

gamma) a IL-2 (interleukin 2) (1). Vývoj autoimunitních endokrinopatií ovlivňuje zejména genetická predispozice. Mezi epigenetické faktory patří poruchy regulace v mikroprostředí cílového orgánu (stav hladin cytokinů produkovaných Th1 a Th2 lymfocytů), virové, bakteriální a parazitární infekce, těžké kovy, farmaka (inhibitory tyrosinkinázy, některé imunologické léky – biolog. léčba), vakcíny, vysoký příjem jódu a deficit vitamínu D (2, 3).

K autoimunitnímu poškození endokrinních buněk dochází postupně, zároveň se organismus snaží udržet homeostázu. Průběh nemoci je pozvolný, dlouho inaparentně, kde dochází k pozvolné destrukci štítné žlázy, vývojem hypotyreózy a nodulací. Vzácně začíná tlakem na krku s přechodnou hyperfunkcí štítné žlázy (hashitoxikóza, silentní tyreoiditis). V této době můžeme proces autoimunity detekovat pouze laboratorně, a to především detekcí autoprotilátek, které se mohou vyskytovat i několik let před klinickou manifestací onemocnění. Autoprotilátky se mohou tvořit proti třem typům antigenů. Jsou to povrchové receptory molekul (např. receptor tyreotropního hormonu TSH – thyroid stimulating hormone), intracelulární enzymy (např. tyreoidální peroxidáza – TPO) a sekreční produkty (např. tyreoglobulin – TG). Autoprotilátky byly dříve mylně interpretovány jako laboratorní autoimunitní syndrom a přes rozvoj subklinických příznaků nebyli pacienti v tomto stadiu léčeni; ukazuje se, že u časného rozvoje autoimunitního procesu je vhodné nasadit tzv. izohormonální terapii (2). Autoprotilátky mají patognomický význam, který spočívá v detekci uvolněného antigenu z destruovaných cílových buněk endokrinního orgánu buňkami zprostředkovanou

imunitní reakcí (např. anti-TPO, anti-TG). Pouze autoprotilátky proti TSH receptoru (TRAK) mají patogenetický význam při rozvoji GB tyreotoxikózy. Ta se může rozvinout tvorbou stimulačních protilátek proti TSH receptoru. Plně rozvinuté onemocnění, kdy nastává destrukce více než 90 % funkčních endokrinních buněk, je již stav nevratný a pacienta je možné již jen substituovat chybějícími hormony. Proto je nutná včasná laboratorní diagnostika (2).

U některých AIT může být hladina autoprotilátek i přechodně negativní, kde diagnóza spočívá především v sonografickém vyšetření potvrzujícím destruktivní autoimunitní složku. Dochází k tomu v případě převahy aktivace Th1 a suprese Th2 lymfocytů (Th – T helper lymphocyte, pomocný T lymfocyt) vlivem inhibice příslušnými cytokiny nebo při vymizení antigenu.

Autoimunitní endokrinopatie jsou často doprovázeny výskytem i dalších orgánově specifických autoprotilátek. U AIT je častá pozitivita protilátek proti cílovým antigenům dalších orgánů, charakterizující autoimunitní polyglandulární syndrom (APS I-III. typ, tab. 1 a 2). U AT je častý výskyt autoprotilátek proti steroidy produkujícím buňkám – proti nadledvinám a ovariím (2).

Efektorové Th lymfocyty se vyvíjejí z antigenem neaktivovaných naivních Th0 buněk (4). Ty se aktivují po vazbě svého T-buněčného receptoru (TCR – T-cell receptor) na komplex antigen-MHC II. třídy (MHC – major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex) a svého receptoru CD28 (CD – cluster of differentiation) na molekulu CD80 nebo CD86 na povrchu antigen prezentující buňky (APC – antigen-presenting cell). Antigenem aktivované Th0 lymfocyty se diferencují vlivem okolního prostředí do subpopulací efektorových buněk – Th1, Th2, Th17 a T regulačních buněk (Treg) (5, 6). Na diferenciaci Th0 buněk mají vliv také cytokiny produkované APC buňkami i samotnými Th lymfocytů. Th lymfocyty se mohou zpětně měnit v jiné typy Th buněk vlivem různých cytokinů, např. v podmínkách zánětu (6).

Th1 lymfocyty jsou prozánětlivé, produkují cytokiny IL-2, IFN- γ , TNF- α (tumor necrosis factor α , faktor nádorové nekrozy α). Jejich cytokiny spouští prozánětlivou imunitní odpověď a zvyšují proliferaci a cytotoxickou aktivitu NK buněk (NK – natural killer cells, přirození zabíječi) (7–10). Th1 lymfocyty stimulují buněčnou imunitu (přeměna makrofágů na aktivované makrofágy, aktivace cytotoxických Tc lymfocytů a NK buněk), která může vést k autoimunitní destrukci cílové

Tab. 1. APS III. typu

Poškozená tkáň	Cílový antigen	Zúčastněné Th lymfocyty	Imunitní proces	Autoimunitní onemocnění
Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, TG, NIS (natrium iodide symporter)	Th1	Cytotoxické působení imunitních buněk	Autoimunitní tyreoiditida
TSH receptor	TSH receptor	Th2	Autoprotilátky	Stimulace receptoru – GB tyreotoxikóza Inhibice receptoru – Atrofická tyreoiditida

Tab. 2. Klasifikace APS III, upraveno podle (20)

Autoimunitní tyreoidální choroby			
Hashimotova tyreoiditida, idiopatický myxedém, asymptomatická tyreoiditida, endokrinní exoftalmus, Graves-Basedowova choroba			
+			
3A Endokrinní onemocnění	3B Gastrointestinální aparát	3C Kůže–hemopoietický–nervový systém	3D Onemocnění pojivové tkáně – vaskulitida
Diabetes mellitus I. typu Hirátův syndrom	Atrofická gastritida Perniciózní anémie Celiakie	Vitiligo Alopecie	SLE, Diskoidní lupus erythematosus MCTD (Smíšené onemocnění pojivové tkáně) RA (revmatoidní artritida) Systémová skleróza Sjögrenův syndrom
	Chronické zánětlivé onemocnění střev	Autoimunitní hemolytická anémie Autoimunitní trombocytopenie Anti-fosfolipidový syndrom	
Předčasné ovariální selhání Lymfocytická neurohypofyzitida	Autoimunitní hepatitida Primární biliární cirhóza Sklerozující cholangitida	Myasthenia gravis Roztroušená skleróza Stiff-man syndrom	Systémová vaskulitida