

AUTOIMUNITNÍ ENDOKRINOPATIE

MUDr. Pavlína Hrdá^{1,2}, prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.^{1,2}

¹Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Praha

²Endokrinologický ústav, Praha

Autoimunitní endokrinopatie patří mezi orgánově specifická autoimunitní onemocnění. Na jejich vzniku se účastní řada faktorů: genetická predispozice, zevní etiologické příčiny a poruchy regulace v mikroprostředí cílového orgánu. Přestože v patogenezi autoimunitních endokrinopatií sehrává roli především buňkami zprostředkované poškození cílových orgánů, diagnostickým a prediktivním markerem jsou orgánově specifické autoprotilátky. Ty se mohou vyskytovat řadu let před klinickou manifestací choroby. Autoimunitním zánětem může být postižena kterákoliv žláza s vnitřní sekrecí. Výskyt autoimunitních endokrinopatií může být jak izolovaný, tak může docházet k plnému klinickému rozvoji autoimunitního polyglandulárního syndromu nebo protilátky proti dalším orgánům mohou signalizovat subklinickou formu postižení (polyglandulární aktivace autoimunity). Optimální terapií se v současné době zdá být izohormonální terapie.

Klíčová slova: autoimunitní endokrinopatie, autoprotilátky, izohormonální terapie.

Med. Pro Praxi 2008; 5(5): 196–199

Úvod

Autoimunitní endokrinopatie mají polyfaktoriální a polygenový základ, účastní se jak faktory vnitřní, tak zevní. Z vnitřních faktorů je důležitá především genetická predispozice, která je nezbytná (5, 7, 11), ale pro rozvoj onemocnění není dostačující a uplatňují se zevní epigenetické faktory. Jedná se např. o virové, bakteriální, případně parazitární infekce (12). Důležitou roli v rozvoji autoimunitních endokrinopatií hrají i poruchy regulace v mikroprostředí cílového orgánu. Jedním z důležitých regulačních mechanismů je porucha rovnováhy cytokinů, vytvářených subpopulacemi pomocných TH1 a TH2 lymfocytů. TH1 a TH2 lymfocyty secernují rozdílné cytokiny, které mají odlišné, v některých směrech i protichůdné imunitní funkce. Na patogenezi se mohou také účastnit změny rovnováhy některých hormonů (např. poměr kortizolu a dehydroepiandrosteronu) a některé neurotransmitery (VIP) (14). V posledních letech se ukazuje, že v regulaci rozvoje autoimunity mohou sehrávat roli T regulační (T reg) lymfocyty s imunosupresivní funkcí, jejichž převaha může i zvrátit již nastartovaný autoimunitní proces (1).

K poškození funkčních endokrinních buněk může docházet náhle, ale velmi často je jeho rozvoj postupný. Poškození cílových buněk probíhá ve vlnách, kde se organismus snaží udržet homeostázu a přestože lymfocyty postupně poškozují cílový orgán, můžeme prokázat pouze přítomnost autoprotilátek, někdy subklinické postižení. Plně rozvinutý klinický stav je již ireverzibilní a lze ho maximálně jen terapeuticky zpomalit. Proto je nezbytné tato onemocnění diagnostikovat včas – často jen na základě přítomnosti autoprotilátek a zahájit terapii v co nejčasnější fázi (izohormonální terapie-aktivuje T reg lymfocyty).

Při destrukci více než 90 % funkčních endokrinních buněk dochází k rozvoji klinického obrazu konkrétního onemocnění, např. poškození β-buněk Langerhansových ostrůvků vede k diabetu mellitu

1. typu, folikulárních buněk štítné žlázy k autoimunitní tyreoiditidě, buněk nadledvin k Addisonově chorobě atd (tabulka 1). U některých autoimunitních endokrinopatií se na patogenezi podílejí autoprotilátky zaměřené proti specifickým membránovým receptorům. Ty mohou samy jak stimulovat, tak inhibovat cílový receptor. Vznikají autoimunitní receptorová onemocnění jako je např. Graves-Basedowova nemoc (tabulka 2) (15).

Autoprotilátky a antigeny

Diagnostickým a prediktivním markerem autoimunitních endokrinopatií jsou orgánově specifické autoprotilátky. Mohou se vyskytovat řadu let před klinickou manifestací onemocnění a mají převážně prediktivní a diagnostický význam (14). Rozeznáváme tři typy antigenů, proti kterým se mohou autoprotilátky u autoimunitních endokrinopatií tvořit. Jsou to:

1. povrchové receptory molekul (např. receptor pro tyreotropní hormon-TSH, komponenta glukózového transportního systému pankreatických β-buněk GLUT 2, receptor pro inzulin, receptor pro adrenokortikotropní hormon-ACTH, receptor pro gonadotropiny),
2. intracelulární enzymy (např. tyreoidální peroxidáza – TPO, dekarboxyláza kyseliny glutamové – GAD 65 a 67, 21 α hydroxyláza, 17 α hydroxyláza, H+/K+ATPasa),
3. sekreční produkty (např. hormony, inzulin, tyreoglobulin, vnitřní faktor).

Klinický obraz

Četnost autoimunitních endokrinopatií se v populaci odhaduje asi kolem 7 %. Nejčastějšími autoimunitními endokrinopatiemi v ambulantní praxi jsou autoimunitní tyreopatie a diabetes mellitus 1. typu.

Tabulka 1. Autoimunitní endokrinopatie z poškození buněk – TH1 odpověď

Tkáň/buňky	Cílový antigen	Autoimunitní onemocnění
Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, TgI, NIS	Autoimunitní tyreoiditida
β buňky Langerhansových ostrůvků	GAD-65 a GAD-67, IA-2	Diabetes mellitus 1. typu
Buněčné zóny kůry nadledvin	21-hydroxyláza, P450scc, 17 α-hydroxyláza	Addisonova choroba
Ovariální buňky a Leydigovy buňky testes	P450scc, 17 α-hydroxyláza	Hypogonadismus, předčasná ovariální selhání
Buňky přštítných tělísek	Ca ²⁺ sensitivní receptor	Autoimunitní hypoparatyreóza
Hypofyzární buňky	49 kD pituární cytosolový protein	Hypofyzitida

Vysvětlivky: TPO – tyreoidální peroxidáza, TgI – tyreoglobulin, NIS – natrium jodid symporter GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové, IA-2 – ostrůvkový antigen 2

Tabulka 2. Protilátkami mediované antireceptorové endokrinopatie – TH2 odpověď

Tkáň/buňky	proces	klinický projev
TSH receptor	stimulace inhibice	GB tyreotoxikóza hypotyreóza (atrofická tyreoiditida)
Inzulinový receptor	stimulace inhibice	hypoinzulinemická hypoglykémie inzulin-rezistentní hyperglykémie
ACTH receptor	stimulace inhibice	Cushingův syndrom Addisonovo onemocnění
PTH receptor	inhibice	sekundární hyperparatyreoidismus
FSH receptor	inhibice	předčasná menopauza

Primární hypokortikalismus nepatří mezi nejčastější autoimunitní endokrinopatie, ale je nutno zdůraznit, že v současné době vzniká převážně (až 90 %) na základě autoimunitního procesu kůry nadledvin. Kromě těchto klasických autoimunitních endokrinopatií však existují autoimunitní choroby dalších endokrinních žláz (např. autoimunitní paratyreoiditida, gonadální poruchy, autoimunitní hypofyzitida) (4). Autoimunitní endokrinopatie se často váží s řadou dalších, orgánově specifických autoimunit a jejich klinický projev nás musí vést i k vyšetření endokrinních orgánů. Jedná se například o autoimunitní gastritidu, autoimunitní hepatitidu, celiakii, alopecii a vitiligo.

Výskyt autoimunitních endokrinopatií nemusí být pouze izolovaný, ale může docházet k asociaci do tzv. autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) (tabulka 3) (6). Poměrně často se u izolovaných autoimunitních endokrinopatií, jako je např. autoimunitní tyreoiditida či diabetes mellitus 1. typu, nachází asociovaný výskyt autoprotilátek proti dalším endokrinním orgánům, kdy prozatím nejsou ještě přítomny žádné klinické projevy postižení orgánů. Tuto jednotku nazýváme „polyglandulární aktivace autoimunity“ (PAA), obecněji označovaná jako polyklonální aktivace imunity – laboratorní autoimunitní syndrom (9). U autoimunitní tyreoiditidy je velmi častý výskyt autoprotilátek proti steroidy produkujícím buňkám, to je proti jednotlivým vrstvám nadledvin, a to zvláště proti zóna glomerulóza a zóna retikularis a autoprotilátek proti ovarii. Mezi subklinické projevy aktivace autoimunitního procesu patří únava, kardiovaskulární příznaky, metabolické příznaky, porušená reakce na stres.

Autoimunitní tyreopatie

Nejčastějším klinickým projevem autoimunitních endokrinopatií jsou autoimunitní tyreopatie. Výskyt narůstá s věkem a je podstatně častější u žen než u mužů.

Autoimunitní tyreopatie se dělí na dvě skupiny, jednak je to Graves-Basedowova (GB) tyreotoxikóza

a druhou skupinu tvoří záněty štítné žlázy (autoimunitní lymfocytární tyreoiditida), které se dělí na několik subtypů: Hashimotova tyreoiditida, juvenilní tyreoiditida, poporodní tyreoiditida, silentní (němá) tyreoiditida, atrofická tyreoiditida a fibrózní tyreoiditida (13).

Autoimunitní tyreopatie jsou choroby s pomalým průběhem, s různě dlouhým obdobím latence, s remisemi a exacerbacemi a poruchy funkce štítné žlázy jsou někdy i delší dobu latentní. Funkce štítné žlázy u autoimunitní tyreoiditidy je často normální, postupná destrukce štítné žlázy vede k hypotyreóze, vzácněji je u autoimunitních tyreoiditid přítomna hyperfunkce štítné žlázy. Hyperfunkce štítné žlázy dominuje v klinickém obraze GB tyreotoxikózy. Celkové zánětlivé projevy bývají laboratorně prokazatelné (např. zvýšená FW), ale klinicky obvykle málo zřejmé. Lokální nález na krku kolísá od obrazu velkých polynodálních nebo difúzních strum nebo jen štítnou žlázu s normální velikostí až po plnou atrofizaci tkáně štítné žlázy.

Mezi hlavní tyreoidální antigeny, uplatňující se v rámci tyreoidální autoimunity, patří tyreoglobulin (Tg), tyreoidální peroxidáza (TPO), TSH receptor (TSHR), natrium jodid symporter (NIS), ten však ztrácí na klinickém významu. K posouzení aktivity autoimunitního procesu u autoimunitní tyreoiditidy používáme stanovení autoprotilátek proti tyreoglobulinu a proti tyreoidální peroxidáze. Pro diagnózu GB tyreotoxikózy je důležité stanovení autoprotilátek proti TSHR. Laboratorně dostupné vyšetření autoprotilátek proti TSHR (TRAK) nerozlišuje stimulační a inhibiční složku těchto protilátek, které se mohou uplatnit buď při stimulaci cílového receptoru nebo jeho zablokování. Inhibiční protilátky se patogeneticky uplatňují při rozvoji hypotyreózy u atrofické tyreoiditidy. Naopak stimulační protilátky hrají nespornou roli v patogenezi GB tyreotoxikózy, endokrinní orbitopatie, pretibiálního myxedému a tyreoidální akropachie. Je však nutno si uvědomit, že existují autoimunitní tyreopatie, u kterých jsou výše uvedené autoprotilátky

přechodně nebo i trvale negativní (aktivace TH1 a suprese TH2 lymfocytů). Znamená to tedy, že negativní titr protilátek nevylučuje autoimunitní tyreopatii (16).

Diabetes mellitus 1. typu

DM 1. typu je orgánově specifické autoimunitní onemocnění, které se může manifestovat v jakémkoliv věku. Většinou je to však v dětství s náhlým rozvojem nebo vlnovým charakterem (krátkodobé zlepšení-honeymoon) a časně dospělosti a vyznačuje se různě rychle probíhajícím zánikem β -buněk pankreatu, vedoucím k absolutnímu nedostatku inzulínu. Vyskytuje se ve frekvenci 1:250–500 lidí ve věku 20 let.

Plně rozvinutý klinický obraz onemocnění je charakterizován zvýšením glykémie, které bývá spojeno s žízní, poklesem hmotnosti, poruchou vědomí. Dlouhodobě je v rámci nemoci na podkladě glykosylace proteinů sklon ke vzniku dlouhodobých komplikací ledvinových, očních, nervových a sklon k rozvoji aterosklerózy srdce, dolních končetin a mozku. Pro poruchu je typická hyperglykémie a sklon ke ketoacidóze v důsledku uvedeného nedostatku inzulínu.

Již řadu let před klinickým nástupem onemocnění a v jeho průběhu je možno zaznamenat přítomnost cirkulujících autoprotilátek proti některým autoantigenům ostrůvkových buněk a kombinace jejich pozitivitu zvyšuje riziko autoimunitního procesu. Přítomnost těchto autoprotilátek v průběhu onemocnění kolísá a s dovršením procesu destrukce β -buněk pankreatu dochází k jejich poklesu až vymizení. Klinická manifestace DM 1. typu se objevuje až v době, kdy již došlo k destrukci většiny β -buněk pankreatu. U mladých pacientů k této destrukci dochází podstatně rychleji než u starších (většinou během 1–2 let). U pacientů se začátkem onemocnění v dospělém věku probíhá destrukce pomaleji (5–10 let), u nejstarších pacientů i déle.

Jedná se zejména o autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD), tyrozinofosfatáze IA-2 (anti-IA-2, islet antigen 2, antigen Langerhansových ostrůvků 2), inzulínové autoprotilátky (IAA) a další, které společně tvoří komplex autoprotilátek proti ostrůvkovým buňkám (ICA). Jednotlivé autoprotilátky se obvykle neobjevují zároveň, ale postupně. Jako první se u dospělých většinou vyskytují anti-GAD, naopak u nejmladších dětí IAA. Objevení se anti-IA2 je patrně markerem rychlé progresy inzultidy. ICA po nástupu klinických známek onemocnění ve srovnání s výše uvedenými autoprotilátkami rychle klesají, což omezuje jejich využitelnost u pacientů s pomalejším průběhem onemocnění. Vyšetření ICA slouží k diferenciální diagnostice diabetu 1. typu. ICA bývají zachyceny 3–7 let před klinickou manifestací onemocnění, mají screeningový a prognostický význam a objevují se

Tabulka 3. Autoimunitní polyglandulární syndromy

Název	Hlavní spojitost	Vedlejší spojitost
APS I	mukokutánní kandidóza hypoparatyreóza Addisonova choroba	autoimunitní postižení gonád, chronická aktivní hepatitida, maloabsorpční syndrom, autoimunitní alopecie, vitiligo, chronická atrofická gastritida, autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu, ektodermální dystrofie, keratokonjunktivitida, imunologické defekty (deficit T lymfocytů, IgA deficit), Sjögrenův syndrom, lymfocytární hypofyzitida
APS II	Addisonova choroba s autoimunitní tyreoiditidou (Schmidtův sy) nebo diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní tyreoiditida (Carpenterův sy)	chronická atrofická gastritida, autoimunitní alopecie, vitiligo, celiakie, myasthenia gravis
APS III	autoimunitní tyreoiditida	jiná orgánově specifická autoimunitní choroba: např. diabetes mellitus 1. typu, lymfocytární hypofyzitida, autoimunitní proces proti žaludečním složkám, celiakie, autoimunitní hepatitida, vitiligo, autoimunitní alopecie, myasthenia gravis. Není přítomna Addisonova choroba.

u 70–80 % pacientů s DM 1. typu. Anti-GAD mají prediktivní význam pro DM 1. typu, riziko nástupu onemocnění do 5 let od detekce anti-GAD je 50 %. Anti-GAD jsou sice vysoce citlivým markerem DM 1. typu, ale málo specifickým, jelikož se ve vysokých titrech vyskytují i u pacientů trpících polyendokrinními autoimunitními onemocněními. Specifitu testu lze zvýšit použitím dalších markerů např. IAA nebo anti-IA-2. Autoprotiilátky proti IA-2 se vyskytují u 50–80 % osob s nově diagnostikovaným DM 1. typu a u 2–5 % jejich příbuzných. Jsou vysoce asociované s rychlou progresí onemocnění k prokázanému diabetu. Zdá se, že anti-IA-2 protiilátky jsou pro DM 1. typu více specifické než protiilátky proti GAD a méně často se objevují u jiných autoimunitních onemocnění bez DM 1. typu. Autoprotiilátky proti inzulinu mají výlučné postavení pro specifitu inzulinu jako autoantigenu pro β -buňky pankreatu. Vyskytují se asi u 90 % dětí s nově diagnostikovaným DM 1. typu do věku 5 let a u méně než 40 % po věku 12 let (10).

V současnosti je rozlišována skupina pozdního výskytu autoimunitního diabetu u dospělých (LADA) – 5–10 % dříve charakterizovaného DM 2. typu. Diabetes LADA je charakterizován především autoprotiilátkami proti GAD, autoprotiilátky proti inzulinu a IA-2 se u dospělých lidí nacházejí velmi vzácně a ICA autoprotiilátky jsou velmi obtížně detekovatelné.

Autoimunitní Addisonova choroba

V dnešní době je nejčastější příčinou Addisonovy choroby autoimunitní postižení nadledvin.

Nejčastěji je postižena zona glomerulosa a retikularis, zona fasciculata se stává terčem zcela výjimečně a většinou jako poslední buněčná vrstva.

Klinická symptomatologie může být velmi pestrá (astenie, svalová slabost, pigmentace kůže a sliznic, úbytek hmotnosti, nechutenství, zvracení hypotenze, spontánní hypoglykémie, snížená acidita žaludeční šťávy, bolesti v břiše, průjem, zácpa).

Laboratorně nacházíme nízkou hladinu kortizolu při zvýšené hladině ACTH, hyponatrémii, hyperkalémii, plochou glykemickou křivku a chybí stimulace kortizolémie v ACTH testu. Jako imunologický diagnostický marker slouží autoprotiilátky proti antigenům nadledvin. Cílovými antigeny jsou enzymy steroidogeneze, jako 21-hydroxyláza, mikrozomální cytochrom P450 scc a 17 α -hydroxyláza (4). Hlavními autoprotiilátky popsány u Addisonovy choroby u dospělých jsou autoprotiilátky proti enzymu 21 hydroxyláze, které mohou být testovány řadou metod, ale nejvýhodnější je metoda radioimunoeseje. Mikrozomální cytochrom P450 scc a 17 α -hydroxyláza jsou společným antigenem steroidy produkujících buněk endokrinních orgánů, a proto dochází velmi často k mnohočetnému pro-

jevu autoimunity v oblasti nadledvin, ovarií a testes. Autoprotiilátky proti nadledvinám se ale mohou najít u 0,2 % zdravých kontrol, 1,3 % pacientů s dalšími orgánově specifickými autoimunitami, 4 % u nejbližších příbuzných pacienta a 4 % hospitalizovaných pacientů. Význam těchto autoprotiilátek u pacientů bez Addisonovy choroby není zatím znám a přes to se uvažuje, že by mohly být známkou predikce rozvoje autoimunitního postižení nadledvin.

Addisonova choroba se často vyskytuje v rámci APS I. a II. typu.

Autoimunitní postižení příštítných tělísek

I když nejčastější postižení příštítných tělísek je chirurgického původu, přibývá popisů tzv. idiopatických forem a u řady z nich byl prokázán autoimunitní původ. Autoimunitní hypoparathyreóza je především součástí APS typu I, kde se autoprotiilátky proti pří-

štítným tělískům nacházejí až u 38 % osob. Je nutno podotknout, že asi u 6 % běžné populace jsou tyto autoprotiilátky pozitivní. Cílem autoprotiilátek je povrch buněk paratyreoidey a cílovým antigenem je Ca^{2+} senzitivní receptor (4).

Gonadální poruchy

Autoimunitní postižení ovarií lze prokázat až u 15 % neplodných žen a je příčinou časného ovariálního selhání. Autoimunitní poruchy ovarií a testes se vyskytují obvykle současně s autoimunitním postižením nadledvin, kde společným antigenem jsou enzymy steroidogeneze, které jsou přítomny v buňkách všech vrstev kůry nadledviny, placentárním syncytiotrofoblastu, Leidigových buňkách testes, dále v theca interna a granulosa ovariálních folikulů. Podle našich nálezů je autoimunita gonadálních orgánů často spojena i s dalšími autoimunitními endokrinopatiemi, zejména autoimunitní tyreoiditidou a DM 1. typu.

Doporučený postup pro praktické lékaře

- Diagnostika závisí na možnostech pracoviště. Vzhledem k tomu, že všechny autoimunitní endokrinopatie mohou být jak izolované, tak vázány v rámci autoimunitních polyglandulárních syndromů a polyglandulární aktivace autoimunity, je vhodné při vstupní diagnóze vyšetřit co největší škálu orgánově specifických autoprotiilátek, která je laboratorně k dispozici

Autoimunitní tyreoiditida:

- Stanovení autoprotiilátek proti tyreoidální peroxidáze (metoda ELISA) a autoprotiilátek proti tyreoglobulinu (metoda ELISA) v intervalu nejméně 1x ročně
- Stanovení hormonů – ssTSH, fT4
- Sonografické vyšetření štítné žlázy, event. FNAB (dif. dg lymfou a uzlové strupy), dále kontrola cca 1x za 2 roky

Graves-Basedowova tyreotoxikóza:

- Stanovení autoprotiilátek proti TSH receptoru (TRAK) (RIA metoda), v akutní fázi vzhledem k monitoraci floridity 1x měsíčně
- Stanovení hormonů – ssTSH, fT4, T3
- Sonografické vyšetření štítné žlázy, event. FNAB

Diabetes mellitus 1. typu:

- Stanovení autoprotiilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (metoda RIA), tyrozinofosfatáze IA-2 (metoda RIA), inzulinových autoprotiilátek (metoda RIA), autoprotiilátek proti ostrůvkovým buňkám (metoda nepřímé imuno-fluorescence)
- glykémie nalačno a postprandiálně, glykovaný hemoglobin, C-peptid, vyšetření moči

Autoimunitní Addisonova choroba:

- Stanovení autoprotiilátek proti nadledvinám (metoda nepřímé imuno-fluorescence), event. autoprotiilátek proti 21-hydroxyláze (metoda RIA)
- Stanovení hormonů – kortizol, ACTH, funkční synacthenový (ACTH) test
- CT nadledvin

Autoimunitní hypoparathyreóza:

- Stanovení autoprotiilátek proti příštítným tělískům (metoda nepřímé imuno-fluorescence)
- Stanovení vápníku (ionizovaný vápník), parathormon
- Sonografické vyšetření příštítných tělísek

Autoimunitní postižení gonád:

- Stanovení autoprotiilátek proti ovariím a testes (metoda nepřímé imuno-fluorescence)
- Stanovení hormonů – FSH, LH, estradiol, testosteron

Lymfocytární hypofyzitida:

- Stanovení autoprotiilátek proti hypofýze (nepřímá imuno-fluorescence)
- Stanovení hypofyzárních hormonů
- Magnetická rezonance

V rámci autoimunitního poškození gonád jsou přítomny autoprotilátky proti ovariím a testes. Protilátky mohou také blokovat adheenci a penetraci spermií do zona pellucida oocyty a tím snižovat fertilitu (3).

Lymfocytární hypofyzitida

Lymfocytární hypofyzitida (LH) je neuroendokrinní onemocnění, charakterizované autoimunitním zánětem hypofýzy s různým stupněm poruchy hypofyzárních funkcí.

LH se může projevovat bolestmi hlavy, poruchami zorného pole a projevy deficitu hypofyzárních hormonů. Často se vyskytuje ve vazbě na autoimunitní onemocnění štítné žlázy, a to jak na autoimunitní tyreoiditidu, tak GB tyreotoxikózu. Vzácně se váže na centrální diabetes insipidus, Addisonovu chorobu, DM 1. typu, autoimunitní hypoparathyreózu a některá systémová autoimunitní onemocnění, jako je např. systémový lupus erythematosus. Výskyt LH je 5–8x častější u žen než u mužů. U první velké série literárně popisovaných případů LH se zdálo, že výskyt této choroby je silně vázán na těhotenství, kde jsou postiženy ženy ve 2. a 3. trimestru těhotenství a v prvních šesti měsících po porodu. Avšak současné popisy případů ukazují na vzestup výskytu i mimo těhotenství a to u dětí, žen v menopauze a i u mužů. Postižení pacienti mají často v rodinné či osobní anamnéze výskyt autoimunitní choroby.

V neinvazivní diagnostice nabývá významu stanovení autoprotilátek proti hypofýze. Autoprotilátky proti hypofýze byly v posledních letech stanoveny řadou metod, např. komplement fixačním testem, imunofluorescenční metodou, radioimunoesejí nebo pomocí imunoblotu. Jako ideální se ukazuje nepřímá imunofluorescence. Klinický význam mají především vysokoafinitní protilátky s vysokým titrem. Autoprotilátky proti hypofýze mohou časem vymizet, a proto je také nutné posuzovat jejich nálezy v čase klinického rozvoje onemocnění (2).

Terapie autoimunitních endokrinopatií

Již řadu let se v klasické endokrinologii ukazuje, že nasazení substituční hormonální terapie perorálně podávané dokáže celkově zlepšit stav pacienta v té době s tzv. idiopatickými endokrinopatiemi (později s prokázanou autoimunitní etiologií) i v oblastech endokrinních regulací, které zdánlivě s terapií příslušným hormonem nemusí mít vztah (stend by effect). Jedním z takovýchto příkladů bylo podávání tyreoglobulinu, který nejenom vylepšil tyreoidální funkce a zlepšil např. i fertilitu pacientek. Dalším takovým pozorováním bylo podávání inzulínu pacientům s diabetem, který oddálil rozvoj a závažnost onemocnění a tato funkce neodpovídala pouhé substituci hormonem.

Jako jedni z prvních, kteří literárně uzavřeli tento problém, byli v roce 1995 Schlott a Eisenbarth, kteří tuto hormonální terapii u autoimunitních endokrinopatií nazvali izohormonální terapií (8). Spočívá v podávání hormonu endokrinní žlázy, postižené autoimunitním zánětem (např. tyroxinu při autoimunitní tyreoiditidě) a předpokládá se, že podávání hormonu může na jedné straně zklidnit produkující endokrinní buňku, která přestává být terčem autoimunitní reakce a na druhé straně má imunomodulační efekt, kde vyvolá imunologickou toleranci cílových antigenů supresí efektorových T lymfocytů. K objasnění mechanismu suprese autoreaktivních T lymfocytů přispělo poznání v oblasti T regulačních buněk a ukázalo se, že hlavními imunologickými mechanismy, které přispívají k vysvětlení izohormonální terapie, jsou mechanismy navozené orální tolerancí a imunitací aplikovaným antigenem.

Pochopení izohormonální terapie v současné době dává šanci, že se stane optimální terapií autoimunitních endokrinopatií.

MUDr. Pavlína Hrdá

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN
Studničkova 2028/7, 128 00 Praha-Nové Město
e-mail: phrda@endo.cz

Literatura

1. Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (5): 949–959.
2. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005 Aug; 26 (5): 599–614.
3. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bénédic MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004 Mar-Apr; 10 (2): 163–175.
4. Karlsson FA, Kämppe O, Winqvist O, Burman P. Autoimmune endocrinopathies 5. Autoimmune disease of the adrenal cortex, pituitary, parathyroid glands and gastric mucosa. *Journal of Internal Medicine* 1993; 234: 379–386.
5. Kono DH, Theofilopoulos AN. Genetic contributions to SLE. *J Autoimmun* 1996; 9 (4): 437–452.
6. Muir A, Schatz DA, MacLaren NK. Polyglandular failure syndromes. In: deGroot LJ, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: 3rd Ed. W. B. Saunders Co 1994: 3013–3022.
7. Peterson P, Negamine K et al. APECED: a monogenic disease providing new clues to self-tolerance. *Immunol Today* 1998; 19 (9): 384–386.
8. Schlott N, Eisenbarth GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Immunol Today* 1995; 16 (6): 289–294.
9. Šterzl I, Hrdá P, Matucha P, Vavřejnová V, Vondra K, Zamrazil V. Polyglandulární aktivace autoimunity jako projev subklinických endokrinopatií. *Čas Lék Česk* 2007; 146 (3): 256–261.
10. Taplin CE, Barker JE. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2008 Feb; 41 (1): 11–18.
11. Todd JA, Acha-Orbea J, Bell JL et al. A molecular basis for MHC class II associated autoimmunity. *Science* 1988; 240, 1003–1006.
12. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14 (1): 107–120.
13. Volpé R. The natural history of autoimmune thyroid disease. *Thyroidology* 1988; 1: 13–20.
14. Volpé R. The immunology of human autoimmune thyroid disease. In: R Volpé. *Autoimmune endocrinopathies*. New Jersey 1999: 217–245.
15. Weetman AP. Autoimmunity and endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 Suppl 3: 63–66.
16. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 2004; 37 (4): 337–340.

www.medicinapropraxi.cz
www.solen.cz

archiv
na dobré
adrese