou především bakteriální a virové infekce (mimikry), chemické látky (těžké kovy), léky a často i jejich kombinace. Z faktorů udržujících vnitřní prostředí na úrovni imunitních mechanismů se uplatňuje ovlivnění poměru TH1/TH2, TH17, TC a Treg lymfocytů. TH1-lymfocyty se za fyziologických podmínek uplatňují především v obraně proti intracelulárním patogenům (virová infekce, nádorové bujení), a to aktivací makrofágu a především preTC lymfocytů. Ty po rozpoznání antigenu ve vazbě na HLA I. třídy a aktivaci produkce cytokinů TH1-lymfocyty (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) aktivují TC-buňku – ta cílovou buňku zabíjí přes uvolnění perforinů a granzimů. Takto poškozená buňka aktivuje vlastní programovanou smrt, její likvidace probíhá formou apoptózy.(4) TH2-lymfocyty na druhé straně svou produkcí cytokinů (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) aktivují lymfocyty k produkci autoprotilátek. Tyto autoprotilátky v případě, jako je GB tyreotoxikóza, a pokud jsou schopny vázat TSH receptor, ho mohou aktivovat a v případě atrofické tyreoiditidy zaslepit.(5) TH17-lymfocyty jsou nezávislé na TH1- a TH2-lymfocytární subpopulaci. Produkují cytokiny (IL-17, IL-17F, IL-21, IL-22 a IL-26), které přispívají k zánětu při autoimunitních procesech.(6) Další specifickou populací T-buněk s imunosupresivní funkcí bránící vzniku autoimunity jsou regulační T-lymfocyty (Treg). Treg lymfocyty se dělí na tři skupiny: TH3, TR1 a na CD4, CD25, FoxP3. Tyto buňky jsou vytvářeny v thymu. Vzhledem k tomu, že FOXP3 (Forkhead box P3 – známý také jako surfín) gen produkuje povrchový protein, který blokuje aktivaci genu pro IL-2, nejsou Treg lymfocyty schopny produkovat IL-2 a stimulovat proliferaci TC-lymfocytů. Tyto Treg lymfocyty představuje asi 0,5–5,5 % periferních mononukleárních buněk. Vlastnosti Treg buněk jsou vázány na morfologii a funkci

dendritických buněk ve spádových uzlinách. Treg buňky navozují supresi výlučně přímým kontaktem, nikoli cytokiny, které produkují (TGF- $\beta$ , IL-10) a které působí supresi přes antigen prezentující buňku (APC). Treg buňky zabraňují autoimunitnímu poškození a odhojení transplantátu, ale na druhou stranu jsou odpovědné za areaktivitu vůči nádorům a infekcím.(7) APS se podle hlavních klinických projevů rozděluje na čtyři typy.

## I. typ APS

APS I. typu je příkladem monogenního autoimunitního onemocnění s autosomálně recesivní dědičností. Je známý také jako Blizzardův syndrom nebo „autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy“ (APECED). APS I. typu je autoimunitní onemocnění charakterizované prolomením centrální tolerance a negativní selekce v thymu, vedoucí k uvolnění autoreaktivních T-lymfocytů do krevního oběhu a k destrukci cílových endokrinních orgánů. Příčinou APS I. typu je mutace AIRE genu, který je lokalizován na 21. chromosomu (21q22.3) a kóduje protein o 545 aminokyselinách. Gen se objevil přibližně před 500 milióny let při vzniku adaptivní imunity. Jeho centrální úlohou byla prevence autoimunity.(8) Prozatím je ve světě popsáno asi 500 případů. Výskyt na Sardinii se odhaduje na 1 : 14 000, u iránských Židů 1 : 9000, u Finů 1 : 25 000. Pro diagnózu je nejdůležitější nález mutace AIRE genu. V současné době bylo nalezeno více než 60 odlišných mutací. Autoantigenem jsou typické intracelulární enzymy a nejtypičtějším autoantigenem je triptofanhydroxyláza (TPH), která je exprimována serotonin produkujícími buňkami ve střevní mukóze.(9) Autoprotilátky proti TPH se nacházejí asi u 50 % pacientů a odpovídají střevní malabsorpci. Navíc u pacientů se nacházejí vysoké hladiny protilátek proti interferonům a zdá se, že tyto protilátky jsou velmi specifickým markerem onemocnění. Přesto, že diagnóza APS I. typu může být stanovena velmi brzy, je terapie velmi komplikovaná, vyžaduje použití mnoha vzájemně působících léků a může u celoživotně léčeného pacienta vést k novému oslabení. APS I. typu je vzácné onemocnění. Ženy a muži jsou postiženi přibližně v poměru 1 : 1. Onemocnění je diagnostikováno při přítomnosti alespoň dvou ze tří definovaných nemocí, kterými jsou mukokutánní kandidóza, hypoparatyreóza a adrenalitida.(10) Vyskytuje v dětském věku, ale jsou i případy, kdy k projevům hypoparatyreózy dochází ve třetí dekádě a Addisonovo onemocnění následuje po 5–

10 letech. První manifestací syndromu je obvykle kandidóza, která se objevuje před 5. rokem života. Před 10. rokem následuje hypoparatyreóza a později, před 15. rokem života, se objevuje Addisonova nemoc. Během života se mohou objevovat další onemocnění. Nejčastěji (frekvence výskytu větší než 40 %) se vyskytuje gonadální nedostatečnost (častější u žen), s frekvencí výskytu 10–40 % autoimunitní tyreoiditidy, imunopatologicky mediovaná gastrointestinální onemocnění, chronické autoimunitní hepatitidy, alopecie a vitiligo. Další onemocnění, jako jsou diabetes mellitus (DM) 1. typu, ektodermální dystrofie, keratokonjunktivitida, imunologické defekty (deficit T-lymfocytů, IgA deficit, asplenie), Sjögrenův syndrom a hypofyzitida, jsou vzácná.(11)

### **Klinické projevy**

Významnou součástí APS 1 je chronická mukokutánní kandidóza. Projevuje se již v 1. roce života defekty na kůži a sliznicích, na nehtech, v jícnu a někdy i v trávicím ústrojí. V ústech se mohou objevovat hypertrofické léze se silnými bílými terčíky na jazyku a sliznici tváří, někdy mohou být i atrofické. Velmi časté jsou projevy na nehtech a u postpubertálních dívek se často objevuje vulvovaginitida. Léčba vyžaduje přísnou hygienu s výplachy nistatinem a amfotericinem B. Bohužel často se objevuje rezistence vůči těmto lékům.(12) U skandinávských pacientů je nejčastějším (až v 90 % případů) projevem hypoparatyreoidismus.(13) Projevuje se hypokalcémií s tetanickými projevy „grand mal“, ale může probíhat i s velmi diskrétními projevy a parestézie se projeví až během infekce a dehydratace. Hladina paratyreoidálního hormonu bývá normální nebo lehce snížená. Jako imunologický cíl u buněk příštítých tělísek byl identifikován NALP 5,(14) protein prozatím neznámé funkce. V léčbě se využívá vitamín D, vápník a doplnění magnézia. Adrenalitida se objevuje již v dětském věku a pokračuje do dospělosti, u Finů přibližně v 80 %. Hlavními symptomy jsou únava, hypotenze, ztráta váhy, zvýšená pigmentace kůže a sliznic, hypokalémie a hyponatrémie. Tuto poruchu potvrzuje nízká ranní kortizolémie a vysoká hladina ACTH. Hladina reninu je vysoká a hladina aldosteronu nízká. K potvrzení je zapotřebí ACTH stimulačního testu. Řada pacientů má také autoproti látky proti 21-hydroxyláze.(15) V terapii se využívá hydrokortizon a fludrokortizon ve fyziologických dávkách. Častější bývá gonadální insuficience, která bývá přítomna přibližně u 40–60 % Finů s APS. Projevuje se primární amenoreou,

pozdějšími projevy puberty a časnou menopauzou kolem 30 let věku. V krvi nalézáme nízkou hladinu estrogenu a vysokou hladinu gonadotropinu. U chlapců bývá také testikulární insuficience.(16) Výskyt diabetu 1. typu se pohybuje mezi 8–12 %. Jsou nacházeny protilátky proti IA-2 a inzulinu, ale ne proti GAD. Vážnou komplikací u dětí je autoimunitní hepatitida, která může mít fatální důsledky. Občas je vidána i po 15. roce. Je možné nalézt řadu autoprotilátěk proti cytochromům P450. Hepatitidu provázejí malabsorpce a vitiligo. Je léčena vysokými dávkami glukokortikoidů. Bývá přítomno i oční postižení, které se může projevit jako keratokonjunktivitida, katarakta nebo atrofie optiku.(17) U 30–40 % pacientů se může objevit alopecie a asi u 15 % nemocných vitiligo. Porucha skloviny zubů se nachází asi u 70 % pacientů. Zuby jsou velmi citlivé na poškození sladkostmi, ostrými kartáčky, k poškození zubů může také přispět nedostatek vápníku při hypoparatyreóze. Velmi vzácnou komplikací je hypoplazie nebo aplazie slinivky. Pacienti jsou velice citliví na bakteriální infekce, zvláště na mikroby, které mají kapsulární strukturu, jako jsou pneumokokové bakterie. Menší hypotrofie sleziny může mít bezpříznakový průběh, a proto všechny pacienty doporučujeme očkovat proti pneumokokům.(13) Vzácně se vykytuje, asi v 4 % případů, autoimunitní tyreoiditida a zcela vzácně u několika pacientů byly diagnostikovány autoimunitní hemolytická anémie, hypoplastická anémie a autoimunitní trombocytopenie.

## **APS II. typu**

Hlavním podkladem autoimunitního procesu u APS II. typu je porušení imunologické centrální a periferní tolerance, ale na rozdíl od APS I. typu přesná etiopatogeneze není prozatím známa. APS II. typu má multifaktoriální etiologii se zapojením různých genetických a zevních faktorů. Jedním z kritických regionů jsou alely HLA II. třídy (HLA-DR3, HLA DR4, HLA-DQ).(18) Přes velice pečlivou snahu likvidovat autoreaktivní T-lymfocyty mohou některé autoreaktivní lymfocyty z thymu uniknout. Stává se to u geneticky predisponovaných jedinců, kteří mají nízkou afinitu vazby antigenu s HLA antigenem, např. s 1. typem diabetes mellitus je asociován DR3.(19) APS II. typu je charakterizován přítomností Addisonovy choroby, dále výskytem buď autoimunitní tyreoiditidy (Schmidtův syndrom), nebo diabetem 1. typu s nebo bez autoimunitní tyreoiditidy (Carpenterův syndrom) a celiakie. Prevalence tohoto onemocnění je vyšší než u APS I. typu – asi 15–45 případů na jeden milión

obyvatel. Vyskytuje se v rodině po mnoho generací a má autosomálně dominantní dědičnost s nekompletní penetrací (Tab. 1). Manifestace onemocnění nastává obvykle ve 3. nebo 4. dekádě. Poměr počtu postižení žen k mužům je 8 : 1. Výskyt vedlejších onemocnění, jako jsou hypogonadismus, vitiligo, alopecie, perniciózní anémie, myasthenia gravis, revmatoidní artritida a Sjögrenův syndrom, je méně častý než u APS I. typu. Autoimunitní proces může být detekován o řadu let dříve, než dojde k projevu daného onemocnění. Znakem autoimunitního procesu jsou orgánově specifické autoprotiilátky a T-lymfocyty. Přestože většina orgánově specifických autoimunit je zprostředkována T-lymfocyty, autoprotiilátky, jež jsou produkovány B-lymfocyty, byly využívány mnoho let jako diagnostická známka rizika rozvoje autoimunitního onemocnění. Protilátky proti beta-buňkám (ICA) byly poprvé detekovány před 30 lety u pacientů s diabetem 1. typu. Dnes je známa řada specifických autoprotiilátek vázaných k diabetu 1. typu. Jsou to protilátky proti inzulinu IAA, GAD 65, IA2, a nově popsané ZnT8.(20) U pacientů s celiakií existuje velmi úzká vazba na autoimunitní onemocnění štítné žlázy a vzájemné propojení je až v 25 %. Protilátky proti transglutamináze (TTG) a endomyzium mohou být identifikovány přibližně u jednoho ze sta lidí, a u pacientů s diabetem až v 10 %. Addisonova choroba je vázána s nálezem autoprotiilátek proti 21-hydroxyláze, přestože Addisonova choroba je v obecné populaci velmi vzácná, u diabetiků 1. typu se výskyt autoprotiilátek proti 21-hydroxyláze blíží až 2 %.(21) Význam detekce autoprotiilátek je stále zásadní, přesto, že řada autoimunitních endokrinopatií je zaviněna autoreaktivními T-lymfocyty. Je proto snaha vytvořit diagnostickou soupravu k měření těchto lymfocytů, ale prozatím není úspěšná. Klinické projevy onemocnění APS II. typu, jako jsou diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida, Addisonova choroba, se mohou objevit dlouho potom, co lze zachytit autoprotiilátky v séru. Autoimunitní proces může dlouhou dobu probíhat zcela skrytě, přestože destrukce cílových tkání již léta probíhá. Je nutné využít některé funkční provokační testy, abychom sníženou schopnost produkce mohli prokázat. V případě beta-buněk jsou to orální a intravenózní glukózový toleranční test.(22) Obdobné nálezy mohou být u subklinicky probíhající hypotyreózy, kde se TSH může držet na horní a zvýšené hladině a protilátky antiTPO (protilátky proti tyreoidální peroxidáze) či antiTGL (protilátky proti tyreoglobulinu) mohou být prvním příznakem rizika probíhajícího procesu. Podobné metabolické abnormality se mohou objevit u Addisonovy choroby, kde nejprve dochází k poruše syntézy aldosteronu, dále ke zvýšení hladiny

plazmatických reninů. Porucha produkce glukokortikoidů se projevuje zvýšením ACTH. Při postupném zhoršování mohou nastat poruchy elektrolytů, jako jsou hyponatrémie, hyperkalémie, hypoglykémie, a pacient je náchylný k adrenální krizi.(23)

### APS III. typu

APS III. typu byl označován jako „tyreogastrický syndrom“. Je sice nejméně přesně charakterizován, ale je nejčastěji popisován v obecné populaci. Etiopatogeneze není prozatím objasněna. Je charakterizován výskytem autoimunitní tyreoiditidy s jiným autoimunitním poškozením bez přítomnosti Addisonovy choroby. Asociován může být např. s DM 1. typu, s autoimunitním procesem proti žaludečním buňkám a jejich produktům, např. vnitřnímu faktoru. Objevuje se také vazba k autoimunitně poškozeným neendokrinním orgánům – např. myasthenia gravis, celiakie, alopecie, vitiligo.(24) V poslední době se podle vazby autoimunitní tyreoidity k ostatním orgánům APS III. typu dělí na čtyři skupiny. Výraznější vazba s endokrinním systémem se označuje jako APS IIIA, s gastrointestinálním systémem APS IIIB, s kožními, hematologickými projevy či nervovými projevy se označuje jako APS IIIC, s autoimunitními projevy pojivové tkáně APS IIID (Tab. 2). Do APS IIIA začleňujeme Hiratovo onemocnění. Je to vzácné onemocnění s hypoglykemiemi, vedoucími až k hypoglykemickému kómatu u pacientů s autoprotilátkami proti inzulínu. Onemocnění má rasovou prevalenci. Dochází při něm k náhlým hypoglykemiím při hladovění nebo těsně po jídle. Vyskytuje se především ve vazbě na Gravesovu-Basedowovu tyreotoxikózu. Zmiňuji ho z důvodu možné diferenciální diagnózy hyperinzulinemické hypoglykémie u pacientů se závažnými onemocněními (těžká traumata, hepatitida typu C, plicní tbc). Dále se v poslední době APS III. typu dělí na kompletní (až v 52 %), kde autoimunitní tyreoiditida (AT) je vázána s klinicky projeveným autoimunitním onemocněním, nebo nekompletní, kdy AT je vázána pouze s orgánově specifickými či nespecifickými autoprotilátkami. AT v APS III. typu je navíc asi v 10 % vázána se systémovými autoimunitními onemocněními, jako jsou systémový lupus erythematoses (SLE), MCTD-mixed connective tissue disease, Sjögrenův syndrom (SS), psoriáza a revmatoidní artritida. Často je vázán i s Turnerovým a Klinefelterovým syndromem. Manifestuje se obvykle ve středním věku.(25) V rámci sledování výskytu orgánově specifických autoprotilátek u

endokrinopatií v Endokrinologickém ústavu v Praze byl zaveden název „polyglandulární aktivace autoimunity“(PAA).(25) Jedná se o asociovaný výskyt autoprotilátek proti dalším endokrinním orgánům u jasně definované autoimunitní tyreoiditidy, kdy prozatím nebyly přítomny žádné klinické projevy postižení orgánů, proti kterým jsou protilátky zaměřené. Myslíme si, že tyto autoprotilátky mohou informovat o již probíhajícím procesu v subklinickém stavu a mohou mít v některých případech velký význam v prevenci, a to i dlouho před rozvíjejícím se metabolickým poškozením. V poslední době se ukázalo, že subklinická hypotyreóza při klinicky němé autoimunitní tyreoiditidě ve vazbě s těžkými kovy může být i rizikovým faktorem při vzniku a rozvoji Alzheimerovy choroby.(27) Z pohledu posledních nálezů je možné námi nazvaný PAA zařadit do nekompletního APS III. typu.

#### **APS IV. typu**

IV. typ APS zahrnuje mnohočetné autoimunitní endokrinopatie, které nebyly zařazeny do APS I., II. a III. typu. Mezi polyglandulární autoimunitní endokrinopatie se v poslední době zařadil další syndrom, který je velmi vzácný, ale především pro pediatrickou praxi je na něj nutno upozornit.

#### **IPEX syndrom**

IPEX syndrom zahrnuje imunitní dysregulaci, polyendokrinopatii, enteropatii, vázané na X chromosom. Syndrom se objevuje během prvního roku života, nejčastěji v prvním měsíci. Dochází k těžké enteropatii projevující se sekrečním průjmem a jsou detekovány protilátky proti enterocytům v séru a v střevních klčích, kde je také přítomna lymfocytární infiltrace. Enteritida se manifestuje během kojení, a proto ji nemůžeme vázat na přecitlivělost na kravské mléko či přecitlivělost vůči glutenu.(28) Tyto příznaky velmi rychle následuje diabetes 1. typu, který se téměř u všech pacientů včetně novorozenců. Zvýšená hladina IgE a dermatitida (často ekzém) jsou také přítomny. Jako součást onemocnění se objevují projevy autoimunity, a to v oblasti štítné žlázy (hyper- či hypotyreóza), Coombsova pozitivní hemolytická anémie, dále autoimunitní trombocytopenie a neutropenie. Méně častý je výskyt renálních onemocnění (intersticiální nefritida). V rámci klinických projevů se popisují také těžké infekce a pneumonie.(29) Toto onemocnění vzniká mutací genu transkripčního faktoru (FOXP3) a je charakterizováno multiorgánovou autoimunitou.



Je to vzácné onemocnění, které bylo před poznáním defektu genu neznámé, ale od té doby počet diagnostikovaných pacientů narůstá. Přesný výskyt není znám, ale starší klinická data od novorozenců s diabetem neznámé etiologie prokazují, že toto onemocnění se již dříve vyskytovalo a dnes je srozumitelná jeho příčina. Geografická distribuce tohoto onemocnění je zatím také neznámá. V rámci celého světa bylo prozatím popsáno 50 genových mutací. Léčebně je nutno využít celkovou kombinovanou imunosupresivní terapii.(30)

### **Autoprotilátky a autoantigeny v rámci APS**

Přesto, že autoimunitní endokrinopatie zařazované do APS mají původ v poškození cílových buněk autoreaktivními cytotoxickými T-lymfocyty, jejich detekce je velmi obtížná, protože u autoimunitních onemocnění prozatím neznáme specifický autoantigen, kterým bychom autoreaktivní klon mohli detekovat. Diagnóza a rizikovost autoimunitního procesu jsou vázány na detekci autoprotilátek, které nás neinformují o specifickém autoantigenu, ale o rizikovosti a oblasti, kde autoimunitní proces probíhá (Tab. 3). U všech nemocných, kteří jsou zařazeni do autoimunitního polyglandulárního syndromu, se prokazují orgánově specifické protilátky, charakteristické pro autoimunitní endokrinopatie. Patogenetický význam autoprotilátek je nejasný. Autoprotilátky mohou být obvykle detekovány dlouhou dobu před objevením klinicky vyjádřeného onemocnění, které je s nimi asociované. To ukazuje na jejich význam jako důležitého diagnostického a prediktivního markeru onemocnění. Autoimunitní postižení kůry nadledvin je nejčastější v rámci autoimunitních polyglandulárních syndromů. Autoprotilátková reaktivita je proti enzymům steroidogeneze P450scc, P450c17 a P450c21. Gen pro P450c21 je exprimován pouze v kůře nadledvin, zatímco P450scc a P450c17 jsou aktivní i v gonádách a P450scc i v placentě.(31) U APS I. typu často nacházíme reaktivitu s ostatními steroid-produkujícími buňkami, jako jsou gonády a placenta. Protilátková reaktivita je proti všem třem enzymům steroidogeneze. U APS II typu se vyskytují pouze autoprotilátky proti enzymu P450c21. Autoimunitní tyreopatie v rámci APS jsou, tak jako izolované autoimunitní endokrinopatie, charakteristické přítomností protilátek tvořených proti specifickým komponentám tyreoidální tkáně, jako jsou tyreoidální peroxidáza (TPO), receptor pro tyreostimulační hormon (TSHR), dále to jsou autoprotilátky proti tyreoglobulinu, trijódtyroninu a tyroxinu.(32)

Autoprotilátky proti příštítným tělískům byly poprvé stanoveny metodou nepřímé imunofluorescence u pacientů s idiopatickou hypoparatyreózou Blizzardem a spolupracovníky. V současné době byl jako autoantigen získané hypoparatyreózy identifikován kalcium-senzitivní receptor.(33) Autoprotilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA) jsou důležitým prediktivním faktorem onemocnění u pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu 1. typu, přesto se vyskytují i u mnoha pacientů s APS I. typu, s pouze malou pravděpodobností progresu do klinicky vyjádřeného diabetu 1. typu. Autoprotilátky proti GAD-65 se vyskytují také u 20–90 % pacientů s APS II. typu. U pacientů s APS I. typu se také vyskytují autoprotilátky proti enzymům, zapojeným do biosyntézy neurotransmiterů, jako jsou tryptofanhydroxyláza, dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin (AADC). Autoprotilátky proti AADC jsou u APS I. typu spojené s výskytem autoimunitní hepatitidy a vitiliga. Novým antigenem, majícím vztah k APS I. typu, je další enzym biosyntézy neurotransmiterů tyrozinhydroxyláza. Autoprotilátky proti němu byly identifikovány u pacientů s APS I. typu s alopecia areata.(16) Základním antigenem u autoimunitního vitiliga, které je součástí řady autoimunitních endokrinopatií, je tyrozináza, důležitý enzym pro tvorbu melaninu. U většiny takto postižených pacientů je možno detekovat autoprotilátky proti rekombinantní lidské tyrozináze. Autoprotilátky u autoimunitní gastritidy jsou přímo namířeny proti H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáze, protonové pumpě v žaludeční stěně. Někteří pacienti mají také protilátky proti vnitřnímu faktoru, který váže vitamín B12 a usnadňuje jeho absorpci. Parietální H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáza představuje cíl autoprotilátek proti parietálním buňkám žaludeční sliznice (PCA). Tyto autoprotilátky jsou primárně spojeny s achlorhydrií, zatímco protilátky proti vnitřnímu faktoru se objevují sekundárně při postižení buněk a jsou asociovány se zvýšeným rizikem perniciozní anémie.(34) Přední hypofyzitida je hypopituitarismus obvykle spojený s APS I. typu. Autoprotilátky proti 49 kD pituárnímu cytosolovému proteinu by mohly reprezentovat marker pro imunologický proces, postihující hypofýzu.

## Terapie

U rozvinutých klinických endokrinopatií, které jsou součástí autoimunitních polyglandulárních syndromů, se terapie neliší od léčby izolovaných forem. V subklinických formách onemocnění je vhodná izohormonální terapie, která má

imunomodulační účinky. V současné době je izohormonální terapie nejvíce využívána u autoimunitních tyreoiditid a diabetes mellitus 1. typu. Bohužel význam této terapie je stále diskutován a přesto, že bylo jak u diabetes mellitus 1. typu, tak u autoimunitní tyreoiditidy prokázáno oddálení klinického projevu onemocnění a potlačení aktivity efektorových T-lymfocytů, nejsou laboratorní a klinické výsledky natolik přesvědčivé, aby byl tento způsob terapie zcela zobecněn. V tomto směru ještě čeká řada nutných kroků (doba, lokalita podání antigenu), které mohou podpořit úspěšnost této tzv. izohormonální terapie pro široké užití v klinické praxi. Jedněmi z prvních, kteří literárně uzavřeli problematiku léčby autoimunitních endokrinopatií, byli Schlot a Eisenbath v roce 1995, kteří hormonální terapii u autoimunitních onemocnění nazvali izohormonální terapií.(34) Předpokládali, že zpětnovazebná regulace exogenními hormony sníží aktivitu endokrinních buněk, a tak se zlepší podmínky pro reparativní proces a současně se stanou méně nápadné pro imunitní odpověď. Též předpokládali imunomodulační efekt terapie, která vyvolá imunologickou toleranci cílových antigenů, supresí efektorových T-lymfocytů, a označovali to jako „bystander efekt“. Termín izohormonální terapie se vžil v naší endokrinologické komunitě (prof. Zamrazil) a jsou i špičkové skupiny zahraničních imunologů, např. skupina z La Jolla (Kalifornie), reprezentována prof. Sercarzem, která také tento termín běžně používá.(3) K objasnění mechanismu suprese autoreaktivních T-lymfocytů přispěl objev Treg-lymfocytů. Aktivní suprese v gastrointestinálním traktu, kde se uplatňují T-regulační buňky, je mediovaná regulačními cytokiny TGF-beta, IL-4 a IL-10 přes APS lymfocyty.(7) Ukázalo se, že hlavními imunologickými mechanismy, které přispívají k vysvětlení této tzv. izohormonální terapie, jsou mechanismy navozené orální tolerancí a imunizací specificky aplikovaným antigenem.(36) Teorie bystander suprese může být aplikována pro léčbu orgánově specifických autoimunit. Tato zkřížená imunoprese byla prokázána u řady autoimunitních onemocnění a jejich modelů, jako jsou diabetes mellitus 1. typu, sclerosis multiplex, revmatoidní artritida, u kterých nahrazuje antigen specifickou terapii, kde specifický autoantigen je zatím neznámý přesto, že je charakterizována řada cílových antigenů postižené tkáně jak na zvířecím modelu, tak u lidí.(37) U orgánově specifických chorob tedy není nezbytně nutné znát specifický cílový antigen, vyvolávající autoimunitní onemocnění, ale pouhé perorální podání antigenu (produktu – hormonu) indukuje regulační buňky, které migrují do cílové tkáně a suprimují autoimunitní proces.

## Závěr

Asociace především orgánově specifických autoimunitních onemocnění na podkladě podobných autoantigenních struktur (např. u steroidy produkujících buněk) se ukazuje do budoucnosti jako trend. Je nutné na tyto vazby projevující se relativně časnými (oproti klinickým) známkami rozvíjejících se imunoroxyláza. patologických onemocnění myslet. Genetická predispozice, která je nutná, ale ne podmiňující, může rizikové skupiny včas vymezit a vhodnými epigenetickými vlivy (nebo snahou se těm špatným vyvarovat), správnou léčbou (izohormonální terapie) můžeme především v dětském věku, kdy jsou klinické projevy ještě minimální nebo žádné, ale autoimunitní proces se již rozvíjí, ovlivnit rozvoj klinických projevů autoimunity v dospělosti.

## Autoimunní onemocnění štítné žlázy

Štítná žláza je jedním z nejčastějších cílů autoimunitního poškození a dochází k rozvoji buď hypotyreózy, nebo hypertyreózy, a to v obou případech s rozvojem strumy nebo bez ní(1). Autoimunitní tyreopatie (AT) tvoří klinicky velmi důležitou skupinu endokrinních onemocnění. V naší populaci podobně jako v Evropě obecně a v Severní Americe tvoří tato onemocnění asi dvě třetiny všech tyreopatií(2, 3, 4). Incidence hypotyreózy u žen je 3,5/1000 obyvatel a 0,6/1000 u mužů. Výskyt hypertyreózy je nižší, a to v poměru 0,8/1000 obyvatel u žen a velmi nízký u mužů. Při průměrném výskytu u nás, který se odhaduje asi na 5 %, to představuje nejméně 300 tisíc obyvatel České republiky. Jedná se přitom o onemocnění s různě závažným klinickým průběhem. Těžší formy onemocnění jsou spojeny se zvýšenou nemocností, a pokud nejsou správně léčeny, mohou výrazně snížit pracovní výkon a vést k invaliditě. Příčinou úmrtí jsou naštěstí vzácně, ale výrazně zhoršují kvalitu života. V některých skupinách populace, např. u žen středního a vyššího věku, je jejich výskyt podstatně vyšší, asi 15 %. Přesné údaje pro naši populaci však zatím nemáme.

Tyreopatie podmíněné poruchou autoimunity jsou z hlediska klinického nehomogenní skupinou. Mohou se projevovat lokálním nálezem na krku (struma – difúzní, u nás častěji nodózní), citlivostí či bolestivostí na krku, při výrazném zvětšení

štítné žlázy i mechanickým syndromem (komprese trachey a jícnu, paréza rekurentu, syndrom horní duté žíly). Častá je porucha funkce štítné žlázy, kdy se může vyvinout jak hypotyreóza, tak tyreotoxikóza. Autoimunitní tyreopatie jsou u nás nejčastější příčinou poruch funkce štítné žlázy. Ty mohou být přechodné i trvalé, a dokonce může tyreotoxikóza přecházet v hypotyreózu a naopak. K tomuto přechodu však častěji dochází vlivem léčby. Nejdůležitější auto imunitní tyreopatie uvádí Tab. 1.

Etiopatogeneze AT je stejně jako etiopatogeneze všech poruch imunity nejasná(5, 6, 7). Přesto víme, že riziko vývoje AT je zcela jasně vázáno na nález přítomnosti protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO) a proti tyreoglobulinu (TgI). Při rozvoji autoimunity se uplatňují vlivy genetické – AT se vyskytují častěji v některých rodinách, jsou běžné u některých kmenů experimentálních zvířat. Klasickým projevem genetické vloh u AT je vazba na přítomnost antigenů HLA systému, kdy HLA B8, B15, DR3, DR4 a některé změny systému DQ jsou markerem zvýšeného rizika AT(8), u Gravesovy-Basedowovy (GB) tyreotoxikózy se uplatňuje polymorfismus genů CTLA 4(9). Dalším faktorem jsou zevní příčiny, např. infekční onemocnění, kde je jasně popsána vazba AT k infekci, např. *Yersinia enterocolitica* a *Helicobacter pylori*. Při vzniku a rozvoji patologického procesu se primárně uplatňuje buněčná imunita. Přestože některé autoprotiátky se mohou uplatnit poškozením cílové tkáně aktivací komplementu nebo protilátkami zprostředkované buněčné cytotoxicity (ADCC), výskyt autoprotiátek u AT je považován především za diagnostický marker probíhající autoimunity. Podle Volpého je primární porucha fyziologické aktivace supresorových T-lymfocytů antigeny štítné žlázy. Bohužel v této podobě nebyly T-supresorové lymfocyty prokázány a nyní se především přikládá význam změněnému poměru TH1 a TH2 lymfocytů ve prospěch TH1 u Hashimotovy tyreotiditidy a TH2 u GB tyreotoxikózy. V nejposlednějším období se studuje vliv tzv. regulačních T-lymfocytů (Treg).

K manifestaci poruchy mohou vést virové infekce(10), stresová reakce, vliv glukokortikoidů a dalších stresových mechanismů, nadbytek jódu (?), často příčinu neprokážeme. Změny poměru různých populací T-lymfocytů byly popsány jak u GB tyreotoxikózy, tak u autoimunitní tyreoiditidy. Pro klinickou diagnózu však se častěji využívá stanovení protilátek proti tyreoidálním antigenům. Jejich přehled uvádí Tab. 2.

Skupina AT má přitom z hlediska klinické imunologie poněkud zvláštní postavení(1, 9, 7). Kromě protilátek, které se neuplatňují při patogenezi AT a slouží především jako diagnostický marker auto imunitního procesu, se mohou vyskytovat autoprotilátky, které působí cytotoxicky v návaznosti na buněčné mechanismy ADCC. Dále existují autoprotilátky, které funkci štítné žlázy stimulují nebo blokují. Jedná se o specifické imunoglobuliny, které se vážou na receptor pro tyreotropní hormon (TSH) a stimulují ho, podobně jako TSH. Tím vzniká hyperfunkce štítné žlázy a vyvíjí se obraz Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy. Tyto protilátky se pravděpodobně podílejí i na patogenezi endokrinní orbitopatie, pretibiálního myxedému a akropachie. Ovšem ne všechny protilátky, které se vážou na TSH receptor, ho stimulují. Některé se naváží pevnou vazbou a blokují vazbu TSH. Pak vzniká hypotyreóza, event dochází k atrofii štítné žlázy.

Výskyt autoimunitních tyreopatií nemusí být pouze izolovaný, ale může být součástí autoimunitního polyglandulárního syndromu II. a III. typu (APS) (Tab. 3). II. typ APS je charakterizován přítomností autoimunitní Addisonovy choroby s výskytem buď autoimunitní tyreoiditidy (Schmidtův syndrom), nebo s inzulindependentním diabetes mellitus (IDDM) a autoimunitní tyreoiditidou (Car penterův syndrom). APS II. typu má multifaktoriální etiologii se zapojením různých genetických a zevních faktorů. Jedním z jasně kritických genomových registrů je HLA systém, především vazba na geny HLA II. třídy(11). APS III. typu byl historicky popsán jako „tyreogastrický syndrom“. Je dosud nejhůře charakterizován, ale pravděpodobně je to porucha nejběžnější. V současnosti je charakterizován výskytem autoimunitní tyreoiditidy s jiným autoimunitním poškozením (např. asociace s IDDM, s autoimunitním procesem proti žaludečním složkám, jako jsou gastroparietální buňky nebo vnitřní faktor, asociace s jinou neendokrinní orgánově specifickou autoimunitou, např. myasthenia gravis). V rámci APS typu III nedochází k příznakům postižení nadledvin(7).

Poměrně často se u izolovaných autoimunitních endokrinopatií, jako je např. autoimunitní tyreoiditida, nachází asociovaný výskyt autoprotilátek proti dalším endokrinním orgánům, u kterých není vyjádřen funkční projev poškození (vedoucí ke klinickému projevu)(12). Na našem pracovišti tuto skupinu autoimunitních endokrinopatií nazýváme polyglandulární aktivace autoimunity (PAA). U pacientek s autoimunitním onemocněním štítné žlázy se nejčastěji setkáváme se současným

výskytem protilátek proti tzv. steroidy produkujícím buňkám v ovariích v kombinaci s protilátkami proti vrstvám kůry nadledvin(13). Existují klinicky manifestní auto imunitní endokrinopatie s postižením štítné žlázy a dalších endokrinních žláz, např.

Schmidtův syndrom (tyreoditida + adrenalitida) a Carpenterův syndrom (tyreoiditida, adrenalitida a diabetes 1. typu při autoimunitní inzultidě)(12, 11, 14)). Výskyt těchto kombinovaných forem zřejmě narůstá(13).

Expresí HLA antigenů ukazuje na genetickou rozdílnost mezi izolovanou autoimunitní tyreoiditidou a oběma skupinami s „polyglandulárními projevy“ (PAA a APS II).

Klinické projevy hypotyreózy a tyreotoxikózy jsou předmětem zájmu klinické endokrinologie a jsou dostatečně známy v široké lékařské veřejnosti. Je však nutno se stručně zmínit o laboratorní diagnostice, která se v posledních dvou desetiletích výrazně změnila.

K posouzení lokálního nálezu je nejdůležitější ultrasonografické vyšetření krku, které umožní nejen zjištění velikosti štítné žlázy, jejího tvaru a vztahu k okolním strukturám, ale při dostatečných zkušenostech vyšetřujícího lékaře významně přispívá k diagnóze AT. Typickým nálezem je snížená echogenita, u GB tyreotoxikózy navíc ještě zvýšený krevní průtok (zjišťovaný dopplerovským vyšetřením). Kdysi populární scintigrafie se používá jen ojediněle ve speciálních indikacích. K diagnóze AT je užitečná aspirační biopsie s cytologickým vyšetřením. Typickým nálezem je kulatobuněčný infiltrát, někdy i změny tyreocytů.

K posouzení funkce štítné žlázy se kromě klinického vyšetření a hodnocení periferních parametrů (reflex Achillovy šlachy) používá stanovení tyreoidálních hormonů pomocí citlivých metod saturační analýzy, v poslední době zejména imunofluorescenční metodou. Základem funkční diagnostiky je vyšetření TSH super senzitivní metodou. Zvýšené hodnoty (nad 5–10 mIU/l) svědčí pro hypotyreózu, suprimované hodnoty (pod 0,15–0,20 mIU/l) svědčí pro tyreotoxikózu. Diagnózu hypotyreózy dále podpoří snížená hladina tyroxinu, diagnózu tyreotoxikózy zvýšená hladina tyroxinu a trijódtyroninu. Stanovují se jednak celkové hormony, jednak volné (nenavázané na přenosové bílkoviny).

K posouzení aktivity autoimunitního procesu používáme stanovení protilátek proti tyreoglobulinu, proti tzv. mikrosomálnímu antigenu, což je v podstatě tyreoidální peroxidáza, proto se tyto protilátky označují jako antiperoxidázové protilátky. U GB tyreotoxikózy se vyšetřuje koncentrace imunoglobulinů, které se vážou na TSH receptory. Nejběžnější metoda je vyšetření tzv. TRAK (kit ke stanovení protilátek proti TSH receptoru). Je však si nutno uvědomit, že existují AT, u kterých jsou výše uvedené protilátky přechodně nebo i trvale negativní. Znamená to tedy, že negativní titr protilátek nevylučuje AT.

V léčbě AT je základem úprava porušené funkce štítné žlázy. U hypotyreózy podáváme hormony štítné žlázy, obvykle tyroxin (Euthyrox, Eltroxin, Letrox, L-Thyroxin), u tyreotoxikózy tyreostatika (Carbimazol, Thyrozol, Propycil). Podávání hormonů štítné žlázy má podle tzv. izohormonální teorie léčby nejen vliv na celkový metabolismus (substituce hypotyreózy), ale ovlivňuje příznivě i sám autoimunitní proces. Z běžných imunosupresivních léků se v klinické praxi používají především glukokortikoidy, které obvykle urychlí ústup celkových potíží a regresi strumy. Klasická imunosupresiva se používají pouze tam, kde onemocnění štítné žlázy je součástí širšího imunoalteračního onemocnění, které ohrožuje život nebo výrazně alteruje zdravotní stav nemocného. Pokud se např. cyklosporin zkoušel u Hashimotovy tyreoiditidy nebo GB tyreotoxikózy s těžkou endokrinní orbitopatií, nebyly výsledky přesvědčivé.

Při vysoce aktivních formách AT, které reagují špatně na konzervativní léčbu, volíme někdy cestu kompletního odstranění tyreoidální tkáně (tj. antigenu vyvolávajícího autoimunitní děje). To se zdaří někdy chirurgickou cestou, jindy je nutná kombinace chirurgického zákroku a léčby radiojódem. Podání radiojodu je však obvykle možné pouze u GB tyreotoxikózy, kde je akumulace radionuklidu obvykle zvýšená. U autoimunitních tyreoiditid, kde je akumulace obvykle potlačena, nelze docílit tyreodestrukce radiojódem.

Skupina AT představuje poměrně dobře definovaná onemocnění, jejich diagnostika je dobře propracovaná a léčba – i když není obvykle kauzální – výrazně zlepšuje stav nemocného. Nejedná se o onemocnění vzácná, a je proto nutno na ně myslet.



## LITERATURA

1. COLLINS, J., GOUGH, S. *Autoimmunity in thyroid diseases*. Eur J Nucl Med Molec Imag, 2002, 29, p. 417–524.
2. ŠTERZL, I., ZAMRAZIL, V. Autoimunitní endokrinní onemocnění. In NOUZA, M., NOUZA, K. (Eds), *Imunologie 98*. Praha : Galén, 1999, s. 157–163.
3. ZAMRAZIL, V., NĚMEC, J. *Základy diagnostiky a léčby nejdůležitějších onemocnění štítné žlázy*. Forum Mediciniae, 2000, 2, s. 43–50.
4. ZAMRAZIL, V., ŠTERZL, I. Choroby štítné žlázy autoimunitního původu. In NOUZA, M., NOUZA, K. (Eds), *Imunologie 98*. Praha : Galén, 1999, s. 152–156.
5. MITERSKI, B., EPPEN, JT., GENCIK, M. *On the genetic contribution to selected multifactorial diseases with autoimmune characteristics*. Cell Mol Biol, 2002, 48, p. 331–341.
6. RINGOLD, DA., et al. *Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease*. The California twin study. Thyroid, 2002, 12, p. 647–653.
7. WINTER, WE., OBATA, M., MacLEREN, NK. Clinical and molecular aspects of autoimmune endocrine disease. In *Concepts Immunopathol*. Basel : Karger, 1992, p. 189–221.
8. BAN, J., et al. *The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families*. Clin Endocrinol, 2002, 57, p. 81–88.
9. KOUKI, T., et al. *Relation of three polymorphism on the CTLA-4 gene in patients with Graves' disease*. J Endocrinol Invest, 2002, 25, p. 208–214.
10. ROUSE, BT., DESHPANDE, S. *Viruses and autoimmunity an affair but not a marriage contact*. Rev Med Virol, 2002, 12, p. 107–113.

11. MUIR, A., SCHATZ, DA., MacLAREN, NK. Polyglandular failure syndromes. In DE GROOT, LJ., (Eds), *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia : W. B. Saunders Co., p. 3013–3022.
12. LAURETI, S., et al. *Levels of adrenocortical autoantibodies correlate with the degree of adrenal dysfunction in subjects with preclinical Addison's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83, p. 3507–3511.
13. ŠTERZL, I., VAVREJNOVÁ, V., MATUCHA, P. *Extratyreoidální autoprotilátky u autoimunitní tyreoiditidy*. Vnitř Lék, 1996, 42, p. 733–737.
14. SCHATZ, DA., WINTER, WE. *Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment*. Endocrinol Metab Clin N Amer, 2002, 31, p. 339–352.
15. SLOKA, S. *Observation on recent studies showing increase co-occurrence of autoimmune diseases*. J Autoim, 2002, 18, p. 251–257.
16. BETTERLE, C., et al. *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyglandular syndromes: Autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediation*. Endocrine Rev, 2002, 23, p. 327–364.
17. FALORNI, A., LAURETI, S., SANTEUSANIO, F. *Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II*. Endocrinol Metab Clin N Amer 2002, 31, p. 369–375.