

## AUTOIMMUNOLOGICZNE CHOROBY TARCZYCY – PRZEGLĄD LITERATURY

### AN OVERVIEW OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

Weronika SKOCZEK, Łukasz SALAMAGA, Wiktor SZYMAJDA,  
Bartosz ZALESKI Maksymilian SZYMCZAK,  
Mikołaj ARASZEWSKI, Kinga BRZEZIŃSKA, Maciej OWECKI

Katedra Medycyny Społecznej i Zakład Zdrowia Publicznego,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

*Streszczenie:* W ostatnim czasie rozwinęły się możliwości poznania dokładnych mechanizmów oraz przyczyn autoimmunologicznych schorzeń tarczycy. Podstawą jest dogłębne zrozumienie fizjologii i anatomii gruczołu tarczowego oraz zasad działania układu immunologicznego, w zrozumieniu patomechanizmu powstawania zmian strukturalnych oraz funkcjonalnych tarczycy. Po objaśnieniu tych fundamentalnych kwestii, skupiliśmy się na przedstawieniu istotnych klinicznie schorzeń z typu autoagresywnych zapaleń tarczycy, manifestujących się hipertyreozą tak jak choroba Gravesa- Basedowa oraz hipotyreozą na przykładzie zapalenia tarczycy Hashimoto. Immunologiczne aspekty łączące oba te schorzenia, to potencjalne miejsca innowacyjnych terapii celowanych. Bazują one głównie na przywróceniu równowagi pomiędzy klasami limfocytów prozapalnych (Th17), a limfocytów regulatorowych (Treg) w oparciu o hamowanie interleukiny-6 (IL-6) czy też czynnika transkrypcji Foxp3. Uwzględnione zostały także czynniki genetyczne, społeczne oraz środowiskowe mające bezpośredni wpływ na rozwijanie tych chorób, by pokazać złożoność procesu rozwijania autoimmunologicznych chorób tarczycy.

*Słowa kluczowe:* gruczoł tarczowy, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa

*Summary:* Recently our possibilities of understanding the complexity of mechanisms and backgrounds of the autoimmune disorders have expanded. It is crucial to comprehensively understand physiology and anatomy of the thyroid gland as well as the immunological side of the problem to fully apprehend the pathomechanism of the structural and functional thyroid changes. We provided the overview of the most fundamental matters, however we emphasized the clinical relevance of the autoaggressive inflammations of the thyroid, manifesting as hyperthyroidism like Grave's disease or hypothyroidism by the example of the Hashimoto's thyroiditis. Mutual immunological aspects of those disorders are an

auspicious places for the targeted therapies. They are based mostly on returning balance between the proinflammatory lymphocytes T such as Th17 and the regulatory classes such as Treg by inhibiting an interleukin 6 (IL-6) or the transcriptive factor Foxp3. We also considered the importance of genetics, social and environmental factors to holistically show the complexity of the development of autoimmune thyroiditis.

*Keywords:* thyroid gland, hyperthyroidism, hypothyroidism, Hashimoto's disease, Graves' disease

## ANATOMIA I FIZJOLOGIA TARCZYCY

### ANATOMIA

Tarczyca jest wysoce unaczynionym nieparzystym gruczołem zlokalizowanym w przednio-dolnej części szyi i rozciąga się od kręgu C5 do T1. Od strony powierzchownej jest pokryta mięśniami szerokim szyi, mięśniami mostkowo-gnykowym oraz mostkowo-tarczowym. Tarczyca kształtem przypomina literę H i składa się z dwóch płatów, prawego i lewego oraz części środkowej – wężyny, która łączy oba płaty. Waga gruczołu tarczowego wynosi od 15-20g i jest wyższa u mężczyzn, natomiast wymiary każdego z płatów wynoszą 4cm x 2cm x 2-3cm, a wężyny 2cm x 2cm x 2-6mm [2].

U ok. 50% populacji występuje płat piramidowy wyrastający z jednego z płatów tarczycy lub wężyny, kieruje się on pionowo do chrząstki tarczowatej, zazwyczaj w stronę lewą. Tarczyca pokryta jest warstwami powięzi szyjnej (głównie blaszki przedtchawiczej), a jej część przednia pokryta jest mięśniami podgnykowymi, natomiast ze strony bocznej przylega do mięśnia mostkowo-obojęczykowo-sutkowego [12].

Ponadto gruczoł tarczowy pokrywa dwuwarstwowa włóknista torebka. Wewnętrzna warstwa torebki wnika w głąb gruczołu, tworząc przegrody, które dzielą tarczycę na płaty i płaciki zawierające pęcherzyki z trójiodotyroniną i tyroksyną. Od strony tylnej blaszka środkowa powięzi głębokiej szyi tworzy więzadło Berry'ego, które łączy oba płaty tarczycy z dwoma pierwszymi pierścieniami tchawiczymi oraz chrząstką pierścieniową [12]. Warto wspomnieć, że w obrębie tylnej części płatów tarczycy znajdują się 4 gruczoły przytarczyczne (po 2 na każdym płacie), które leżą pomiędzy dwiema warstwami torebki pokrywającej tarczycę [60].

Gruczoł tarczowy jest zaopatrywany w krew przez 2 parzyste naczynia, tętnicę tarczową górną, która jest odgałęzieniem tętnicy szyjnej zewnętrznej i biegnie do jednego z płatów tarczycy, gdzie oddaje 3 końcowe gałęzie, tylną, przednią, boczną, które bezpośrednio unaczyniają gruczoł. Drugim naczyniem jest tętnica tarczowa dolna, która jest gałęzią pnia tarczowo-szyjnego. Tętnica ta oddaje swoje gałęzie gruczołowe na tylnej części płata tarczycy, gdzie tworzą one liczne zespolenia z gałęziami gruczołowymi tętnicy tarczowej górnej. Zdolność tarczycy do tworzenia silnych zespołów zewnątrzgruczołowych z okolicznymi narządami

(krtień, tchawica, przełyk), powoduje, że podwiązanie 4 tętnic tarczowych np. podczas operacji przy chorobie Gravesa-Basedowa nie powoduje obumarcia gruczołu.

Tarczyca jest bogato unerwiona przez włókna współczulne i przywspółczulne, które odchodzą z części szyjnej pnia współczulnego, a także przez odgałęzienia nerwu błędnego (X), nerw krtaniowy górny i nerw krtaniowy wsteczny [4].

## FIZJOLOGIA

Do prawidłowej syntezy hormonów tarczycy niezbędny jest jod, który dostarczany jest do organizmu wraz z pożywieniem w formie organicznej. W procesie trawienia jod ulega redukcji do formy jodku (I<sup>-</sup>), i w takiej formie jest substratem do syntezy hormonów tarczycy. Zwiększone zapotrzebowanie organizmu na jod występuje w trakcie ciąży oraz podczas karmienia piersią [43]. Transport anionu jodkowego z naczyń krwionośnych do wnętrza komórek pęcherzykowych tarczycy jest transportem aktywnym i wymaga NIS (symportera sodowo-jodowego) [14]. W komórkach pęcherzykowych tarczycy aniony jodkowe ulegają utlenieniu do jodu dzięki peroksydazie tarczycowej (TPO). Następnie jod łączy się kowalencyjnie z tyreoglobuliną tworząc prekursorzy hormonów tarczycy:

- 1) monojodotyrozynę (MIT),
- 2) diiodotyrozynę (DIT),

w zależności od liczby atomów jodu w tych cząsteczkach [19].

W wyniku połączenia MIT (donora) oraz sąsiedniego DIT (akceptora) w komórkach pęcherzykowych tarczycy powstaje triiodotyronina (T<sub>3</sub>), natomiast gdy połączeniu ulegną 2 sąsiadujące cząsteczki DIT, powstaje tyroksyna. Tyroksyna stanowi ok. 80-90% wydzielanych hormonów, resztę stanowi T<sub>3</sub> [36]. W wyniku działania enzymu dejodynazy (D1, D2, D3) T<sub>4</sub> może ulegać przemianom do T<sub>3</sub> oraz rT<sub>3</sub> (0.9% wszystkich hormonów tarczycy) [3].

Na syntezę i metabolizm hormonów tarczycy mają wpływ 3 główne czynniki:

- 1) stymulacja przez TSH,
- 2) dostępność jodu w organizmie,
- 3) aktywność dejodynazy.

TSH stymuluje wzrost syntezy hormonów tarczycy na wielu etapach. Odpowiada za wzrost aktywności NIS, syntezę tyreoglobuliny oraz bezpośrednio wydzielanie hormonów do krwioobiegu. Sekrecja TSH przez przedni płat przysadki mózgowej jest stymulowana poprzez TRH, wydzielany przez podwzgórze. By uniknąć hiperstymulacji wydzielanie TRH i TSH regulowane jest na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego przez T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> [25]. Niedobór jodu prowadzi do obniżenia syntezy T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> i wzrostu sekrecji TSH. Natomiast nadmiar tego pierwiastka hamuje jodowanie tyreoglobuliny, co również prowadzi do zmniejszonej syntezy hormonów tarczycy – efekt Wolffa i Chaikoffa [59]. Gruczoł tarczowy syntetyzuje również kalcytoninę (w komórkach C), hormon regulujący gospodarkę wapniową we krwi [23].

## NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Jest to jednostka chorobowa w której tarczyca wydziela niedostateczną ilość hormonów.

Częstość występowania związana jest z:

- płcią – częściej dotyka kobiety,
- rasą – częściej choruje rasa biała,
- chorobami autoimmunologicznymi,
- zespołem Downa oraz Turnera [5].

### PRZYCZYNY

Przyczyny niedoczynności tarczycy dzielimy na pierwotne i wtórne. Do wtórnych zaliczamy problemy z wydzielaniem TSH przez przysadkę (guzy, zapalenia, martwicę itp.) lub TRH przez podwzgórze.

Przyczyny pierwotne związane są z dysfunkcją samej tarczycy. Można je podzielić na wrodzone oraz nabyte. Przyczyny wrodzone są to między innymi mutacje w genach *PAX8* i *TTF-2 NKX2.1, NKX2.5*, które powodują niedostateczny wzrost tarczycy oraz mutacje w genach *DUOX2, DUOX2A, DEHAL1, SECISBP2*, które są odpowiedzialne za zaburzenia w syntezie hormonów tarczycy [46].

Natomiast przyczyny nabyte to:

- niedostateczna ilość jodu w diecie powoduje, że tarczyca nie wytwarza wystarczającej ilości hormonów, gdyż jod jest niezbędny do syntezy tych hormonów,
- nadmiar jodu w diecie (efekt Wolffa-Chaikoffa) powoduje zmniejszenie ilości wytwarzanych hormonów [38],
- uszkodzenie tarczycy (radioterapia okolic szyi, częściowe usunięcie chirurgiczne).

W badaniach przeprowadzonych w 2018 roku 42% pacjentów wykształciło niedoczynność tarczycy jako powikłanie po radioterapii [11],

- zapalenia tarczycy. Dzielimy je ze względu na etiologię na ostre infekcyjne, ostre nieinfekcyjne, podostre oraz autoimmunologiczne (np. choroba Hashimoto)
- spożywanie niektórych leków [46].

### DIAGNOSTYKA NIEDOCZYNNOŚCI

Niedoczynność tarczycy diagnozujemy poprzez oznaczenie stężenia TSH (norma: 0.47 -4.64 mU/L), stężenie wolnej tyroksyny (f) oraz wolnej trójjodotyroniny (fT3). W niedoczynności wtórnej poziom TSH może być obniżony, normalny lub lekko podwyższony podczas gdy stężenie fT3 i fT<sub>4</sub> jest obniżone. Natomiast w niedoczynności pierwotnej poziom TSH jest podwyższony, a poziom fT<sub>3</sub> i fT<sub>4</sub> obniżony. W postaci subklinicznej poziom TSH jest podwyższony oraz o normalnym poziomie fT<sub>3</sub> i fT<sub>4</sub>. Trzeba pamiętać że poziom TSH, zależny jest od pory roku (w okresie zimowym i wiosennym obserwujemy się wzrost w porównaniu do reszty pór roku) oraz od pory dnia (wieczorem wyższy) [5].

Jednak same oznaczenie powyższych hormonów nie rozwiązuje ostatecznie problemu przyczyny niedoczynności. W dalszej diagnostyce stosuje się:

- badanie USG,
- oznaczanie przeciwciał przeciwarczycowych,
- dokładny wywiad (wykluczenie niedoboru jodu w diecie, przewlekłe choroby wpływające na poziom hormonów),
- biopsja tarczycy,
- scyntygrafia tarczycy [16]

## NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Jest to jednostka chorobowa, w której tarczyca wydziela nadmierną ilość hormonów ( $T_3$  i  $T_4$ ). Występuje znacznie rzadziej niż niedoczynność tarczycy [55].

### PRZYCZYNY

Tak samo jak w przypadku niedoczynności, przyczyny nadczynności dzielimy na pierwotne oraz wtórne. Pierwotne przyczyny nadczynności polegają na dysfunkcji samego gruczołu tarczowego:

- gruczolak tarczycy- nazywany jest gorącym, ponieważ wychwytuje większą ilość jodu do produkcji nadmiernej ilości hormonów tarczycy. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem i niedoborem jodu w diecie [49].

- choroba Gravesa-Basedowa,

- zapalenie tarczycy – skutkuje uwolnieniem wcześniej już wytworzonego hormonu do krwioobiegu. W dalszym przebiegu choroby związanej z zapaleniem tarczycy może wywołać niedobór hormonów tarczycy z powodu uszkodzenia miększego gruczołu [8],

- genetyczne – występują mutacje w genie kodującym receptor TSH, co powoduje sporadyczną lub rodzinną nieautoimmunologiczną nadczynność tarczycy [20],

- osoby przyjmujące hormonoterapię tarczycy – nawet 20% populacji przyjmujących hormony występuje postać subkliniczna [10],

- w początkowej fazie ciąży podwyższony poziom dejodynazy jodotyroninowej, która rozkłada hormony  $T_3$  i  $T_4$  do form nieaktywnych, powoduje zwiększoną aktywność tarczycy. Z powodu podwyższonego poziomu estrogenów zwiększa się stężenie białka transportującego hormony tarczycy. Ponadto w czasie ciąży rośnie stężenie gonadotropiny kosmówkowej, która to ma podobną strukturę do TSH, przez co stymuluje tarczycę do nadmiernej syntezy hormonów. Ostatnim czynnikiem powodującym zwiększenie stężenia  $T_3$  i  $T_4$  jest dyfuzja tych hormonów przez łożysko, co zwiększa zapotrzebowanie organizmu kobiety na te substancje. Stężenie hormonów  $T_3$  i  $T_4$  na początku ciąży jest podwyższone, natomiast TSH obniżone [8].

Przyczyny wtórne wiążą się z nadmiernym wydzielaniem TSH przez przysadkę. Najczęstszą przyczyną tego jest obojętnochłonny gruczolak przysadki [55].

## **DIAGNOSTYKA NADCZYNNOSCI**

Podstawą w diagnozie nadczynności tarczycy jest oznaczenie stężenia TSH oraz  $T_3$  i  $T_4$  we krwi. W nadczynności pierwotnej rozróżniamy postać jawną oraz subkliniczną. W nadczynności subklinicznej poziom TSH jest obniżony lub nieoznaczalny, natomiast poziom hormonów tarczycy jest prawidłowy. W postaci jawnej stężenie TSH jest obniżone, natomiast  $T_3$  i  $T_4$  jest podwyższone. W nadczynności wtórnej poziom TSH jak i hormonów tarczycy jest podwyższony. Dalsza diagnostyka polega na przeprowadzeniu badań:

- oznaczanie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO) oraz przeciwko receptorowi TSH, jednak mają one mniejsze znaczenie niż przy diagnostyce niedoczynności tarczycy,
- badanie wychwytu radioaktywnego jodu (I-) przez tarczycę, jest to badanie różnicujące przyczyny pierwotnej nadczynności,
- w nadczynności może występować również: anemia, limfocytoza, granulocytoza oraz podwyższone stężenia ASPAT, ALAT, ALP [47, 33].

## **ZABURZENIA STRUKTURY TARCZYCY**

Tarczycza jest jednym z narządów organizmu człowieka, który jest bardzo podatny na powstawanie nieprawidłowości w jego budowie. Duży procent przypadłości przebiega bezobjawowo, dlatego ciężko jest ustalić dokładną statystykę tego zjawiska. Występuje wiele różnych czynników i przyczyn wywołujących zaburzenia w strukturze tarczycy.

Przykłady nieprawidłowości:

### **ZABURZENIA WRODZONE**

Są one spowodowane nieprawidłową embriogenezą gruczołu tarczowego (dysgeneza tarczycy). Mogą się przejawiać w różny sposób, najczęściej jako:

- ageneza tarczycy, czyli całkowite niewykształcenie się narządu,
- hemiageneza – częściowy brak,
- hipoplazja, gdy gruczoł posiada zmniejszoną objętość,
- ektopia, która oznacza nieprawidłową lokalizację gruczołu.

Takie wady są główną przyczyną prowadzącą do wrodzonej niedoczynności tarczycy [21].

### **WOLE**

Wole nietoksyczne, inaczej zwane również obojętnym, to powiększenie tarczycy niewpływające na jej funkcjonowanie. Może mieć ono charakter mięszo- wy (wole mięszo- we), czyli bez żadnych zgrubień. Gdy w badaniu palpacyjnym wyczuwalne są guzki, wtedy zmiana ta jest nazywana wolem guzkowym. Inna klasyfikacja bierze pod uwagę częstotliwość występowania wola i różnicuje go na przypadki sporadyczne (częstość poniżej 5%) i endemiczne (>5%) [39].

Na świecie głównym czynnikiem wywołującym powstawanie wola jest niedobór jodu. Jest to bardzo ważny mikroelement wchodzący w skład hormonów tarczycy- jego brak prowadzi do nadprodukcji TSH, co stymuluje komórki pęcherzykowe do wzrostu. W krajach rozwiniętych problem zniknął, ze względu na wprowadzenie do obiegu soli jodowanej. Inne częste czynniki ryzyka rozwoju wola nietoksycznego to m.in. okresowo zwiększone zapotrzebowanie na jod, np. w czasie ciąży, czy też palenie papierosów (dym zawiera toksyczne dla gruczołu tarczycy). Z nieleczonego wola obojętnego może powstawać wole guzkowe nadczynne, znane jako choroba Palmera. Ma ono autonomiczną zdolność syntezy  $T_3$  i  $T_4$  [31].

W przypadkach nadczynności i niedoczynności tarczycy stymulowane jest powstawanie wola toksycznego, które ma istotny wpływ na funkcjonowanie tarczycy. W krajach rozwiniętych główną tego przyczyną są choroby o podłożu autoimmunologicznym, np. choroba Gravesa-Basedowa i zapalenie tarczycy typu Hashimoto [39].

W wielu przypadkach wole prezentuje się bez objawów związanych z uciskiem na inne narządy, ale zdarza się, że u niektórych ludzi występują problemy z przełykaniem i oddychaniem. Ponadto może pojawiać się charakterystyczna chrypka spowodowana podrażnieniem strun głosowych, kaszel oraz uczucie “zatykania” w gardle [24].

### **GUZKI TARCZYCY**

Guzki tarczycy niezwykle częsta patologia, która w większości pojawia się u płci żeńskiej. Guzki są niewielkie i często dopiero przy zastosowaniu badania ultrasonograficznego lekarze są w stanie je wykryć. Warto zaznaczyć, że w zdecydowanej większości, bo aż w 95% guzki te nie są zmianami złośliwymi. Decydującym badaniem odróżniającym zmiany łagodne od złośliwych jest biopsja cienkoigłowa [15].

### **DIAGNOSTYKA**

Fizjologicznie tarczyca nie jest widoczna oraz przeważnie nie da się jej wyczuć palpacyjnie. Podstawą diagnostyczną, więc nie będzie badanie przedmiotowe, a badanie obrazowe, np. USG, KT, scyntygrafia. Ponadto badanie serologiczne w kierunku chorób tarczycy ( $fT_4$ ,  $fT_3$ , TSH) pomoże w podaniu przyczyny zaburzenia struktury lub na podstawie jego wyników będzie można zdecydować o dalszym postępowaniu diagnostycznym.

## **PODSTAWY DZIAŁANIA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO**

Układ immunologiczny jest systemem trudnym do precyzyjnego zlokalizowania w ludzkim ciele. Wynika to z faktu iż, w dużej mierze jest zintegrowany z tkankami innych układów. Co ciekawe udowodniono, że masa wszystkich komórek tego układu jest równa masie mózgu. Układ odpornościowy zbudowany



jest z tkanki limfatycznej (przede wszystkim grasica i szpik kostny) oraz komórek biorących udział w odpowiedzi obronnej organizmu. Leukocyty to komórki odgrywające kluczową rolę w odpowiedzi odpornościowej organizmu. Dzieli się na bazoofile, eozynofile, neutrofile, monocyty, limfocyty oraz komórki dendrytyczne [52].

System immunologiczny odpowiada za rozpoznawanie oraz pozbywanie się komórek z nieprawidłowościami rozwojowymi oraz wzrostowymi. Ma ona miejsce w przypadkach nowotworzenia, podczas których dochodzi do niekontrolowanej proliferacji komórek, zaburzającej prawidłowe funkcjonowanie zdrowych tkanek. Do funkcji tego układu należy również eliminowanie obumarłych oraz uszkodzonych komórek, a także obrona przed czynnikami patogennymi, do których należą między innymi bakterie i wirusy. Nieprawidłowości działania układu immunologicznego mogą wynikać z błędnego rozpoznawania własnych i obcych komórek. W wyniku tego dochodzi do zwalczania komórek należących do gospodarza i procesów autoimmunizacyjnych. Jest to przyczyną występowania chorób autoimmunologicznych takich jak cukrzyca typu 1, czy choroba Gravesa-Base-dowa. Nadmierna odpowiedź immunologiczna leży u podłożu powstawania alergii. Jest to stan, w którym tkanki stają się nadwrażliwe na działanie konkretnego czynnika. Jednak brak reakcji ze strony układu odpornościowego na obce antygeny spowodowany jest chorobami immunosupresyjnymi takimi jak AIDS [52].

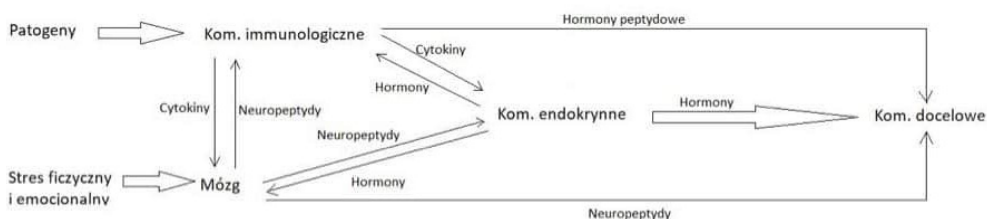
W ludzkim organizmie odpowiedź immunologiczną dzielimy na wrodzoną i nabytą. Infekcje spowodowane przez drobnoustroje są wykrywane przez nieswoisty układ odpornościowy, co powoduje jego natychmiastową reakcję, a także wygenerowanie długotrwałej odpowiedzi adaptacyjnej. Odporność wrodzoną stanowią naturalne bariery, które są pierwszą linią obrony organizmu. Zaliczamy do nich skórę, urzęsiony nabłonek dróg oddechowych, a także warstwy śluzowe pokrywające drogi moczowo-płciowe i przewód pokarmowy. Ich główną funkcją jest stworzenie fizycznej zapory, zapobiegającej wniknięciu bakterii do organizmu. W mechanizmie wrodzonej odporności, po rozpoznaniu obcych antygenów, immunocyty niszczą i atakują patogeny, które zdołały przejść przez bariery obronne. Odpowiedź nabyta jest specyficzna antygenowo, co oznacza, że reaguje na obecność konkretnych antygenów i cząsteczek. Uczestniczą w niej głównie limfocyty T i B oraz komórki NK. Komórki plazmatyczne powstają z limfocytów B i mają zdolność do wytwarzania przeciwciał. Pobudzone limfocyty T atakują i likwidują zakażone komórki (limfocyty cytotoksyczne) oraz mogą pełnić funkcje regulatorowe (limfocyty pomocnicze). Komórki NK biorą udział w fazie początkowej odpowiedzi nieswoistej, a także niszczą komórki zakażone przez wirusy lub objęte procesem nowotworowym [52].

Podzbiorem limfocytów T są limfocyty Treg, będące komórkami supresyjnymi istotnymi w procesach autoimmunizacji oraz procesach zapalnych. Mają zdolność do ekspresji czynnika transkrypcyjnego Foxp3 [26]. Limfocyty Treg



stanowią 10% komórek CD4+, co determinuje ich dużą rolę w utrzymaniu homeostazy, a także odporności organizmu [50]. Mają zasadnicze znaczenie w chorobach o podłożu autoimmunologicznym, gdyż odpowiadają za utrzymanie tolerancji immunologicznej na własne antygeny. Przy chorobach autoimmunologicznych i zapalnych napływ limfocytów Treg powoduje stłumienie zapalenia, co skutkuje zahamowaniem postępu choroby. Dzieje się tak, ponieważ Treg wykazują efekt supresorowy wobec podziałów limfocytów efektorowych, co skutkuje zahamowaniem produkcji cytokin prozapalnych [40]. Niedobór komórek Treg występuje na przykład u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, czy też z toczeniem rumieniowatym układowym [37].

Jest coraz więcej dowodów na istnienie związku pomiędzy układem immunologicznym, nerwowym oraz endokrynnym (Ryc. 1). Jednym z nich jest obecność wspólnych cząsteczek sygnałowych, a także ich receptorów. Obrazują to funkcje limfocytów, które są zdolne do wydzielania tyreotropiny, ACTH, hormonu wzrostu i kortykoliberyny. Również hormony produkowane w ludzkim organizmie mogą mieć wpływ na funkcjonowanie komórek układu immunologicznego. W wyniku stresu dochodzi do wzrostu stężenia kortyzolu, co wpływa na zmniejszenie powstawania przeciwciał, proliferacji limfocytów oraz aktywności komórek NK. Interakcja pomiędzy układami nerwowym, endokrynnym i odpornościowym jest dwukierunkowa. Do komunikacji tych układów dochodzi za pośrednictwem cytokin, neuropeptydów oraz hormonów. Mają na nie wpływ stres fizyczny, a także emocjonalny, przekazywane przez mózgowie oraz patogeny wykrywane przez komórki immunologiczne. Układ nerwowy kontroluje gruczoły endokrynne poprzez wydzielanie hormonów tropowych. Są one również kontrolowane przez układ odpornościowy, który również ma zdolność do sekrecji tych hormonów. Mózg i komórki immunologiczne współpracują poprzez wydzielanie cytokin przez leukocyty oraz produkcję neuropeptydów przez ośrodkowy układ nerwowy [52].



**RYCINA 1.** Ten model pokazuje interakcje chemiczne zachodzące między układami: nerwowym, hormonalnym i immunologicznym (zmodyfikowano wg. Silverthorn DU, Fizjologia zintegrowane podejście 2018 [52])

**FIGURE 1.** This model shows chemical interactions that occur between nervous, endocrine and immune systems [52]

## ZABURZENIA FUNKCJI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Układ odpornościowy składa się z wielu struktur i ma za zadanie chronić nas przed czynnikami szkodliwymi oraz chorobami. Ważną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego odgrywa integralność procesu obronnego oraz umiejętność odróżnienia komórek obcych, bądź chorych od komórek zdrowych. Zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego mogą prowadzić do zwiększenia wpływu czynników szkodliwych na nasz organizm jak i powstawania różnych chorób w tym chorób o podłożu autoimmunologicznym, czy rozwoju nowotworów [30]. Zaburzenia funkcji układu odpornościowego mogą mieć różną postać, taką jak: niedobory odporności, autoimmunizacje oraz nadwrażliwość na dany czynnik. Powszechnie uważano, iż zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego są wynikiem jednego lub większej ilości defektów, które prowadzą do zwiększonej podatności na zakażenia. Jak już wiadomo, spektrum zaburzeń układu odpornościowego ciągle wzrasta i wciąż poznawane są nowe mechanizmy odpowiedzialne za nieprawidłowości w jego funkcjonowaniu [45].

### WRODZONE ZABURZENIA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Wrodzone zaburzenia układu odpornościowego stanowią bardzo zróżnicowaną grupę zaburzeń. Poznanych zostało ponad 250 wad genetycznych odpowiedzialnych za te schorzenia, a cały czas nowe są poznawane. Możemy je podzielić na pięć klas ze względu na upośledzenie: odpowiedzi komórkowej, humoralnej bądź mieszane upośledzenie obu tych funkcji oraz upośledzenie funkcji fagocytów bądź układu dopełniacza [41]. Selektywny niedobór immunoglobulin IgA jest jedną z najczęstszych form wrodzonego zaburzenia odporności, jest hipogammaglobulinemią w której obserwuje się u pacjentów powyżej 4 roku życia obniżony poziom IgA, podczas gdy poziom IgM i IgG jest w normie. Związana jest z nieprawidłowościami w dojrzewaniu limfocytów B do produkcji IgA [62]. Częstość występowania wrodzonych zaburzeń odporności jest różna w zależności od typu zaburzenia. Selektywny niedobór IgA występuje u 1:223 osoby do 1:1000, podczas gdy ciężkie połączone niedobory odporności są rzadsze i występują u 1:58 000 [45].

### NABYTE ZABURZENIA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Nabyte zaburzenia układu odpornościowego występują znacznie częściej niż wrodzone zaburzenia odporności, w głównej mierze wpływają na nie infekcje wirusowe oraz bakteryjne, jednak podłożem do powstawania tego rodzaju zaburzeń mogą być również leki immunosupresyjne, czy niedobory w odżywianiu [57]. Na szczególną uwagę zasługują stany wynikające z niedożywienia, gdyż są one najczęstszą przyczyną nabytych zaburzeń odporności. Należy zwrócić również

uwagę na zakażenie wirusem HIV, który często prowadzi do zaawansowanego stadium choroby AIDS (zespół nabytego upośledzenia odporności, ang. *acquired immune deficiency syndrome*), w której człowiek jest bardziej podatny na wszelkiego typu zakażenia [7].

## NADWRAŻLIWOŚĆ

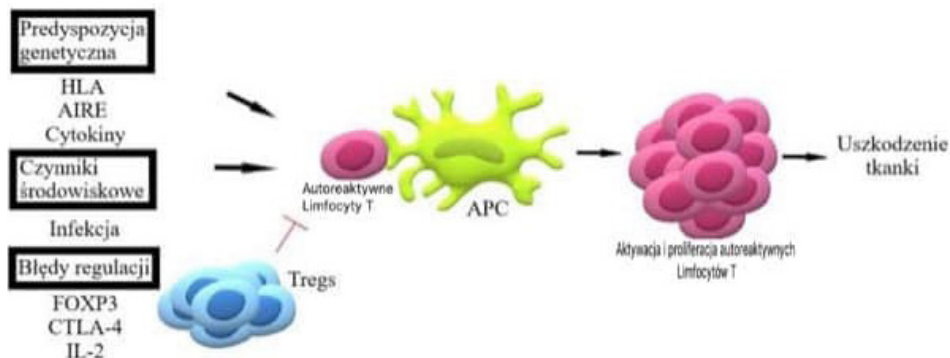
Nadwrażliwość immunologiczna to stan, w którym układ odpornościowy reaguje na obce antygeny przy powtórny kontakt z nimi, często reakcje te są bardzo silne. Odpowiedź ma charakter zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej. W 1963 roku Gell i Coombs sklasyfikowali reakcje nadwrażliwości w czterech kategoriach [58]:

– Typ 1 (anafilaktyczna): Jest to najczęstszy typ reakcji nadwrażliwości, jej podłożem jest ponowne zetknięcie z antygenem określanym jako alergen. Podczas tych reakcji wydzielane są immunoglobuliny IgE, które wiążą się z receptorami obecnymi na komórkach tucznych oraz bazofilach tak następuje „uczulenie” tych komórek, a po ponownym zetknięciu z tym samym antygenem zachodzi degranulacja komórek tucznych i bazofili podczas której wydzielane są mediatory takie jak min. histamina, leukotrieny i prostaglandyny. Najczęściej reakcje te występują po zetknięciu z alergenami pochodzenia odzwierzęcego, żywnością czy kurzem [57].

– Typ 2 (cytotoksyczny): Ten typ reakcji nadwrażliwości występuje stosunkowo rzadko i spowodowany jest przez immunoglobuliny klasy IgG i IgM, które wiążą się własnymi komórkami pacjenta co następnie aktywuje układ dopełniacza i dochodzi do śmierci komórek [29]. Przykładem tego typu nadwrażliwości jest choroba hemolityczna noworodków czy zespół Goodpastera [57].

– Typ 3 (kompleksów immunologicznych): Podobnie jak w typie 2 udział biorą immunoglobuliny klasy IgM i IgG które tworzą kompleksy antygen-przeciwciała z rozpuszczalnymi białkami. Kompleksy te odkładają się w tkankach i aktywują mastocyty i fagocyty oraz inicjują kaskadę dopełniacza, co w rezultacie powoduje uszkodzenie tkanki [42]. Przykładem tego typu reakcji jest np. choroba posurowicza [51].

– Typ 4 (komórkowy): Reakcje te są niezależne od przeciwciał. Podstawą powstawania tego typu nadwrażliwości jest nadmierna stymulacja Limfocytów T oraz monocytów/makrofagów. Komórki te uwalniają cytokiny co prowadzi do śmierci komórek i uszkodzenia tkanki [57]. Przykładami występowania tego typu nadwrażliwości są choroby takie jak np. sarkoidoza, czy kontaktowe zapalenie skóry [1].



**RYCINA 2.** Mechanizmy autoimmunizacji (zmodyfikowane wg. Rosenblum M et al. Mechanism of human autoimmunity [48]). HLA (ang. *Human Leukocyte Antigen*) – element głównego kompleksu zgodności tkankowej, AIRE – regulator autoimmunologiczny, Tregs – limfocyty regulatorowe, APC – komórka prezentująca antygen

**FIGURE 2.** Mechanism of autoimmunity [48]

## AUTOIMMUNIZACJA

Choroby autoimmunologiczne dotyczą 3-5% ogólnej populacji, mogą występować w każdym wieku, ale wiele chorób ma swój specyficzny wiek w którym pojawiają się objawy. Obserwuje się zwiększoną częstość występowania chorób o podłożu autoimmunologicznym u kobiet. Stosunek liczby zachorowań kobiet do liczby zachorowań mężczyzn wynosi 10:1 do 1:1, wyjątkiem jest choroba Crohna, która częściej dotyka mężczyzn (tutaj wskaźnik wynosi 1:1,2) [56]. Choroby te wywoływane są przez wiele rodzajów mechanizmów min. przez produkcję przeciwciał przeciwko receptorom obecnym na komórkach, przyczyny nie są dokładnie poznane ale wierzy się, że są powodowane przez środowisko i zmiany genetyczne. Mówi się, iż polimorfizmy genetyczne prowadzą do upośledzenia regulacji dojrzewania limfocytów, które nie poprawnie reagują na własne komórki, białka itp., zaś czynniki środowiskowe przyczyniają się do ich aktywacji i proliferacji [48].

## ZAPALENIE TARCZYCY HASHIMOTO

Zapalenie tarczycy typu Hashimoto to przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie gruczołu tarczowego. W chorobie tej następuje atrofia, czyli zanik gruczołu spowodowany nadmierną aktywnością limfocytów. W odpowiedzi na przeciwcia-

ła przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) czyli glikoproteinie uczestniczącej w powstawaniu trójiodotyroniny ( $T_3$ ) i tyrozyny ( $T_4$ ) oraz przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) enzymowi, który jest niezbędny w prawidłowej gospodarce jodem. W rezultacie powstają nacieki limfocytarne, stąd kolejna nazwa tego schorzenia, czyli wole limfoidalne.

### ETIOLOGIA

Choroba ta występuje ponad 7 razy częściej u kobiet [16], a ryzyko zachorowania zwiększa się wraz z wiekiem. Jej uwarunkowanie nie jest do końca poznane, lecz uważa się, że na jej rozwój wpływa zarówno podłoże genetyczne, takie jak polimorfizmy genu CTLA-4 [34], który odgrywa rolę w hamowaniu aktywności limfocytów T oraz podłoże środowiskowe, do których należy min. silny stres, nikotyna, nadmierna ilość jodu i niedobór selenu, czyli pierwiastka znajdującego się w centrum aktywnym enzymów odpowiedzialnych za ochronę komórek tarczycy przed wolnymi rodnikami powstającymi w czasie syntezy hormonów [22]. Istotne jest również znaczenie mikrobioty układu pokarmowego, gdyż pełni ona funkcję regulacyjną pomiędzy podtypami limfocytów prozapalnych, i regulatorowych [32].

### OBJAWY

Zapalenie tarczycy typu Hashimoto może przebiegać bezobjawowo, co znacznie utrudnia diagnostykę, najczęściej jednak choroba ta przechodzi od eutyreozy- czyli od stanu prawidłowej funkcji hormonalnej gruczołu, przez fazę subkliniczną, w której jej funkcje nie są spełniane prawidłowo, lecz nie obserwowane są jeszcze kliniczne objawy, do stadium ostatecznego, czyli do pełnej niedoczynności gruczołu. Na tym etapie pacjent najczęściej odczuwa chroniczne zmęczenie, przyrost masy ciała, pogorszenie stanu skóry, paznokci i włosów oraz problemy z koncentracją, pamięcią, a nawet depresję [16].

### DODATKOWE BADANIA

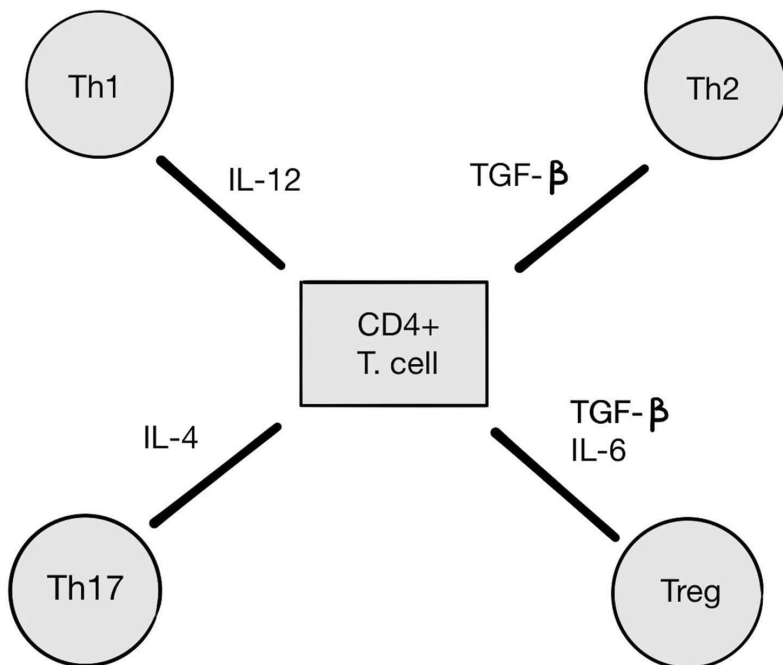
Rutynowo wykonywane są pomiary stężenia tyreotropiny (TSH) we krwi, gdzie podwyższone miano wraz z podwyższonym stężeniem  $T_4$  są cechami niedoczynności tarczycy, natomiast brak podwyższenia  $T_4$  może sugerować subkliniczną niedoczynność tego gruczołu. Większość chorych ma również podwyższone miano przeciwciał przeciw tarczycowym (u 90% podwyższenie anty-TPO, a u 80% podwyższenie anty-TG), jednakże u części może występować podwyższenie stężenia tylko jednego z nich. Dodatkowo zaleca się przeprowadzenie badania USG, w którym wynikiem charakterystyczny dla choroby Hashimoto jest zmniejszenie echogenności miększu, którego przyczyną jest niszczenie tyreocytów z naciekami limfocytarnymi wraz z oznakami zwłóknienia. Jednakże, choroba może występować z wolem, zanikiem gruczołu lub z zachowaniem jego pra-

widłowej wielkości. Pomimo tak zróżnicowanego obrazu klinicznego schorzenia, do stwierdzenia jego istnienia wystarczy obecności przeciwciał przeciwarczycowych z obrazem klinicznym lub subklinicznym choroby [16].

### PRZYCZYNY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Główną poznaną przyczyną jest nadmierna aktywność limfocytów T CD4+, które mają zdolność do różnicowania się w różne klasy limfocytów (Ryc. 3). W patomechanizmie istotną rolę pełnią limfocyty Th2 stymulujące limfocyty B i komórki plazmatyczne przeciwko antygenom występującym na powierzchni tarczycy, prowadząc do jej zapalenia. Ponadto, limfocyty Th1 oraz Th2 poprzez produkcję interferonu gamma oraz interleukiny 4 pobudzają również makrofagi do bezpośredniego niszczenia komórek pęcherzykowych tarczycy.

Jako, że zapalenie tarczycy typu Hashimoto ma podłoże autoimmunologiczne jedną z kluczowych przyczyn rozwoju tego schorzenia jest dysproporcja pomiędzy limfocytami o charakterze prozapalnym np. Th17 oraz klasą limfocytów która bierze udział w inhibicji odpowiedzi autoimmunologicznej np. limfocyty Treg. Wykazano, iż u osób chorych istnieje niższe miano limfocytów Treg w stosunku



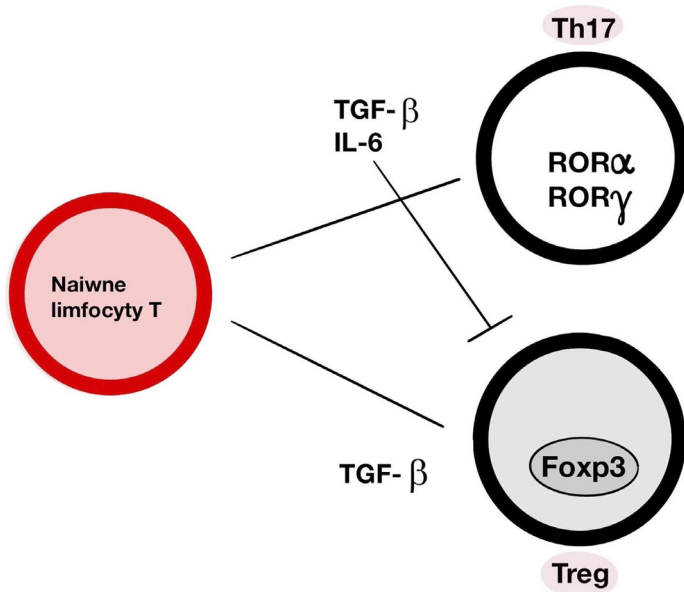
**RYCINA 3.** Różnicowanie limfocytów T CD4+ (zmodyfikowane wg. Pyzik A et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? [44])

**FIGURE 3.** Lymphocyte T CD4+ differentiation [44]

do Th17 w porównaniu ze zdrowymi osobami, co świadczy o braku odpowiedniej inhibicyjnej odpowiedzi ze strony organizmu w przebiegu choroby Hashimoto [61].

Przyczyn tego zjawiska może być wiele, jedną z nich jest mutacja w czynniku transkrypcyjnym Foxp3, która odpowiada za niedostateczną ilość limfocytów Treg lub ich brak. Skutki tej mutacji widoczne są w badaniach przeprowadzonych na myszach, gdzie wykazano, iż całkowita inhibicja Foxp3 doprowadza do śmiertelnej autoimmunologicznej patologii wynikającej z braku supresyjnego działania Treg na Th17 oraz Th1 i Th2 [27]. Dodatkowe zwiększenie aktywności limfocytów Th1 i Th2 wzmacnia produkcję cytokin oraz aktywność komórek NK i komórek dendrytycznych co dodatkowo nasila procesy autoagresji [44]. Kolejnym miejsce na szlaku różnicowania się limfocytów T, w którym może dojść do naruszenia proporcji Th17/Treg to nadprodukcja lub dysregulacja w wytwarzaniu IL-6 [28], która promuje różnicowanie naiwnych limfocytów CD4+ w klasę prozapalną Th17 (Ryc. 4), dodatkowo hamując powstawanie limfocytów regulatorowych.

Daje to jednak wiele potencjalnych miejsc na terapię celowane. Jednym z nich jest stymulacja czynnika transkrypcyjnego Foxp3 w celu zwiększenia populacji limfocytów regulatorowych, co wiąże się jednak z ryzykiem chorób nowotwo-



**RYCINA 4.** Różnicowanie się limfocytów naiwnych T CD4+ w zależności od obecności interleukiny-6 (IL-6) w limfocyty prozapalne Th17 z równoczesnym hamowaniem limfocytów regulatorowych Treg (zmodyfikowane wg. Kimura A et al. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. [28])

**FIGURE 4.** Differentiation of naive lymphocytes T CD4+ into proinflammatory Th17 with inhibition of lymphocytes Treg depending on the interleukin-6 (IL-6) Treg [28]



rowych, bowiem ta klasa limfocytów bierze również udział w osłabianiu odpowiedzi na komórki nowotworowe [54]. Kolejną potencjalną terapią jest inhibicja IL-6 przeciwciałem monoklonalnym [13], co skutkowałoby zmniejszoną ilością naiwnych limfocytów T różnicujących się w klasę Th17 [28]. Wykazano poprawę po zastosowaniu tej terapii w przypadku innych chorób autoimmunologicznych takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów.

Ponadto w komórkach na powierzchni tarczycy u osób z zapaleniem typu Hashimoto wykazano mutacje w genach kodujących białko proapoptyczne Fas oraz FasL [17], przez co ich ekspresja jest zwiększona. Prawdopodobną tego przyczyną jest nadmierna stymulacja tych komórek przez prozapalne cytokiny produkowane przez min. makrofagi i limfocyty Th1. Badania wskazują, że następuje równoczesna zmniejszona ekspresja inhibitorów apoptozy takich jak np. Bcl-2 [35]. Oznacza to, iż w tej jednostce chorobowej następuje niszczenie komórek tarczycy zarówno w mechanizmie zwiększonej aktywności oraz dysproporcji w klasach limfocytów oraz przez nasilony proces apoptotyczny i niedostateczną jego inhibicję, co ostatecznie prowadzi do niedoczynności tego gruczołu.

### LECZENIE

Leczenie przyczynowe Hashimoto nie jest jeszcze stosowane, a farmakologiczne leczenie zalecane jest u osób z kliniczną postacią choroby (tj. podwyższonym TSH i obniżonym  $T_4$ ), podawane są dawki lewotyroksyny w zależności od stanu czynnościowego gruczołu. Głębsze poznanie podłoża autoimmunologicznego daje jednak nadzieję na znalezienie terapii celowanej, na przykład przywracającej balans w ilości limfocytów Th17 i Treg czy też zmniejszenie ekspresji białek proapoptotycznych na powierzchni tyreocytów, jednakże są to dopiero obiecujące pomysły, nie metody leczenia.

## CHOROBA GRAVESA-BASEDOWA

### OPIS

Choroba Gravesa-Basedowa jest autoimmunologiczną chorobą tarczycy będącą najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy- hipertyreozy, czyli zwiększonej produkcji i wydzielania hormonów gruczołu tarczowego. U jej podstaw leży autoagresja układu odpornościowego, który produkuje przeciwciała TRAb przeciwko receptorowi TSH, prowadząc do jego pobudzenia i w konsekwencji wzmoczonej sekrecji tworzonych przez tarczycę hormonów [6].

### OBJAWY

Zwiększenie stężenia  $T_3$  i  $T_4$  w chorobie Gravesa-Basedowa prowadzi do wystąpienia szeregu niespecyficznych objawów, takich jak pojawienie się lęków, drażliwości, wrażliwości na ciepło, wzrostu potliwości, spadku masy ciała, zmę-

czenia, przyspieszenia akcji serca, drżenia rąk, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, czy zmian w cyklu menstruacyjnym kobiet. Do bardziej swoistych objawów tego schorzenia zaliczamy: obrzęk palców rąk (akropachia), obrzęk przedgoleniowy, wtreszcz oczu (oftalmopatia), oraz wole [18].

### BADANIA

Rozpoznanie choroby opiera się na badaniu klinicznym, stwierdzeniu charakterystycznych objawów, a także na przeprowadzeniu badań dodatkowych, w których obserwujemy wysokie stężenie trijodotyroniny i tyroksyny przy obniżonym stężeniu TSH. W przypadku niejasności należy poszerzyć badania o oznaczenie miana przeciwciał TRAb, scyntyografię tarczycy, USG z oceną przepływów i stosunek  $T_3/T_4$ . Warto zaznaczyć, że mimo iż choroba ta może dotknąć każdego, występuje ona najczęściej u kobiet nie przekraczających 40 roku życia [53].

### LECZENIE

Celem podjęcia leczenia nadczynności tarczycy jest osiągnięcie stanu eutyrozy, czyli prawidłowej funkcji hormonalnej tarczycy u pacjenta [6]. Pośród metod leczenia choroby Gravesa-Basedowa wymienia się trzy alternatywy: leczenie farmakologiczne tyreostatykami, leczenie promieniotwórczym izotopem jodu  $^{131}\text{I}$ , oraz operację tarczycy. Jako, że wszystkie z proponowanych opcji leczenia traktowane są równorzędnie, stosowana metoda zależy w głównej mierze od sytuacji klinicznej i od wyboru pacjenta [9].

W Europie w pierwszym rzucie stosowane jest głównie leczenie tyreostatykiem, gdyż pozostałe z metod uznawane są za agresywne. Istnieją jednak przypadki, w których mają one przewagę nad terapią farmakologiczną. Użycie izotopu  $^{131}\text{I}$  jest wskazane w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na stosowany tyreostatyk lub gdy pierwotna terapia okazuje się być nieskuteczna. Operacja tarczycy jest natomiast preferowana przy podejrzeniu raka gruczołu tarczowego lub przy obecności bardzo dużego wola [53].

Do farmakologicznego leczenia choroby Gravesa-Basedowa używa się tiamazolu lub w szczególnych przypadkach propylotiouracylu. Tiamazol powinno się stosować przez 12- 18 miesięcy. W trakcie trwania terapii należy kontrolować poziom TRAb. Prawidłowe wartości TSH i TRAb oznaczają, że kuracja tyreostatykami przebiega pomyślnie. Gdy po 18 miesiącach wartości TRAb nadal są podwyższone, możliwe jest przedłużenie leczenia do kolejnych 18 miesięcy. Należy jednak w tym przypadku rozważyć zmianę metody na bardziej agresywną. Po zakończeniu terapii, powinno się w dalszym ciągu obserwować pacjenta ze względu na możliwe powikłania. Do działań ubocznych tyreostatyków oprócz lekkiej reakcji alergicznej zaliczamy bardziej poważne stany, takie jak: agranulocytoza, uszkodzenie wątroby, czy zapalenie naczyń. Trzeba więc pouczyć pacjenta o prowadzeniu samoobserwacji i zgłaszaniu wszystkich niepokojących objawów [53].

Leczenie promieniotwórczym izotopem jodu uznawane jest za bardziej radykalną metodę niż terapia farmakologiczna.  $^{131}\text{I}$  niszczy komórki tarczycy trwale obniżając produkcję syntetyzowanych w niej hormonów. Jod podawany jest doustnie w kapsułce, zazwyczaj jednorazowo. Poprawa u osoby leczonej powinna nastąpić po około 6 miesiącach. Jeżeli nie odnotowujemy polepszenia się stanu pacjenta, wówczas konieczne jest podanie kolejnej dawki  $^{131}\text{I}$ . Informacją, o której należy pamiętać podczas stosowania tej metody jest możliwe wprowadzenie pacjenta w stan niedoczynności tarczycy, a także pojawienie się obrzęku wola, skutkującego pojawieniem się duszności. Terapia ta jest uważana za bezpieczną zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny. Zaleca się jednak unikania bardzo bliskiego kontaktu z dziećmi i spania w osobnym pokoju przez okres od 2 do 4 tygodni. Leczenie promieniotwórczym izotopem jodu jest stanowczo zabronione u kobiet w ciąży lub gdy kobieta planuje ciążę do 6 miesięcy po przyjęciu kapsułki zawierającej  $^{131}\text{I}$  [6].

Operacja usunięcia tarczycy jest metodą stosowaną najczęściej w przypadku niepowodzenia poprzednich dwóch. Polega ona na wykonaniu zabiegu tyreoidektomii- wycięciu części lub całej tarczycy. Zabieg ten przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym, a tarczyca usuwana jest przez niewielkie nacięcie w dolnej części szyi. Mimo, iż nie jest to operacja obciążona wysokim ryzykiem, możliwe są powikłania takie jak: krwawienie, zakażenie, czy pojawienie się chrypy. Przed zabiegiem pacjent musi być bezwzględnie doprowadzony do stanu normalizacji poziomu hormonów gruczołu tarczowego- w przeciwnym razie może dojść do bardzo niebezpiecznego chirurgicznego przełomu tarczycowego, prowadzącego nawet do śpiączki. Tyreoidektomia prawie w każdym przypadku skutkuje pojawieniem się niedoczynności tarczycy [9].

## LITERATURA

- [1] ACTOR JK. Introductory Immunology, 2019, wydanie II.
- [2] BENVENGA S, TUCCARI G, IENI A, VITA R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology 2018; 382-390.
- [3] BIFANCO AC ET AL. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews* 2002; **23**: 38-89.
- [4] BOCHENEK A, REICHER M. Anatomia Człowieka, 2012, wydanie IX, Tom II,III.
- [5] CENTANNI M, BENVENGA S, SACHMECHI I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 017; **40**(12): 1289-1301.
- [6] CHAŁUBIŃSKI M. Osiąganie eutyreozy u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa. *Puls Medycyny* 2007.
- [7] CHINEN J, SHEARER W. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **125**: 195-203.
- [8] COOPER D, LAURBERG P. Hyperthyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2013; 238-249.
- [9] DEGROOT LJ. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. *Endotext* 2016

- [10] DONANGELO I, YOUNG S. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *Am Fam Physician* 2017; **95(11)**: 710-716.
- [11] EL-SHEBINEY M ET AL. Radiotherapeutic factors affecting the incidence of developing hypothyroidism after radiotherapy for head and neck squamous cell cancer. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2018; **30**: 33-38.
- [12] FANCY T, GALLAGHER D, HORNIG JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* **43**: 221-227.
- [13] FASCHING P ET AL. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. *Molecules* 2017; 5.2.4
- [14] FERREIRA AC, LIMA LP, ARAÚJO RL ET AL. Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine. *The Journal of Endocrinology* 2005; **184**: 69-76.
- [15] GARDNER D ET AL. Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana, 2011, wydanie II, tom I, II.
- [16] GAWRYCHOWSKI J ET AL. Choroby tarczycy i przytarczyc, 2014, wydanie I.
- [17] GIORDANO C ET AL. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 960.
- [18] GIRGIS CH, CHAMPION B, WALL J. Current Concepts in Graves' Disease. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2011; 135-144.
- [19] GODLEWSKA M, ARCZEWSKA KD, RUDZINSKA M ET AL. Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS One* 2017; **12(6)**: 2-11.
- [20] GOZU HI ET AL. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol* 2010; **125(2 Suppl 2)**: 195-203.
- [21] GRANI G ET AL. Molecular defects in thyroid dysgenesis. *Clinical Genetics* 2019; 3-4.
- [22] GUASTAMACCHIA E ET AL. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015.
- [23] HALL J. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 2015, wydanie XIII.
- [24] HENNESSEY J ET AL. Goiter. *MD The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; volume **98**, issue 1.
- [25] HOERMANN R, MIDGLEY JE, LARISCH R, DIETRICH J.W. Homeostatic control of the thyroid-pituitary Axis: Perspectives for diagnosis and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; **20**: 6-177.
- [26] HORI S, NOMURA T, SAKAGUCHI S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; **299 (5609)**:1057-1061.
- [27] KIM JM ET AL. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol* 2007; 193.
- [28] KIMURA A ET AL. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. *European Journal of Immunology* 2010; 1831-1833.
- [29] KING T. Elsevier's Integrated Pathology, 2007, wydanie I.
- [30] KISHIYAMA JL ET AL. Disorders of the Immune System. *Pathophysiology of Disease – An Introduction to Clinical Medicine* 2014, rozdział 3.
- [31] KOCHMAN M ET AL. Powiększenie tarczycy, 2014.
- [32] KOHLING HL ET AL. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2017; 64.
- [33] KRAVETS I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2016; **93(5)** : 363-370.
- [34] KRISTIANSEN OP ET AL. CTLA-4 in autoimmune diseases-a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000.
- [35] LACKA K ET AL. The role of apoptosis in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis. *Pol Merkur Lekarski* 2012.
- [36] LANNI A, MORENO M, LOMBARDI A ET AL. 3,5-diiodo-L-thyronine powerfully reduces adiposity in rats by increasing the burning of fats. *The FASEB Journal* 2005; **19**: 1552-1554.

- [37] LAWSON CA, BROWN AK, BEJARANO V, DOUGLAS SH ET AL. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25 high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)* 2006.; **45(10)**: 1210-1217.
- [38] LEUNG AM, BRAVERMAN LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol* 2014; **10(3)**: 136-142.
- [39] LEWIŃSKI A ET AL. Endokrynologia kliniczna – choroby tarczycy, 2017, tom II.
- [40] LEWKOWICZ P, LEWKOWICZ N, TCHÓRZEWSKI H. Limfocyty T regulatorowe CD4+ CD25+: fizjologia i rola tych komórek w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Hig Med Dosw* 2005; **59**: 362-370.
- [41] MCCUSKER C, UPTON J, WARRINGTON R. Allergy Asthma *Clin Immunol.* 2018; **14(Suppl 2)**: 61.
- [42] NUSSENBLATT RB. Uveitis (Fourth Edition), 2010, 423-433.
- [43] PENNINGTON JA, YOUNG BE. Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *Journal of the American Dietetic Association* 1991; **91**: 179-183.
- [44] PYZIK A ET AL. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 4.
- [45] RAJE NS, DINKAR C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; **35(4)**: 599-623.
- [46] RASTOGI MV, LAFRANCHI SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 5 2010; 17.
- [47] REID JR, WHEELER SF. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2005; **72(4)**: 623-630.
- [48] ROSENBLUM MD, REMEDIOS KA, ABBAS AK. Mechanism of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015; **125(6)**: 2228-2233.
- [49] ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS ET AL. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; volume 26, issue 10.
- [50] SAKAGUCHI S, YAMAGUCHI T, ONO M. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *CellPress* 2008; **133(5)**: 775-787.
- [51] SHELDON J, RICHES PG. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects (Third Edition), 2014.
- [52] SILVERTHORN DU. Fizjologia zintegrowane podejście, 2018, wydanie I, s. 67,768.
- [53] SZCZEPAŃSKA E, GIETKA-CZERNEŁ M, JASTRZĘBSKA H. Trudności w leczeniu choroby Gravesa-Basedowa. *Borgis – Postępy Nauk Medycznych* 2017; 683-688.
- [54] TANAKA A. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Research* 2017; 114.
- [55] TOPLISS DJ, EASTMAN CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust.* 2004.
- [56] WANG L, WANG FS, GERSHWIN ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; **278(4)**: 369-95.
- [57] WARRINGTON R ET AL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011.
- [58] WAYNE RT, CUNNINGHAM PT. Hypersensitivity: Immunological. Wiley Online Library 2015.
- [59] WOLFF J, CHAIKOFF IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *The Journal of Biological Chemistry* 1948; **174**: 555-564.
- [60] WOŹNIAK W. Anatomia Człowieka. Podręcznik dla studentów i lekarzy, 2003, wydanie II, s.207,208.
- [61] XUE H ET AL. The possible role of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>(high)</sup>Foxp3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup> cell imbalance in the autoimmunity of patients with Hashimoto thyroiditis. *Endocrine* 2015; 8.
- [62] YEL L. Selective Ig A deficiency. *J Clin Immunol* 2010; **30(1)**: 10-16.

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 17.06.2020*

*Przyjęto: 14.07.2020*

*Maciej Owecki*

*Zakład Zdrowia Publicznego*

*Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*

*ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań*

*tel.: 61 658 42 75*

*e-mail: mowecki@ump.edu.pl*

