

## LĒTINIS AUTOIMUNINIS TIROIDITAS IR JO RYŠYS SU PSORIAZE

**Gabija Tumulavičiūtė, Austėja Šakaitytė**  
*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas*

**Raktažodžiai:** Hašimoto tiroiditas, lėtinis autoimuninis tiroiditas, psoriazė.

### Santrauka

Hašimoto tiroiditas – tai lėtinis autoimuninis skydliaukės uždegimas, atsirandantis dėl imuninių procesų, kuriuos sukelia tokie autoantikūnai kaip antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę, antikūnai prieš tiroglobuliną ir antikūnai prieš TSH receptorius. Ligos paplitimui įtakos turi daugelis veiksnių, tačiau svarbiausi iš jų yra lytis, amžius ir socioekonominis lygmuo. Nustatyta, kad apie 20 proc. atvejų autoimuninis tiroiditas yra susijęs su kitais autoimuniniais sutrikimais. Vienas jų – psoriazė. Psoriazė yra lėtinė uždegiminė odos liga, kuriai būdingos eriteminės plokštelės, padengtos sidabrinu žvynu. Šių dviejų ligų galimą ryšį rodo klinikiniai ypatumai, tam tikri patofiziologiniai mechanizmai, diagnostikos ypatumai ir vaistų poveikis. Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti ir apžvelgti mokslinius literatūros straipsnius, aprašančius autoimuninį tiroiditą, jo paplitimą, žymenis ir ryšį su psoriaze.

### Įvadas

Lėtinis autoimuninis tiroiditas, dar kitaip vadinamas Hašimoto tiroiditu, yra autoimuninė liga, kurios metu skydliaukės ląstelės laipsniškai sunaikinamos dėl autoantikūnų sukeltų imuninių procesų [1]. Manoma, kad šią ligą lemia genetinio jautrumo ir aplinkos veiksnių derinys, dėl kurio prarandama imunologinė tolerancija [2]. Hašimoto tiroidito paplitimas skiriasi priklausomai nuo regiono ir socioekonominio lygmens. Tai dažniausia hipotirozės priežastis išsivysčiusiose šalyse, kai pasauliniu mastu dažniausia priežastis yra nepakankamas jodo suvartojimas su maistu [1,3]. Pacientų kraujyje aptinkama antikūnų prieš skydliaukės audinį ir tiroglobuliną, o skydliaukėje – specifinių imuninių reakcijų požymių (randama limfocitų ir plazmocitų infiltratų, būdingų limfinių folikulų) [1]. Pastebimas šios ligos ryšys su kitais autoimuniniais sutrikimais, tokiais kaip vitiligo, reumatinis artritas, celiakija, sąsaja su psoriaze [4].

**Tyrimo tikslas** – išanalizuoti ir apžvelgti mokslinius straipsnius, aprašančius autoimuninį tiroiditą, jo paplitimą, žymenis ir ryšį su psoriaze.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė mokslinės literatūros analizė naudojant Medline (PubMed) duomenų bazę. Atrinkti ir išanalizuoti 12 viso teksto straipsnių anglų kalba, atitikusių nurodytus raktažodžius.

### Tyrimo rezultatai

**Paplitimas.** Sergamumas lėtiniu autoimuniniu tiroiditu sparčiai išaugo per pastaruosius tris dešimtmečius. Šiuo metu tai yra viena iš labiausiai paplitusių skydliaukės ligų ir jos dažnis yra 0,3–1,5 atvejo 1000 žmonių [5]. Jungtinėse Valstijose ir tose pasaulio vietose, kur jodo suvartojama pakankamai, lėtinis autoimuninis tiroiditas yra dažniausia vyresnių nei šešerių metų vaikų ir suaugusiųjų hipotirozės priežastis [1]. Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad moterys serga bent 4 kartus dažniau nei vyrai. Apskaičiuotas dažnis yra 0,8 atvejo 1000 vyrų per metus ir 3,5 atvejo 1000 moterų per metus [1,3]. Manoma, kad priežastis slypi genetiniame jautrumo, X chromosomos inaktyvacijos modeliuose, kuriuos veikia aplinkos veiksniai, bei mikrobiomos sudėtyje [4]. Danijoje atlikti dvynių tyrimai parodė didesnę autoimuninio tiroidito paplitimą monozygotiniams dvyniams, palyginti su dizigotiniams dvyniams: Hašimoto tiroidito paplitimas tarp monozygotinių dvynių yra 55 proc., o tarp dizigotinių dvynių – tik 3 procentai. Šie duomenys rodo, kad 79 proc. lemia genetiniai veiksniai, o 21 proc. – aplinkos ir lytinių hormonų įtaka. Nustatyta, kad autoimuninio tiroidito paplitimas didėja su amžiumi – dažniausiai liga nustatoma nuo 30 iki 50 metų žmonėms, nors kai kurie šaltiniai teigia, kad diagnozė dažniau nustatoma penktąjį gyvenimo dešimtmetį [1, 2].

Apie 20 proc. atvejų autoimuninis tiroiditas susijęs su kitų organų specifiniais ar sisteminiais autoimuniniais sutrikimais. Daugiausia tyrinėjamas ryšys tarp Hašimoto tiroidito ir papildinio skydliaukės vėžio. Stebimas ryšys tarp Hašimoto tiroidito ir lėtinio autoimuninio gastrito, vitiligo, reumatinio artrito, reumatinės polimialgijos, celiakijos, diabeto, Sjogreno sindromo, išsėtinės sklerozės, sisteminės raudonosios vilkligės, sarkoidozės, alopecijos, psoriazės [4,6]. Nors patogeniniai šių būklių sąsajų mechanizmai nėra aiškūs, keliama hipotezė, kad imuniniai defektai, hormonai, genetiniai ir aplinkos veiksniai gali vaidinti pagrindinį vaidmenį [5].

**Autoimuninio tiroidito žymenys.** Hašimoto ligos etiologija yra menkai suprantama. Daugumai pacientų atsiranda antikūnų prieš įvairius skydliaukės antigenus, kurie atakuoja skydliaukės audinį ir sukelia skydliaukės hormono gamybos nepakankamumą. Iki 10 – 15 proc. sergančiųjų kliniškai akivaizdžia liga serume nerandama antikūnų [1]. 95 proc. pacientų randami antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) (antitirodiniai mikrosominiai antikūnai) [1]. Jie laikomi svarbiausia Hašimoto tiroidito diagnostikos priemone [5]. Daugelis tyrimų parodė, kad anti-TPO vaidina svarbų vaidmenį imuninėje hipotirozės patogenezėje sergant šia liga, nes gali sąlygoti dviejų skirtingų tipų citotoksiškumą: nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą, kurį sukelia natūralūs žudikai (NK ląstelės), ir nuo komplekto priklausomą citotoksiškumą, prisidedantį prie tirocitur žūties ir skydliaukės atrofijos. Anti-TPO pozityvumas gali būti naudojamas prognozuojant perėjimą nuo subklinikinės hipotirozės prie akivaizdaus hipotiroidizmo [2]. 60 – 80 proc. pacientų randami antikūnai prieš tiroglobuliną (anti-Tg) ir antikūnai prieš tirostimuliuojančio hormono receptorius (anti-TSHR). Manoma, kad antikūnai prieš tiroglobuliną gali būti pradinio imuninio atsako raiška, o anti-TPO gali būti vėlesnio imuninio atsako rezultatas [5]. Anti-Tg, skirtingai nei anti-TPO, negali būti naudojamas nuspėti perėjimą nuo subklinikinės hipotirozės prie akivaizdžios hipotirozės [2].

Hašimoto tiroidito patogenezėje svarbus ir citokinių bei chemokinių vaidmuo. IFN- $\gamma$  ir TNF- $\alpha$  stimuliuoja CD4+, CD8+, NK ląsteles, taip pat tikslines ląsteles, tokias kaip tirocitus, sintezuoti ir atpalaiduoti CXCL10 bei kitus nuo IFN- $\gamma$  priklausomus chemokinus, kurie atsakingi už autoimuninio proceso inicijavimą ir tęsimą. Pacientams, kuriems buvo nustatyta aukšto laipsnio limfomonocitinė infiltracija ir hipotirozė, nustatytas didelis nuo IFN- $\gamma$  priklausomų chemokinių kiekis kraujyje, todėl nuo IFN- $\gamma$  priklausomi chemokinai gali būti laikomi agresyvesnių charakteristikų skydliaukės uždegimo, sukeliančio hipotirozė ir skydliaukės destrukciją, žymeniu [2].

Naujausias žymuo, galintis padėti įtarti Hašimoto tiroiditą, yra trombocitų ir limfocitų skaičiaus santykis (PLR). Tyrimai rodo, kad sergančiųjų lėtiniu autoimuniniu tiroiditu šis santykis yra didesnis nei sveikos kontrolinės grupės. Nors ir yra prieštarų vertinimų, manoma, kad PLR santykis gali būti naudinga ir nebrangi papildoma diagnostikos priemonė [7].

**Ryšys su psoriaze.** Psoriazė, dar kitaip vadinama žvyneline, yra lėtinė, imuninės sistemos sukelta uždegiminė odos liga, kuria serga iki 3 proc. populiacijos [8]. Genetinis polinkis yra reikšmingas psoriazės patogenezėje, tačiau aplinkos veiksniai gali suaktyvinti ligą. Psoriazė yra susijusi su įvairiomis ligomis, įskaitant metabolinį sindromą, cukrinį diabetą, širdies ir kraujagyslių ligas, kitas uždegimines autoimunines ligas, pvz., reumatoidinį artritą, celiakiją, Krono ligą [9].

Daugelis perspektyvinių ir retrospektyvių tyrimų esant skirtingam tiriamųjų skaičiui parodė reikšmingą teigiamą psoriazės ir Hašimoto tiroidito ryšį, kurį patvirtintu:

*klinikiniai ypatumai* (pasireiškimas odoje): pacientams, sergantiems Hašimoto tiroiditu ir kitomis skydliaukės ligomis, dažnai pastebima daugybė odos apraiškų. Pavyzdžiui, pacientams, sergantiems psoriaze ir itin sunkiu hipotiroidizmu, buvo pastebėtas reikšmingas odos pažeidimų pagerėjimas normalizavus tiroksino kiekį organizme [9];

*keletas patofiziologinių mechanizmų*, bendrų psoriazei ir skydliaukės ligoms. Vieną iš svarbiausių vaidmenų atlieka hormonai: skydliaukės hormonai ir jų receptoriai, esantys odoje, yra būtini skatinti odos proliferaciją, veikdami kaip endogeniniai odos uždegimo inhibitoriai bei didindami epidermio augimo veiksnio kiekį (skatina keratinocitų proliferaciją ir diferenciaciją). Pastebėta, kad sergančiųjų tiroiditu ilgesni psoriazės suintensyvėjimo periodai, o sergant sunkia psoriaze, padidėja tirotropinio hormono kiekis [9]. Tyrinėjamas ir genetinis ryšys. Naujausi tyrimai rodo, kad IncRNR (ilga nekoduojanti RNR) vaidina lemiamą vaidmenį reguliuojant imunologines funkcijas ir autoimunitetą, ir, manoma, galėtų turėti įtakos šių dviejų ligų vystymuisi kartu. Rastas ryšys tarp STAT4 rs7574865 polimorfizmo ir autoimuninių ligų, tokių kaip sisteminė raudonoji vilkligė, 1 tipo cukrinis diabetas, sisteminė sklerozė, autoimuninės skydliaukės ligos ir psoriazė. Ryšys tarp STAT4 rs7574865 vieno nukleotido polimorfizmo ir skirtingų autoimuninių ligų išlieka prieštaringas ir dviprasmiškas. Kai kurie tyrimai parodė, kad STAT4 rs7574865 polimorfizmas padidina autoimunines skydliaukės ligas bendrojoje, bet ne sergančiųjų psoriaze populiacijoje [11]. Pastebėta ir imunologinė asociacija: svarbus citokinas IL-17 skatina keratinocitus gaminti keletą chemokinių, dėl kurių atsiranda ilgalaikis odos uždegimas, odos barjero pažeidimas ir epidermio hiperproliferacija. Nustatyta, kad IL-17 vaidina svarbų vaidmenį ir sergant autoimuniniu tiroiditu. Įvairių kitų chemokinių, tokių kaip CXCL10, CXCL9, CCL2 ir CCL22 ekspresija buvo pastebėta sergant psoriaze ir autoimuniniu tiroiditu [9,10];

*antikūnai ir ultragarso ypatumai*: psoriaze sergantiems pacientams didesnis anti-TPO, anti-Tg ir Hašimoto tiroidito ultragarsinių požymių paplitimas, pvz., hipoechogeniškumas, pseudomazgiškumas ir padidėjęs kraujagyslių kiekis. Atlikti tyrimai parodė, kad psoriaze sergantiems pacientams buvo rasta ir antikūnų, ir ultragarso požymių, dažniausiai sergantiems vėlyvąja psoriaze ir (arba) nutukusiems [10];

*vaisių poveikis*: psoriazės ir skydliaukės ligų gydymas veikia skydliaukės hormonus ir psoriazės sunkumą *vice versa*.

Etanerceptas: tumoro nekrozės veiksnys alfa (TNF-alfa) yra prouždegiminis citokinas, dalyvaujantis uždegiminių ligų, tokių kaip psoriazė, patogenezėje. Etanerceptas yra TNF-alfa blokatorius, naudojamas psoriazei gydyti. Tyrimai

rodo, kad etanerceptas padidina neaktyvaus TNF alfa koncentraciją psoriaze sergančių pacientų serume, todėl pageidėja odos pažeidimai, tačiau yra stipri neigiama koreliacija tarp tiotropinio hormono ir TNF-alfa, o vidutinis laisvojo tiroksino (FT4) kiekis yra žymiai didesnis psoriaze sergančių pacientų, kurie negydomi etanerceptu [12].

### Išvados

1. Hašimoto tiroidito paplitimas daugiausia priklauso nuo regiono, socioekonominio lygmens, lyties ir amžiaus.

2. Svarbiausi lėtinio autoimuninio tiroidito žymenys yra antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę, antikūnai prieš tiroglobuliną ir antikūnai prieš TSH receptorius, tačiau atsiranda naujų žymenų, galinčių palengvinti diagnostiką ir prognozuoti ligos eigą.

3. Pastebimas reikšmingas teigiamas ryšys tarp psoriazės ir Hašimoto tiroidito, kurį įrodo patofiziologiniai mechanizmai, klinikiniai ir diagnostikos ypatumai, vaistų poveikis.

### Literatūra

- Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/?fbclid=IwAR0Lk0AEvmBSbIZq8NFisYjd\\_ueYVeNKP\\_WGp4ZGhyDydBcP-sMOelcofM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/?fbclid=IwAR0Lk0AEvmBSbIZq8NFisYjd_ueYVeNKP_WGp4ZGhyDydBcP-sMOelcofM)
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(6):101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
- Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2022;10:1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2022;132(3):16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
- Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev* 2020;19(10):102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1125-1128. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.009>
- Erge E, Kiziltunc C, Balci SB, Atak Tel BM, Bilgin S, Duman TT, Aktas G. A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio. *Diseases* 2023;11(1):15. <https://doi.org/10.3390/diseases11010015>
- Papp KA, Gniadecki R, Beecker J, Dutz J, Gooderham MJ, Hong CH, Kirchhof MG, Lynde CW, Maari C, Poulin Y, Vender RB. Psoriasis Prevalence and Severity by Expert Elicitation. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(3):1053-1064. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00518-8>
- Eapi S, Chowdhury R, Lawal OS, Mathur N, Malik BH. Etiological Association Between Psoriasis and Thyroid Diseases. *Cureus* 2021;13(1):e12653. <https://doi.org/10.7759/cureus.12653>
- Alidrisi HA, Al Hamdi K, Mansour AA. Is There Any Association Between Psoriasis and Hashimoto's Thyroiditis? *Cureus* 2019;11(3):e4269. <https://doi.org/10.7759/cureus.4269>
- Hiz MM, Kılıç S, Işık S, Ogretmen Z, Silan F. Contribution of the STAT4 rs7574865 gene polymorphism to the susceptibility to autoimmune thyroiditis in healthy Turk population and psoriatic subgroups. *Cent Eur J Immunol* 2015;40(4):437-41. <https://doi.org/10.5114/cej.2015.57146>
- Roman II, Mocan T, Orasan MS, Jianu EM, Sfrangeu CA, Orasan RI. Relationship between etanercept and thyroid function in patients with psoriasis vulgaris. *Clujul Med* 2018;91(1):42-47. <https://doi.org/10.15386/cjmed-813>

## AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH PSORIASIS

G. Tumulavičiūtė, A. Šakaitytė

Keywords: autoimmune thyroid disease, Hashimoto Thyroiditis, psoriasis, chronic thyroiditis.

### Summary

Hashimoto's thyroiditis is a chronic autoimmune inflammation of the thyroid gland, resulting from immune processes triggered by autoantibodies such as antibodies against thyroid peroxidase, antibodies against thyroglobulin, and antibodies against TTH receptors. The prevalence of the disease is influenced by various factors, with the most significant ones being gender, age, and socioeconomic status. It has been determined that approximately 20% of cases of autoimmune thyroiditis are associated with other autoimmune disorders. One of them is psoriasis. Psoriasis is a chronic inflammatory skin condition characterized by erythematous plaques covered with silvery scales. The potential connection between these two conditions is suggested by clinical features, certain pathophysiological mechanisms, diagnostic characteristics, and the effects of medications. The aim of this study is to analyze and review scientific articles describing autoimmune thyroiditis, its prevalence, markers, and its relationship with psoriasis.

Correspondence to: g.tumulaviciute@gmail.com