

АУТОИМУНСКА БОЛЕСТ ТИРЕОИДЕЈЕ – КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ ИСПОЉАВАЊА

Снежана ЂУРИЦА¹, Божо ТРБОЈЕВИЋ², Драгослав П. МИЛОШЕВИЋ³, Наташа МАРКОВИЋ⁴

¹Центар за болести штитасте жлезде и хормонски узроковану остеопорозу, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд; ²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд; ³Клиника за геријатрију, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд; ⁴Центар за кардиоваскуларне болести, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Аутоимунска болест се испољава на веома различите начине. Примери аутоимунске болести специфичне за орган су: Адисонова болест, дијабетес мелитус (*Diabetes mellitus*) тип I, *Morbus Graves Basedow* (*MGB*) и аутоимунски тиреоидитис (*HT*). Прве податке о аутоимунској болести тиреоидеје дао је Хакира Хашимото 1912. године. Код аутоимунског тиреоидита, аутоимунској болести специфичној за орган, масивна инфильтрација лимфоидним ћелијама и разарање ћелија последица су губитка аутотолеранције и поремећаја имунолошке равнотеже. Инфильтрација је имунски посредована и њој доприносе лимфоцити (*T*-помажући, *T*-супресор), *NK* ћелије и *B* ћелије. Патолошке промене аутоимунске болести тиреоидеје (АИБТ) подразумевају настање и испољавање струме (нодусни облик), док се ређе јавља атрофија тиреоидеје, уз поремећај функције штитасте жлезде, од хипертреозе до супклиничке и манифестне хипотреозе и појаву аутоантитела на тиреоглобулин (антитиреоглобулинска антитела) и тиреоидну пероксидазу (антимикрозомна антитела). Постоји зависност појаве антитела и степена хистолошких промена у ткиву тиреоидеје. *Morbus Graves Basedow* одликује аутоимунска хипертреоза, с испољеном струмом и инфильтрационом, ендокрином орбитопатијом. Аутоантитела према рецептору за тиреостимулишући хормон (*TSH*) на мембранима плизме тиреоцита изазивају патолошку стимулацију активности ћелија са хипертреозом. Аутоимунски запаљењски процес ретробулбарних ткива доводи до ендокрине орбитопатије код скоро 40% особа оболелих од *MGB*.

Кључне речи: штитаста жлезда; аутоимунске болести; рана дијагностика

УВОД

За очување сталности унутрашње динамичке равнотеже од изузетног је значаја физиолошки усклађења активност нервног, неуроендориног и имунског система [1]. Ова функционална повезаност је променљива у зависности од стања здравља, неке болести организма и старости особе. Помоћу сложених механизама деловања хормони чине медијаторе неуроимунолошке модулације, а у великој мери утичу на инволуцију тимуса. Неуроендорини систем прима сигнале створене од имунског система. Познато је да интерлеукин 2 (*IL-2*) има способност стимулисања адренокортикотропина, бета ендорфина и лутенизирајућег хормона. У стресу механизме хомеостазе модулира функционална осовина хипоталамус-хипофиза-надбubreжне жлезде (*HPA*). Хипоталамусни кортикотропни хормон (*CRH*), чија се концентрација у крви може доказати само у стањима стреса, и бета ендорфин појачавају имунски одговор, тј. имају проинфламационо деловање [2, 3], и утичу на три цитокина – фактор некрозе тумора α (*TNF- α*), интерлеукин 1 (*IL-1*) и интерлеукин 6 (*IL-6*). Ткива захваћена аутоимунским запаљењским процесом садрже поменуте цитокине, а они могу појединачно и независно да активишу *HPA* осовину и стимулишу лучење кортизола. Ниво *IL-6* се повећава с годинама [4], као и стањима, када је мала концентрација тријодотиронина (*T3*) у серуму [5]. Експресија имунореактивног *CRH* је зависна од естрогена, као и синтеза адхезивног интерћелијског молекула (*JCAM*). То објашњава већу преваленцију аутоимунских болести

ендокриног система код жена. Старењем тај учинак естрогена нестаје, али пораст концентрација пролактина, који прати старење, има слично деловање.

У условима очуваног здравља имунски систем разликује сопствене молекуле од страних молекула; тачније, не реагује на сопствене молекуле, уз очувану способност да реагује на стране, антигене молекуле. То својство имунског система зове се аутотолеранција. Лимфоцити у тимусу (*T* ћелије) и у костној сржи сазревањем стичу способност да разликују сопствене молекуле од страних молекула [6]. Сматра се да неколико процеса доприносе изостанку реакције на сопствене антигене и спречавају настанак аутоимунске реакције: а) секвестрација антигена, па изостаје презентовање тог антигена ћелијама имунског система; б) стварање и одржавање толеранције делацијом аутореактивних лимфоцита, специфично избегавање одговора релевантних *T* и *B* ћелија периферном анергијом аутореактивних лимфоцита; и в) доминација нормалних регулационих механизама имунског одговора. Поремећаји поменутих процеса последично изазивају настанак аутоимунске реакције.

Аутореактивни клонови *T* ћелија се елиминишу процесом апоптозе у тимусу, што представља основу централне толеранције. Ефикасност елиминације аутореактивних клонова *T* ћелија зависи од интераговања рецептора *T* лимфоцита за антиген са сопственим пептидима, који су испољени у склопу молекула хистокомпабилитетног комплекса гена (*major histocompatibility complex - MHC*) на антиген-презентујућим ћелијама. Преостале аутореактивне ћелије, које нису уклоњене, перзистирају у органи-

зму, али се њихова нереактивност на сопствене антитене одржава сложеним механизима периферне аутотолеранције [7].

Настанак и испољавање аутоимунске болести објашњава се различитим механизима. Ендогени узроци поремећаја имунског одговора укључују губитак имунске толеранције на сопствене молекуле и испољавање аутоимунске реакције. Један од најважнијих ендогених узрока је поремећај препознавања антигена, било да је дошло до промене у његовим молекулима због претходне инфекције, примене лека или процесом старења организма. Има података да појачана, дифузна стимулација T -помажућих лимфоцитита [8] производи неспецифичне сигнале који мењају активацију B ћелија са формирањем мултиплих аутоантитела различитих специфичности. На овај начин су индуковани аутоимунска хемолизна анемија и гломерулонефритис изазван имунским комплексима. Поликлонски активатори B ћелија (на пример, бактеријски ендотоксин) у експерименталним условима стимулишу секрецију бројних аутоантитела. Езогени чиниоци такође доприносе настанку аутоимунске реакције. У условима када додатно постоји инфективни агенс који стимулише ћелије преко тзв. *toll-like* рецептора, аутоантигени постају значајно више имуногени.

Аутоимунска болест, било системска [9] или специфична за орган, почиње процесом препознавања аутоантигена од стране T лимфоцита, активацијом аутореактивних T и B ћелија и следственог ћелијског и хуморалног имунског одговора (Табела 1). Највећи број аутоимунских болести је полигенске природе. Осим MHC гена, склоност ка аутоимунској болести могу да услове и они гени који кодирају веома важне

молекуле, као што су цитокини, проапоптотски и антиапоптотски молекули, који су укључени у процесе одржавања аутотолеранције. Има и оних аутоимунских болести које су последица оштећења само једног гена [10].

Аутоимунска болест тиреоидеје (АИБТ) је пример несистемског облика аутоимунске реакције специфичног за орган [11]. Настаје и испољава се када дође до прекида или поремећаја аутотолеранције, тј. када се као последица ћелијског и хуморалног имунског одговора на сопствене састојке штитасте жлезде испољи оштећење функције ткива. Оштећење настаје под утицајем солубилних чинилаца, које производују T лимфоцити [12], а код великог броја аутоимунских болести они припадају $Th1$ типу. Тиреоидна епителна ћелија, као и већина ћелија с једром, има на својој површини MHC (HLA) I класе. Код особе са АИБТ, $Th1$ лимфоцити производују гама интерферон [13] и изазивају експресију MHC молекула II класе, што омогућава да тиреоидна ћелија функционише као антиген-презентујућа ћелија за T лимфоците. Активацијом $CD4^+$ T лимфоцита подстиче се даља хиперпродукција аутоантитела. Код генетски предиспонираних особа аутоимунски процес могу да покрену бројни инфективни агенси. Због хроничне изложености вирусним, бактеријским и гљивичним инфекцијама, као и због промена имунског система [14] условљених старењем, повећава се инциденција АИБТ. Познато је да током старења АИБТ достиже врхунац између шесте и седме деценије, а чак 55% особа старијих од 80 година болује од АИБТ [15]. Око 20% особа старијих од 70 година оба пола болују од АИБТ, нарочито жене беле расе [16], које четири пута чешће оболевају од ове болести.

ТАБЕЛА 1. Аутоимунске болести специфичне за орган и неспецифичне за орган.
TABLE 1. Organ specific and organ non-specific autoimmune diseases.

Аутоимунске болести специфичне за орган Organ specific autoimmune diseases	
<i>Morbus Graves</i> Graves' disease	Депигментација коже Vitiligo
<i>Thyreoiditis lymphocytaria Hashimoto</i> Hashimoto's thyroiditis	Аутоимунска хемолизна анемија Autoimmune hemolytic anemia
Аутоимунски плуригландуларни синдром Autoimmune polyglandular syndrome	Аутоимунска тромбоцитопенија Autoimmune thrombocytopenia
Дијабетес мелитус тип I Type I diabetes mellitus	<i>Anaemia perniciosa</i> Pernicious anemia
Инсулинска резистенција Insulin resistant diabetes mellitus	<i>Myasthenia gravis</i>
Имунски посредован стерилитет Immune mediated infertility	Гудпастеров синдром Goodpasture's syndrome
<i>Morbus Addison</i> Autoimmune Addison's disease	Пемфигус Pemphigus vulgaris et foliaceus
Мултипле склероза Sclerosis multiplex	Алопеција Autoimmune alopecia
<i>Febris rheumatica</i> Acute rheumatic fever	
Аутоимунске болести неспецифичне за орган Organ non-specific autoimmune diseases	
Системски еритемски лупус Systemic lupus erythematosus	Системски некротишући васкулитис Systemic necrotizing vasculitis
Реуматоидни артритис Rheumatoid arthritis	Вегенерова грануломатоза Wegener's granulomatosis

У складу са / According to: Lipsky EP, Diamond B. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. 2005. p.1956-60.

До сада је описано неколико могућих антигена фоликулских ћелија: тиреоглобулин, микрозомни антиген (ткивна пероксидаза – *TPO*), тубулин, нејодинована колоидна компонента, хормони тиреоидеје, састојци ћелијске мембрane, као што су рецептори за тиреостимулишући хормон (*TSH*) и инхибишући имуноглобулини (*TBII*). При очуваним морфолошким и функционалним својствима тиреоидеје ниједан од шест епитопа тиреоглобулина не испољава антигеничност. Томе доприноси заштитно деловање сијалинске киселине у терцијерној структури молекула тиреоглобулина (*Tg*), као и задовољавајући степен јодиновања $19S\ Tg$. Међутим, старењем долази до промена конформације сложене протеинске структуре, губитка сијалинске киселине и повећања броја аутоантитела према тиреоглобулину, која су неутралишућа, специфична за врсту, не фиксирају комплемент, могу да припадају готово свакој класи имуноглобулина, али су најчешће имуноглобулини класе *G* (*IgG*). Антитела према комплексу тиреоидне пероксидазе (*TPO*) су цитотоксична аутоантитела која фиксирају комплемент. Тај хетерогени ензимски комплекс апексног дела ћелије, дисулфидни димер од 933 аминокиселине [17], значајна је компонента ћелијских микрозома. Доказана је позитивна корелација између антимикрозомних антитела и величине патохистолошког оштећења у ткиву тиреоидеје, док није запажена повезаност са степеном тиреоидне дисфункције.

Автоимунска болест тиреоидеје (АИБТ) обухвата различите клиничке и морфолошке ентитете између којих постоји етиопатогенетска повезаност, али уз веома велике индивидуалне варијације код различитих особа. Испољава се као прогредијентни, хронични, лимфоцитарни запаљењски процес и имуно-гена хипертиреоза (*Morbus Graves Basedow*) са орбитопатијом и без ње.

THYREOIDITIS LYMPHOCYTARIA - HASHIMOTO

У свету 2% особа болује од аутоимунског запаљења тиреоидеје (*HT*) – од чега су 95% особе женског пола – у свим старосним добима, а највише у шестој деценији. Најмађи болесник којег смо лечели била је девојчица узраста од десет година, а најстарији же-на старости од 82 године. У свету годишња стопа инциденције *HT* расте: четири особе женског пола и једна особа мушких пола од 1.000 становника у току једне године оболи од аутоимунског запаљења тиреоидеје.

Поред зависности од пола и старости оболеле особе, бројни ендогени и езогени чиниоци доприносе настанку *HT*. Описана висока стопа оболевања у Јапану доводи се у везу са хроничним уношењем великих количина јода храном и водом за пиће. Преваленција супклиничке хипотиреозе, која је последица аутоимунског запаљења тиреоидеје, расте с годинама. Између 6% и 8% особа женског пола (код старијих од 60 година и више од 10%) и око 3% мушкараца болује од супклиничке хипотиреозе, која је изазвана хроничним, прогресивним аутоимунским запаље-

њем штитасте жлезде. Такође, током године 4% особа са супклиничком хипотиреозом и позитивним антителима на ензимски комплекс тиреоидне пероксидазе оболи од манифестне хипотиреозе.

Етиологија и патогенеза аутоимунског запаљења тиреоидеје

Аутоимунско запаљење тиреоидеје се испољава код особа са генетском склоношћу [18], при чему одређени алели *MHC* гена носе реалан ризик за оболевање од *HT* за око пет пута. Генетски показатељ за настанак и испољавање *HT* смештен је на шестом пару хромозома и није везан за *X* хромозом, како се некада веровало. Код једнојајчаних близанаца, који су природан модел за изучавање доприноса генетских чинилаца у испољавању аутоимунских оболења тиреоидеје, доказана је веома слична имуногенетска основа, тако да један од њих има *HT*, а други иму ногену хипертиреозу. Ген на хромозому 21 је одговоран за истовремено испољавање *HT* и Дауновог (*Down*) синдрома [5].

Полиморфизам *HLA-DR* је најбоље документован генетски фактор ризика за оболевање од аутоимунске болести тиреоидеје и последичне хипотиреозе, посебно *HLA-DR3*, *HLA-DR4* и *HLA-DR5*. Од значаја је и полиморфизам регулационог гена *T* ћелија за настанак *HT*. Тиме се објашњава удружену испољавање других аутоимунских болести са АИБТ, као што су инсулин-зависна шећерна болест, Адисонова болест, пернициозна анемија и депигментација коже.

Код особа које уносе велике количине јода [19] храном или водом догађа се патолошко јодиновање протеина ћелијске и пероксидовање липида мембрane, оштећења ћелијских мембрана тиреоцита и лизе ћелија. Механизми уласка јода у ћелију су нормални, садржај јода у молекулу тиреоглобулина је смањен, што указује на поремећено организација. Запажено је да значајно мању инциденцију *HT* имају земље без јодне профилаксе [20].

HT може да настане после понављаних вирусних инфекција (*Cytomegalovirus*), када су оштећене тиреоидне ћелије, после деловања неких лекова [21], као што су антидепресив литијум-карбонат, амиодарон и *IL-2*, као и у стањима имунодефицијенције. Такође је описано да између липополисахаридног антигена *Yersinia enterocoliticae* и имуноглобулина, који стимулише тиреоидне ћелије, постоји хомологија.

Тиреоидеја код болесника са *HT* је инфильтрисана лимфоцитима, као што су активисане *T* ћелије (*CD4⁺*, *CD8⁺*) и *B* ћелије, што је често праћено формирањем герминативних центара. Тиреоидне фоликулске ћелије бивају разорене, највероватније као резултат цитотоксичног деловања аутореактивних *CD8⁺* лимфоцита. Такође, у ткиву тиреоидеје *T* ћелије производе цитокине, као што је фактор некрозе тумора (*TNF*) или интерферон гама (*IFN-γ*), који преко рецептора као што је *Fas* доприносе ћелијској смрти по типу апоптозе тиреоидних ћелија. Поменути цитокини директно оштећују тиреоците и стварају услове за експресију других проинфламационих молекула, као што су молекули *HLA II* класе, адхезивни мо-

лекули, *CD40* и *NO*, који појачавају запаљењске реакције у ткиву штитасте жлезде. Оштећење тиреоцита које је посредовано *T* хелијама је од значаја за тиреоидеју оболеле особе, а трансплаентни пролаз антитела према *Tg* и *TPO* нема ефекта (осим краткотрајног и пролазног) на тиреоидеју плода. Једна петина особа оболелих од *HT* има антитела према рецептору за *TSH*. Код њих атрофични облик *HT* са супклиничком или манифестном хипотиреозом настаје много чешће. На месту разорених тиреоцита пролиферише везивно ткиво, фиброза прогредира, а сваки покушај регенерације ткива има за последицу настанак нодуса у тиреоидеји. Смањени број тиреоцита не синтетише 100-120 µg тироксина и 30 µg тријодотиронина дневно, као у условима доброг здравља.

Класификација и морфолошко испољавање аутоимунског запаљења тиреоидеје

Могуће је, на основу различитих критеријума, класификовати *HT*. Некада је то самостална болест, а често је део аутоимунске плуригландуларне болести. У зависности од стања тиреоидне функције, болесници са *HT* могу имати очувано еутиреоидно стање, хипертиреозу, али најчешће супклиничку и затим испољену примарну хипотиреозу. Клинички ток је латентан или манифестан, а, према рас прострањености, *HT* може бити дифузни и циркумскриптни аутоимунски запаљењски процес у ткиву тиреоидеје. Макроскопски, *HT* се испољава у два основна облика: у атрофичном (са штитастом жлездом мале запремине и чврсте неравномерне конзистенције) и хипертрофичном облику (са дифузно увећаном, асиметричном нодусно, односно полинодусно изменењеном тиреоидејом). Код особа са експресијом II класе *MHC* локуса *DR4* и *DRw7* постоји већи ризик да оболе од *HT* у облику дифузне и полинодусне струме [22]. Наши резултати су показали да особе са експресијом II класе *MHC* локуса *A9* и *B35*, поред оних са *MHC II-DR3*, чешће болују од *HT*.

ТАБЕЛА 2. Тиреоидно-хипофизни статус и аутоантитела код особа оболелих од аутоимунског запаљења тиреоидеје.
TABLE 2. Thyroid-hypophyseal hormones and autoantibodies in persons suffering from autoimmune thyroiditis.

Обележја Parameters	Особе старости 65-82 године Elderly persons (N=192; $\bar{X} \pm SD$)	Особе старости 10-54 године Middle-aged persons (N=114; $\bar{X} \pm SD$)
Тиреостимулишучи хормон Thyrotropin-stimulating hormone (0.27-4.20 mU/l)	4.40±1.22	1.64±0.82
Тироксин Thyroxine (66-161 nM/l)	72±8.60	112±4.28
Ниво слободног тироксина Free thyroxine level (10-22 pM/l)	14.52±0.68	18.20±1.46
Тријодотиронин Triiodothyronine (1.3-3.1 nM/l)	1.54±0.80	2.16±0.84
Антитиреоглобулинска антитела Antithyroglobulin's antibodies (<1:100)	>1:1600<1:25600	>1:25600<1:409600
Антимикрозомна антитела Antimicrosomal antibodies (<1:100)	>1:25600<1:409600	>1:409600<1:1638400

N – број болесника; $\bar{X} \pm SD$ – средња вредност и стандардна девијација

N - number of patients; $\bar{X} \pm SD$ - mean value and standard deviation

Моноцити настали из макрофага у многим ефекторским функцијама имунског система интреагују са системом хемостазе будући да су моћан извор прокоагулантне активности, која почиње каскаду коагулације. Доказано је да производе неке чиниоце коагулације (*III, V, VII, X, XIII*); извор су плазминоген-зависне и плазминоген-независне протеолизе. Моноцити могу бити одговорни за локалну ткивну, периваскуларну коагулацију, инфламацију и таложење фибрина. Одређивање прокоагулантне активности (ПКА) је значајно за процену тежине аутоимунске промене у органу. Високом вредношћу ПКА корелира са хипертрофичним обликом болести, а смањењем вредности указује на предстојећу фиброзу [23], чиме помаже у процени степена оштећења функције органа и даје основ за избор најповољнијег облика лечења.

Симптоми *HT* су веома различити, али умор, брзо замарање, слабост скелетних мишића, брадиаритмије, хипертензија, отицање, гушчење, малаксалост, склоност ка инфекцијама, груба кожа, добијање на телесној маси, алопеција, опадање косе, олигомено-реја (аменореја), инфертилитет, смањење либida и галактореја најчешће доводе особу лекару. Упорне диспнеје и бол у грудном кошу код ових болесника изазвани су ефузијом у плеури.

Хуморални статус тиреоидно-хипофизне осовине особа оболелих од *HT* одражава стање функције тиреоидеје. Функција је годинама еутиреоидна, али постепено настаје супклиничка, а затим манифестна хипотиреоза. Код исте особе у младим годинама имуногена хипертиреоза (*Hashitoxicosis*) временом прелази у супклиничку хипотиреозу. Код већине болесника запажају се повећање концентрације *TSH* и позитивна антитела према тиреоглобулину и тиреоидној пероксидази (Табела 2). Код свих болесника са концентрацијом *TSH* већом од 4,20 mU/l треба урадити тест са хипоталамусним чиниоцем (*thyrotropin releasing hormone* – *TRH*; 200 µg/ml i.v.) ради испитивања величине непосредне, брзе тиреоидне функционалне резерве [24]. Резултати наших истраживања су показали да је код 4,17%

старих [25] и 1,82% младих особа дијагностикована супклиничка хипотиреоза с умањеном тиреоидном резервом и последичном дислипидемијом. Ултрасоничним прегледом смањена ехогеност (*LS* 7,5 MHz) код болесника са полинодусном струмом сцинтиграфски се потврдила (^{99m}Tc) као нефункционални или хипофункционални ткиви тиреоидни нодуси.

У ткиву које је добијено после операције одређивали смо својства рецептора за *TSH* [26]. Број рецепторских места на ћелијским мембранама, који високим афинитетом везују *TSH*, код *HT* је смањен и у тиреоидним нодусима ($0,92 \pm 0,86 \text{ fM/mg}$ протеина), али и у околном, „условно нормалном“ паренхиму, који окужује нодус ($5,93 \pm 1,16 \text{ fM/mg}$ протеина) у односу на сцинтиграфски нефункционални нодус [27] који није аутоимунске генезе ($18,80 \pm 8,36 \text{ fM/mg}$ протеина) и ткиво које га окружује ($32,24 \pm 33,38 \text{ fM/mg}$ протеина). Настали комплекс *TSH*-рецептор на тиреоидним мембранама код особа са *HT* веома брзо дисосује, а велика вредност константе дисociјације (*Kd1*) показује да *TSH* не може да покрене активисање једног од 16 G регулационих протеина (*G α*) ни систем аденил-циклизе, па изостаје стимулација ефектора, тј. ензимске активности ћелије. Исход овог поремећаја на ћелијским мембранама је постепено смањење тиреоидне резерве и последична хипотиреоза. Код старијих особа број везујућих места ниског афинитета према *TSH* је веома велики. Њихова улога није разјашњена, али се доводе у везу с карциногенезом и повећаном склоношћу ка удруженим аутоимунским болестима.

Синдром манифестије аутоимунских болести које удружену прате АИБТ су бројне. Код 17% старијих и код 2% младих особа оболелих од *HT* дијагностикован је реуматоидни артритис. Код 8% болесника потврђена су антитромбоцитна антитела без крвављења или с повременом пурпуром. Описана је удруженост *HT* са системским болестима везивног ткива, на пример, са системским *Lupus erythematosus* (*SLE*), али она није честа [28], док је примарни Сјогренов (*Sjögren*) синдром (*SS*) десет пута чешћи код особе са *HT*, а *HT* је девет пута чешћи код особе са *SS* [29]. Дијабетес мелитус тип I (зависан од инсулина) испољава се код 1% особа оболелих од *HT*, а дијабетес мелитус тип II (независан од инсулина) код 2% особа оболелих од *HT*. Код 2,8% особа са *HT* дијагностikuју се и *Morbus Addison*, *Myasthenia gravis* (2,4%), *Vitiligo* (4%), *Anaemia perniciosa* (1%), а ређе атрофични гастритис, хронични активни хепатитис, билијарна цироза, прогресивна системска склероза, мукокутана кандидијаза [30], лимфом тиреоидеје, моноклонска гамапатија [31] и папиларни карцином тиреоидеје [32]. Потврђено је да 5% особа оболелих од хипотиреозе изазване аутоимунским запаљењем има ендокрину орбитопатију.

Лечење аутоимунског запаљења тиреоидеје

Због хроничног прогресивног тока, у лечењу особа оболелих од *HT* примењује се стереохемијски левогирни тироксин ($1,16 \mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе) у растућим дозама ($0,75$ - $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе), код старијих

особа уз коронарни дилататор, односно селективни блокатор бета рецептора. Овом терапијом спречава се даље повећање концентрације *TSH*, побољшава метаболичка равнотежа с очувањем еутиреоидног стања функције, те смањује синтеза аутоантитела [33]. Процена учинка лечења добија се одређивањем концентрација *TSH*, слободног тироксина (*FT4*), као и антитиреоглобулинских и антимикрозомних антитела на сваких шест месеци.

Позитивна антитела и склоност ка удруженом испољавању других аутоимунских оболења захтевају примену кортикостероида због њиховог антиинфламационог и имуносупресивног деловања, које се остварује кроз инхибицију реакције преосетљивости, инхибицију активације комплемента, смањење броја *T* и *B* лимфоцитита у циркулацији, броја неутрофила, моноцита, макрофага у делу штитасте жлезде који је захваћен запаљењем, инхибисање бројних функција имунокомпетентних ћелија и интерферирање с ефекторском активношћу простагландина, леукотријена и интерлеукина.

MORBUS GRAVES BASEDOW

Клинички синдром аутоимунске природе с изразитом породичном склоношћу [34] – имуногена хипертиреоза – чешћи је и до пет пута код жена старости 20–40 година. У нашој популацији 89% особа оболелих од *MGB* су жене, просечне старости од 38 година (19–60). *MGB* је болест системске природе [35]. Општи симптоми, као што су умор, слабост, брз рад срца, поремећаји ритма рада срца, слабост скелетних мишића, тремор, напетост, промене менталног живота, поремећај терморегулације, брза пасажа црева, као и губитак телесне масе, веома су чести. Међутим, некад је болесник апатичан, депресиван, збуњен, мења понашање и пати од исцрпујуће несанице. Хипертиреоза је други разлог за настанак атријумске фибрилације после коронарне болести. Код четири од 24 старије особе с атријумском фибрилацијом не препознатог порекла *TRH* тест је потврдио хипертиреозу, а код особа мушких пола чешће *T3* хипертиреозу. Хипертиреоза доприноси смањењу контрактилне снаге срца, настанку застојне инсуфицијенције рада срца, тромбоемболизму. Метаболизам хормона је брз, па долази до плуригландуларних и других поремећаја (*Diabetes mellitus*, *Thrombocytopenia idiopathica*, *Myasthenia gravis* и друге).

Резултати наших истраживања су показали да се код око 40% болесника са *MGB* никада не испољи ендокрина орбитопатија (EO), али се код око 90% особа оболелих од EO јавља повећана функција штитасте жлезде. Она се после клиничког прегледа потврђује провером концентрације хормона тиреоидно-хипофизне осовине тријодотиронина (*T3*), тироксина (*T4*) и тиреостимулишућег хормона (*TSH*) и истовременом провером концентрација слободних, метаболичких активних облика поменутих хормона (*FT3*, *FT4*). Када хипертиреоза није клинички јасно испољена, тест хипоталамусним чиниоцем (*TRH*; $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ i.v.), проценом стимулисаног *TSH* 20. и 60. минута теста, потврђује постојеће стање функције тиреоидеје. У

групи од 162 наша болесника са ЕО код само 5% је дигјагностикована еутиреоидна функција [36].

Код особа са *MHC B8* хаплотипом постоји два и по пута већи ризик да оболе од *MGB*. Међутим, експресија II класе *HLA-DR3*, која је доказана код 15% особа оболелих од *MGB* код нас, просечне старости од 42 године, праћена је тешком клиничком сликом, честим рецидивима хипертиреозе и ендокрином орбитопатијом степена од 3c до 6a (у складу са NOSPECS класификацијом), диплопијом, хемозом, секундарним глаукомом и прогресивном прортузијом очних јабучица. Удружене испољавање *HLA-A9* и *HLA-B35* код 19 од 146 наших болесника било је генска основа за клиничку слику тешког облика *MGB* са ЕО, с озбиљном прортузијом очних јабучица, у складу са езофталмометријом по Хертелу (21-5 mm Hg), и порастом очног притиска до 3,5 kPa. Код болесника са *MGB* и ЕО доказана је антигеничност према рецептору за *TSH*, *TPO*, *Tg*, 64 kD антигену и *HSP-72* (*heat-shock protein*). У серуму болесника са ЕО такође постоје антитела на 23 kD антиген и на алфагалактозил угљенохидратне резидуе код 55% оболелих особа, које су иначе производ активности ретробулбарних фибробласта. На ретробулбарним фибробластима постоје протеини веома слични са молекулом *TSH*, који се понашају као функционални рецептор за *TSH*. Стимулативно деловање *IgG* код болесника са *MGB* дешава се преко протеина ретробулбарних фибробласта. Ретробулбарно везивно ткиво садржи адипоците, мастоците, богате хепарином и хистамином, којима утичу на хиперемију, подстиче запаљењску реакцију и може да синтетише веома хигроскопне мукополисахариде (гликозаминогликан, хијалуронска киселина), због чега долази до увећања волумена свих садржаја орбите и испољавања ЕО.

Код *MGB* са ЕО настали имунски комплекси преко горњег цервиксног лимфног канала доспевају до орбите, таложе се на везивним опнама мишића покретача очних јабучица, мењају протеине и постају нов антиген који стимулише патолошко стварање антитела [37]. Ексудативна фаза, коју одликују оток екстраорбиталних ткива, увећање волумена садржаја орбите и поремећај покретљивости мишића покретача очних јабучица, различито траје, а затим настаје фиброза [38]. Код старијих особа са аутоимунском хипертиреозом и тиреотоксичном орбитопатијом бр-

зо настаје фиброза мишића покретача очне јабучице, па диплопије остају трајна компликација.

Код стреса (Схема 1) цитокини, доказани на ретробулбарном везивном ткиву болесника са *MGB*, стимулишу експресију *HSP-72* и *ICAM* у ретробулбарним фибробластима, што олакшава презентацију антигена и интеракцију активисаних мононуклеара преко антигена везаног за функцију лимфоцита. Опште је прихваћена NOSPECS класификација (Табела 3) промена на очима код болесника са ендокрином орбитопатијом, коју је Америчком удружењу за штитасту жлезду предложио Вернер (*Werner*) 1977. године, а модификовао је Ван Дајк (*Van Dyk*) 1981.

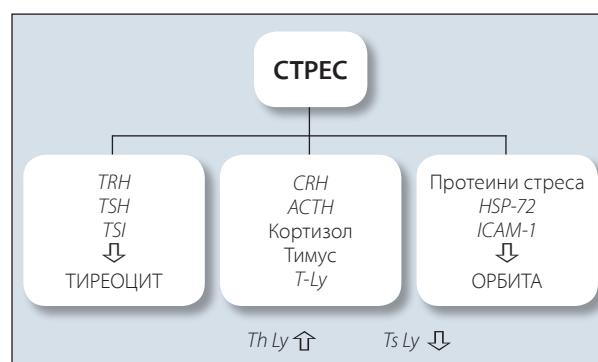


СХЕМА 1. Стрес, утицајем хормона и „протеина стреса”, увећава тиреоиду и олакшава настанак и испољавање ендокрине орбитопатије. У стању стреса хипоталамусни ослобађајући хормон (*thyrotropin releasing hormone – TRH*), повећањем лучења тиреостимулишучег хормона аденохипофизе (*TSH*), повећава активност ћелија штитасте жлезде. Истовремено, преко кортикотропног ослобађајућег хормона (*CRH*) стимулише лучење гликокортикоида коре надбubreжних жлезда, који утиче на Т ћелије. Протеини који су доказани на стањима стреса (*heat-shock protein 72* и интерфељиски ахзеизвни молекул), мењајући својства ретробулбарних фибробласта, укупном активношћу доприносе да се повећава заступљеност *Th* ћелија, а смањује активност *Ts* ћелија, чиме стрес доприноси патофизиологији аутоимунске болести тиреоидеје.

(Ђурица С. У: Ендокрина орбитопатија. Београд: Накнада; 1994. p.26.)

SCHEME 1. Stress, inducing different hormones' activities as well as some of well known stress proteins, leads to thyroid gland enlargement and etiopathogenesis of autoimmune thyroid disease with Endocrine orbitopathy. In stress, human beings release hypothalamic thyrotropin hormone (TRH), corticotropin releasing hormone (CRH) and consequently cortisol, influencing T-cells. Stress-proteins (HSP-72 and ICAM) change the retrobulbar fibroblasts characteristics and bring about the increase of Th cells and lowering the Ts cells activity. (Đurica S. In: Endocrine orbitopathy. Belgrade: Nauka; 1994. p.26.)

ТАБЕЛА 3. NOSPECS класификација промена на очима код аутоимунске болести тиреоидеје.

TABLE 3. NOSPECS classification of the severity of autoimmune thyroid diseases.

Промена (степен) Change (degree)	Симптоми и знаци Symptoms and signs
0	Нема знакова ни симптома ендокрине орбитопатије; дисфункција тиреоидеје No signs and symptoms of endocrine orbitopathy; thyroid gland dysfunction
1	Осим објективних знакова ендокрине орбитопатије, нема других сметњи Except objective signs of endocrine orbitopathy, other disorders are not present
2	Промене меког ткива; знаци и симптоми су очигледни Soft tissue changes; the signs and symptoms are evident
3	Проптоза >3 mm Proptosis >3 mm
4	Екстраокулусни мишићи изменејени услед запаљења Inflammatory changed extraocular muscles
5	Кератитис (феномен суве рожњаче) Ceratitis (dry cornea phenomenon)
6	Слабљење или губитак вида (<i>Neuropathia n. optici</i>) Disorder of nervus opticus function

Лечење хипертиреозе

У лечењу хипертиреозе примењују се лекови, обављају хируршки захвата (уколико после годину дана није дошло до стабилне ремисије) и примењује радиоактивни јод (^{131}I). Антитиреоидни лекови помоћу различитих механизама деловања спречавају синтезу јодопротеина тиреоцита и доприносе да се код великог броја болесника нормализује лечење тиреоидних хормона, тј. да се успостави биолошки задовољавајућа ремисија болести. Тионамиди иреверзибилно инхибишу ензиме TPO, спречавају јодиновање тирозина у молекулу тиреоглобулина, мењају структуру Tg и умањују његову антигеничност. Смањење процеса организација запажа се у року од четири сата. Хронична примена тиреостатика, међутим, делује струмогено.

Фавистан (*1-methyl-2-mercaptopimidazol – MMI*), примењен у појединачно дози од 30 mg на 24-36 сати, из циркулације испчезава за 6-10 сата. Механизам деловања је познат: а) инхибише процес оксидације неорганских јодида у тиреоцитима; и б) инхибише реакцију спајања тирозина и јода у молекулу тиреоглобулина и настанак јодотиронина, претходника хормона тиреоидеје. Лечење почиње дозом 30-60 mg/дан, а доза одржавања је 5-20 mg/дан, ради очувања постигнуте ремисије. Пропилтиоурацил (*6-n-propyl-2-thiouracil – PTU*) делује интраћелијски и екстраћелијски. Реверзибилно инхибише пероксидазни систем тиреоцита, инхибише организацију (већ за четири часа од примене лека), инхибише реакцију везивања директним деловањем на Tg (мења структуру молекула) после ковалентног везивања. У бубрезима, јетри и мишићима скелета спречава деловање хетерогеног ензимског система 5-дејодиназа и спречава конверзију тироксина у тријодотиронин. Највећу концентрацију PTU постиже за један сат од орално узете дозе, али делује кратко; при очуваној функцији бубрега само један-два сата. До-за којом PTU може да оствари побољшање клиничке слике оболеле особе је око десет пута већа у односу на фавистан. Лечење најчешће почиње дозом 300-600 mg/дан, а постигнути ефекат одржава дозом 50-200 mg/дан, уз опрез од токсичних ефеката на хематопоезији систем. Антитиреоидни лекови *MMI* и *PTU* су имуномодулатори. Макрофаге селективно преузимају *MMI*, што доводи до инхибисања аутоимунског процеса успостављањем имуношког равнотеже. Наши резултати су указали на смањење нивоа антитиреоглобулинским и антимикрозомним антителима [39] после примене тиреостатика. Аутоимунска хипертиреоза захтева примену селективног блокатора бета рецептора. Примена кортикоステроида у малим дозама код старијих особа са аутоимунском болешћу тиреоидеје одлаже удружену испољавање аутоимунских болести других органа.

Савремене могућности лечења ендокрине орбитопатије у складу су са нашим знањима о етиопатогенези овог аутоимунског оболења. Пре почетка лечења ЕО неопходно је постићи ремисију хипертиреозе дозирањем применом тиреостатика, блокатора бета рецептора, радиохемијском (^{131}I) или парцијалном тиреоидектомијом. Запазили смо да после тиреоидектомије долази до пролазног погоршања ЕО [40]. Неинтервентно локално лечење подразумева примену блокатора алфа адренергичних рецептора и једно-процентног раствора метилцелулозе („вештачке супе“). Системско неинтервентно лечење односи се на примену антитиреоидних лекова, системску примену кортикостеоида и антиинфламационе лекове. Примена тиреостатика доприноси успостављању имуношког равнотеже до стабилне ремисије.

У системском лечењу ЕО примењују се гликокортикоиди [41]. Поред добро познатог антиинфламационог и имуносупресивног деловања, гликокортикоиди смањују број *T* и *B* лимфоцитите у циркулацији, број неутрофиле, моноцита, макрофага у делу орбите који је захваћен запаљењским процесом и инхибишу ослобађање гликозаминогликана ретробулбарних фибробласта. Да би примена кортикостеоида у лечењу ЕО била могућа, морају да се испуне следећи критеријуми: да особа није млађа од 18 година, да до тада није примала кортикостеоидну терапију, да су ултрасоничним прегледом, компјутеризованом томографијом или нуклеарном магнетном резонанцијом потврђена задебљања мишића покретача очне јабучице, да је особа еутиреоидна, тј. у ремисији имуногене хипертиреозе бар два месеца пре почетка лечења, и да су промене у складу са *NOSPECS* класификацијом такве да припадају променама степена 2c, 3a-c, 4a-c и 6a [42]. Релативне контраиндикације за терапијску примену кортикостеоида су недекватно регулисана шећерна болест (дијабетес мелитус тип I и тип II), као и активна улкусна болест дигестивног тракта.

ЗАКЉУЧАК

Аутоимунска болест тиреоидеје је хронична, прогресивна болест чији настанак није могуће поуздано одредити. Клинички се испољава као запаљењски синдром тиреоидеје (*Thyreoiditis lymphocytaria*) или као *Morbus Graves Basedow*, са ендокрином орбитопатијом или без ње (*Orbitopathia thyreotoxic*a). Испољена као *HT*, аутоимунска болест тиреоидеје, због последичне супклиничке или манифестне хипотиреозе, изазива анемију, хиперлипидемију, те увећава штетни допринос фактора ризика за настанак атероматозе свих крвних судова. Често се јавља удружене са другим аутоимунским болестима. Испољена као *MGB*, може да изазове тешке поремећаје ритма рада срца, прогресивно смањење контрактилне способности миокарда (компензовано и декомпензовано „тиреотоксично срце“), дилатативну кардиопатију и хипертензивну болест срца. Правовремено постављање дијагнозе и лечење АИБТ представља секундарну превенцију испољавања придржених аутоимунских болести других органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fabris N. Neuroendocrine immune biomarker of aging. In: Aging in changing Europa. III European Congress of Gerontology August 30th 1995. p.92.
2. Scopas CD, Mastorakos G, Friedman TC, Melachinon MC, Merino

- MJ, Chrousos GP. Presence of immunoreactive corticotropin releasing hormone in thyroid lesions. *Am J Pathol* 1994; 145:1159-63.
3. Woods RJ, Grossman A, Saphier P. Association of human corticotropin-releasing hormone to its binding protein in blood may trigger clearance of the complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:73-6.
 4. Mysliwska A, Mysliwska J, Bryl E, Kmic Z. Increased production of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in healthy elderly is associated with low natural killer cytotoxic activity. In: Aging in changing Europa. III European Congress of Gerontology August 30th 1995. p.114.
 5. Jameson JL, Weetman PA. Disorders of the thyroid gland. In: Harrison's principles of internal medicine. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. 16th ed. 2005. p.2104-27.
 6. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:139-76.
 7. Danke NA, Koelle DM, Yee C, Beheray S, Kwok WW. Autoreactive T cells in healthy individuals. *J Immunol* 2004; 172:5967-72.
 8. Baccala R, Thephilopoulos AN. The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity. *Trends Immunol* 2005; 26:5-8.
 9. Lipsky EP, Diamond B. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Harrison's principles of internal medicine. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. 16th ed. 2005. p.1956-60.
 10. Bennett CL, Ochs HD. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy and variety of autoimmune phenomena. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:533-8.
 11. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:1-9.
 12. Paust S, Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005; 204:195-207.
 13. Morahan G, Morel L. Genetics of autoimmune diseases in humans and in animal models. *Curr Opin Immunol* 2002; 14:803-11.
 14. Okuyasu I, Hara Y, Nakaura K, Rose NR. Rational and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(6):698-703.
 15. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339:1506-12.
 16. Seif FJ. Autoimmune thyroiditis. Its implications with other organ systems. In: Autoimmune thyroiditis. Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B, Bottazzo GF, editors. Springer-Verlag; 1991. p.47-54.
 17. Baker JR, Arscott P, Johnson J. An analysis of the structure and antigenicity of different forms of human peroxidase. *Thyroid* 1994; 4(2):172-78.
 18. Davies TF, Neufeld D. The genetic control of thyroid cell MHC class II antigen expression. In: Autoimmune thyroiditis. Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B, Bottazzo GF, editors. Springer-Verlag; 1991. p. 55-60.
 19. Sundick RS, Bagghi N, Brown TR. Mechanisms by which iodine induced autoimmunity. In: Autoimmune thyroiditis. Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B, Bottazzo GF, editors. Springer-Verlag; 1991. p. 166-70.
 20. LiVolsi VA. Pathology of thyroid disease. In: Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. Falk SA, editor. New York: Raven Press, Ltd; 1991. p.127-42.
 21. Pichler WJ. Drug-induced autoimmunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:249-53.
 22. Badenhoop K, Schwartz G, Walfish PG, Usadel KH, Botazzo GF. Strongest relative risk for goitrous Hashimoto's Thyroiditis conferred by HLA. In: Autoimmune thyroiditis. Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B, Bottazzo GF, editors. Springer-Verlag; 1991. p. 29-39.
 23. Prokić Lj, Vilić I, Djurica S. Basal and induced monocyte procoagulant activity in patients with chronic thyroiditis. *Jugoslov Med Biochem* 1998; 17:395-9.
 24. Djurica S, Milošević DP, Ćirović M. Fast, short-time response to TRH stimulation in geriatric patients and its clinical importance. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; 13:151-60.
 25. Djurica SN. Zapaljenjska oboljenja štitaste žlezde starijih osoba. In: Štitasta žleza i stareњe. Beograd: Nauka; 1996. p.211-42.
 26. Djurica S, Žakula Z, Isenović E, Ratković M, Ribarac-Stepić N. Thyrotropin receptors, thyroid hormones and thyroglobulin in patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Endocrinologia Experimentalis* 1990; 24:357-67.
 27. Djurica S, Mišković D, Ratković M, Ribarac-Stepić N. Thyroid functional status and TSH receptors of cold thyroid nodular tissue. *Endocrinologia Experimentalis* 1989; 24:279-86.
 28. Petri M, Magdar L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13:829-37.
 29. Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D, Griffiths I. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjögren syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32(1):36-9.
 30. Baker JR. Imunološki aspekti endokrinih bolesti. In: Alergijske i imunološke bolesti. *JAMA* 1994; 129-35.
 31. Matsabayashi S, Tamai H, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T. Monoclonal gammopathy in Hashimoto's thyroiditis and malignant lymphoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1136-9.
 32. Matsabayashi S, Kawai K, Matsumoto Y. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12):3241-5.
 33. Takasu N, Yamada T, Takasu M, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992; 326:513-32.
 34. Becker KG. The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:399-405.
 35. Djurica S. Etiopatogeneza endokrine orbitopatiјe. In: Endokrina orbitopatiјa. Beograd: Nauka; 1994. p.23-56.
 36. Wartofsky L. Diseases of the thyroid. In: Harrison's principles of internal medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, editors. 13th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1994. p.1930-53.
 37. Djurica S, Prokić Lj, Miletić I, Ilić B, Afgan-Stefanović A. Graves ophthalmopathy: HLA and some immunological parameters important in therapy. Amsterdam: Int Sy on Graves' ophthalmopathy; 1991. p.41.
 38. Djurica S, Vulović M, Marković O, Ribarac-Stepić N. Biochemical and molecular-biological characteristics of glucocorticoid responsiveness in patients suffering from Graves Basedow Orbitopathy. *Rev Roum Biochim* 1999; 36:33-8.
 39. Djurica S, Prokić Lj, Ilić B, Miletić V. Lečenje tireotoksične oftalmopatiјe. *Srp Arh Celok Lek* 1990; 118:52-5.
 40. Djurica S, Vulović M, Korićanac G, et al. Efikasnost kortikosteroida u lečenju endokrine orbitopatiјe. *Medicinska istraživanja* 1999; 33(4):73-8.
 41. Prummel MF, Mourits MPH, Wiersinga WM, et al. Prednisone (PRED) or radiotherapy (RTH) as initial therapy in Graves ophthalmopathy. Amsterdam: International Sy on Graves ophthalmopathy; 1991. p.18.

AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND ASSOCIATED AUTOIMMUNITY

Snežana ĐURICA¹, Božo TRBOJEVIĆ², Dragoslav P. MILOŠEVIĆ³, Nataša MARKOVIĆ⁴

¹Centre for Thyroid Gland Diseases and Hormone Induced Osteoporosis, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre „Zvezdara”, Belgrade; ²Institute Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ³Clinic for Geriatrics, Clinical Hospital Centre „Zvezdara”, Belgrade;

⁴Centre for Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Centre „Zvezdara”, Belgrade

ABSTRACT

Autoimmune diseases are manifested in a broad spectrum. Classic examples of organ-specific autoimmune disease include Addison's disease, insulin-dependent type-1 Diabetes mellitus, Grave's disease (MGB), and Hashimoto thyroiditis (HT). The initial report of this autoimmune thyroid disease (AITD) dates back to Hakira Hashimoto (1912). In HT, as an organ-specific autoimmune disease, massive infiltration of lymphoid cells and parenchyma destruction are a consistent feature. The infiltration appears to be immune-mediated, primarily lymphocytic (T helper, T suppressor cells), NK cells and B cells. The pathological characteristics of AITD include development of the goitre (atrophic form is not so frequent), impaired thyroid gland function (from hyperthyroidism to subclinical and manifested hypothyroidism) and the formation of antithyroidal antibodies against thyroglobulin (AbTg) and the microsomal antigen (Ab TPO). There is a very good correlation between the antibodies against TPO and the histological findings. Morbus Graves Basedow is characterized by autoimmune hyperthyroidism

with goitre, and infiltrative orbitopathy. Autoantibodies against the TSH-receptor molecule on the plasma membrane of the thyroid gland follicles cause a nonphysiological activation and an increase of the cellular function. Besides this hyperthyroidal condition, an autoimmune attack against the retrobulbar tissue leading to endocrine orbitopathy, can be noted in about 40% of patients suffering from MGB.

Key words: thyroid gland; autoimmunity; early diagnosis

Snežana ĐURICA
Centar za bolesti štitaste žlezde i
hormonski uzrokovani osteoporozu
Interna klinika
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara”
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd
Tel: 011 2401 434
E-mail: djurica@eunet.yu

* Рад је саопштен на семинару поводом континуиране медицинске едукације 15. јуна 2005. године.