

آنچه که باید در باره

تیروئیدیت هاشیموتو

بدانیم

ترجمه

دکتر محمد حسن هدایتی اُمامی

متخصص داخلی - غدد

تابستان ۱۳۹۷

CHAPTER 16. HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Takashi Akamizu, M.D., Ph.D.

Nobuyuki Amino, M.D.

Last Revised: July 17, 2017

Published in <http://www.thyroidmanager.org/> © 2017

Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis)

Author: [Terry F Davies, MD, FRCP, FACE](#)

Section Editor: [Douglas S Ross, MD](#)

Deputy Editor: [Jean E Mulder, MD](#)

© 2018 UpToDate, Inc. All rights reserved.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh Edition ,2018

[John R. Goldblum, MD](#); [Laura W. Lamps, MD](#);

[Jesse K. McKenney, MD](#); [Jeffrey L. Myers, MD](#)

Chapter 8, Thyroid Gland

[Giovanni Tallini](#) and [Thomas J. Giordano](#)

[Paolo Vitti](#) • [Laszlo Hegedüs](#)

Thyroid Diseases

Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment

[Springer](#), 2018

**Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology
Tenth Edition**

[David G. Gardner, MD, MS](#)

[Dolores Shoback, MD](#)

[McGraw-Hill](#), 2018

فهرست

- بیماری های خود ایمنی..... ۵
- تاریخچه بیماری..... ۶
- آسیب شناسی..... ۹
- تیروئیدیت هاشیموتو چگونه به جود می اید؟..... ۱۲
- انفیلتراسیون لنفوسیت ها به درون تیروئید..... ۱۴
- کدام آنتی ژن های تیروئید دخالت دارند؟..... ۱۴
- تیروگلوبولین و پراکسیداز تیروئید..... ۱۴
- گیرنده TSH..... ۱۴
- نقش لنفوسیت های B (B سل ها)..... ۱۸
- آنتی بادی های ضد Tg و ضد TPO..... ۱۹
- آنتی بادی های ضد گیرنده TSH..... ۱۹
- کارهای آنتی بادی های ضد تیروئید..... ۲۱
- نقش لنفوسیت های T (T سل ها)..... ۲۳
- ذخیره ژن V در گیرنده T سل..... ۲۴
- تنظیم ایمنی..... ۲۵
- مکانیسم های بالقوه آسیب تیروئید..... ۲۵
- شناخت خاطره انگیز مولکولی..... ۲۵
- فعال شدن رهگذر ها..... ۲۶
- بیان آنتی ژن های HLA روی سلول های تیروئید..... ۲۶
- آپوپتوز سلول های تیروئید..... ۲۸
- استعداد ژنتیکی..... ۲۹
- عوامل برانگیزاننده..... ۳۰
- عفونت ها..... ۳۰
- استرس..... ۳۱
- جنسیت..... ۳۲
- آبستگی..... ۳۳
- مصرف ید..... ۳۴
- میکروکمربسم جینی..... ۳۵
- سیگار..... ۳۶
- الکل..... ۳۶
- سلنیوم..... ۳۷
- ویتامین D..... ۳۷
- میزان بروز در جمعیت های مختلف..... ۳۸

۳۹	اشکال بالینی تیروئیدیت هاشیموتو.....
۴۱	سیر بیماری هاشیموتو.....
۴۷	تیروئیدیت بی درد، تیروئیدیت پس از زایمان.....
۵۰	انسفالوپاتی هاشیموتو.....
۵۰	افتالمویتهی هاشیموتو.....
۵۱	متابولیسم و اثرات ید.....
۵۲	تشخیص.....
۵۳	نمای بالینی.....
۵۳	آزمایش ها.....
۵۵	سونوگرافی.....
۵۶	اسکن ایزوتوپی.....
۵۶	FNA.....
۵۷	تشخیص افتراقی.....
۶۱	درمان.....

بیماری های خودایمنی تیروئید

بیماری خودایمنی تیروئید را می توان چنین تعریف کرد: بیماری کمپلکس ناشی از واکنش خود ایمنی بر علیه آنتی ژن های تیروئید، که در افرادی با زمینه ژنتیکی خاص پیدا می شود و چندین و چند عامل محیطی پیدایش آن را تسهیل می کند.

بیماری های خودایمنی تیروئید در نمای کلی ، شامل سه سندرم کلاسیک است:

بیماری گریوز ('Graves') با گواتر، پرکاری تیروئید، و در بسیاری از بیماران توام با افتالموپاتی و گاهی توام با درموپاتی و آکروپاکی. ناشی از تولید آنتی بادی هائی بر علیه گیرنده TSH.

تیروئیدیت هاشیموتو با گواتر و با کار طبیعی یا کم کاری تیروئید. ناشی از تولید آنتی بادی هائی بر علیه تیروگلوبولین (tg) و پراکسیداز تیروئید (TPO).

نارسائی اولیه تیروئید (به صورت میکزدم)

این سه سندرم به شکل سندرم های متنوع دیگر هم خودنمایی می کنند، از جمله به صورت اختلال کار موقت تیروئید در ۵-۶٪ زنان پس از زایمان (تیروئیدیت پس از زایمان)، یا بدون ارتباط به آبستنی و زایمان (تیروئیدیت خاموش)، پرکاری تیروئید در نوزادان، کم کاری تیروئید در نوزادان. این سندرم ها از چند نظر وابسته به هم اند: نمای

آسیب شناسی مشابه ای در تیروئید دارند، مکانیسم ایمنی آن ها مشابه هم است، در همه این سندرم ها، چند نفر از افراد یک خانواده دچار این یا آن سندرم می شوند، در یک فرد با گذر زمان از این سندرم به سندرمی دیگر تبدیل می شوند. مکانیسم ایمنی در هر سه سندرم باید نزدیکی بسیاری با هم داشته باشد. تفاوت فنوتیپی آن ها هم مربوط به آن است که در هر فرد چه نوع واکنش ایمنی روی می دهد. مثلا اگر دستگاه ایمنی بر علیه گیرنده TSH، آنتی بادی های تحریک کننده بسازد، فرد دچار بیماری گریوز می شود، و واکنش ایمنی اگر منجر به تولید آنتی بادی های مهار کننده شود یا جریان انهدامی راه بیندازد و سلول ها را از بین ببرد، نتیجه تیروئیدیت هاشیموتو یا میکزدم اولیه است. در این جا در باره تیروئیدیت هاشیموتو بحث می شود.

تاریخچه بیماری

در ۱۹۱۲ هاشیموتو (شکل ۱) در جریان آماده کردن تز دکترای پزشکی خود که در مورد آسیب شناسی تیروئید بیماران عمل شده بیمارستان خود بود، متوجه شد نمای آسیب شناسی تیروئید تعدادی از بیماران، ویژگی های خاصی دارد. چهار بیمار را گزارش کرد؛ او اصرار داشت که بیماری تازه ای را پیدا کرده است. وی نام بیماری آنان را، Struma Lymphomatosa گذاشت. به نکته بسیار مهم دیگری هم در مقاله ۳۰ صفحه ای خود اشاره کرده بود. نمای بافتی استروما لنفوماتوزا خیلی شبیه نمای بافتی بیماری Mikulicz است (این بیماری امروزه به نام سندروم شوگرن معروف است). در پی این گزارش اول، از اینجا و آنجا جهان موارد فراوانی از نمای بالینی و آسیب شناسی این بیماری گزارش شد. دانشمندان بعدی نام های دیگری به آن دادند، از جمله تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئیدیت مزمن، تیروئیدیت لنفوسیتی، گواتر لنفوماتوئید، و آخر از همه تیروئیدیت خودایمنی.



شکل - ۱ - Dr. Hakaru Hashimoto

سیمای کلاسیک این بیماری عبارتست از بزرگی منتشر و بی درد غده تیروئید در زنی جوان یا میانسال. اغلب بیمار دچار کم کاری تیروئید هم هست. سال ها فکر می کردند بیماری شایعی نیست و جراحان بودند که در هنگام جراحی متوجه آن می شدند یا آسیب شناسان در زیر میکروسکوپ به این تشخیص می رسیدند. با استفاده روزافزون از نمونه برداری با سوزن و با آزمون آنتی بادی ها، معلوم شد بیماری بسیار شایعی است؛ حتی طبق برخی از مدارک اخیر فراوانی آن رو به افزایش است. اکنون یکی از شایع ترین بیماری های تیروئید به حساب می آید.

اولین نشانه ناهنجاری ایمنی در این بیماری که متوجه آن شدند، عبارت بود از افزایش بخش گاما گلوبولین پلازما که توسط Fromm و همکارانش کشف شد. این یافته

همراه با نتایج آزمون فلوکولاسیون سرم نشان داد که این بیماری ممکن است به واکنش خودایمنی درازمدتی ربط داشته باشد. Rose و Witebsky به خرگوش ها، عصاره تیروئید خرگوش تزریق، و حالتی ایمنی در آن ها ایجاد کردند و متوجه شدند که در تیروئید این خرگوش ها، تغییراتی بافتی مشابه آن چه در تیروئیدیت هاشیموتو دیده می شود، به وجود آمد. آن ها حتی آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین را در سرم این خرگوش ها پیدا کردند. Riott و همکاران متوجه شدند هرگاه عصاره تیروئید انسان را به سرم بیماری مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو اضافه بکنند، رسوباتی تشکیل می شود. بدین ترتیب معلوم شد سرم بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، حاوی آنتی بادی هائی است بر ضد اجزائی از غده تیروئید انسان؛ کشف بزرگی بود و سرآغازی بود برای کشف مفهومی کاملا تازه و کلان در ایجاد بیماری ها: بیماری های خودایمنی.

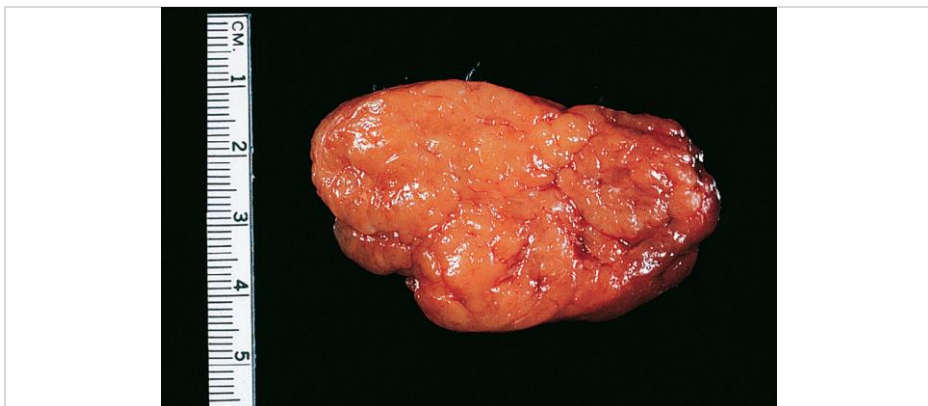
امروزه می توان گفت که تیروئیدیت هاشیموتو بیماری خودایمنی اختصاصی تیروئید است، که در جریان آن غده تیروئید، با دخالت عوامل ایمنی نابود می شود. اکنون می گویند هر فرد که دارای طرح تیپیک در سونوگرافی تیروئید باشد و در خونش آنتی بادی ضد TPO و/یا ضد Tg یافت شود، دچار تیروئیدیت هاشیموتو است. این تعریف با آن چه دکتر هاشیموتو در ۱۹۱۲ گفت بسیار تفاوت دارد. با پیشرفت در شناخت بیماری و فراهم شدن امکانات تازه، تعریف تیروئیدیت هاشیموتو هم دستخوش تغییر شد. اول مبنای تشخیص، یافته های آسیب شناسی بود (انفیلتراسیون لنفوسیتی)، بعد یافته های بالینی (گواتر)، پس از آن یافته های ایمنی شناسی (آنتی بادی ها) ، سپس یافته های سونوگرافی (هیپواکوژنیت تیروئید) مبنای تشخیص قرار گرفت. البته آزمون های کار تیروئید هم در کنار یافته های دیگر، به تشخیص کمک می کند. آنتی بادی ها در سال ۱۹۵۶، و سونوگرافی در دهه ۱۹۸۰ وارد کار پزشکی شد. آزمون های کار تیروئید هم در

اواخر قرن بیستم یکی یکی در کارهای روزمره طبابت مورد استفاده قرار گرفتند و روز به روز، کامل تر و دقیق تر شدند.

آسیب شناسی

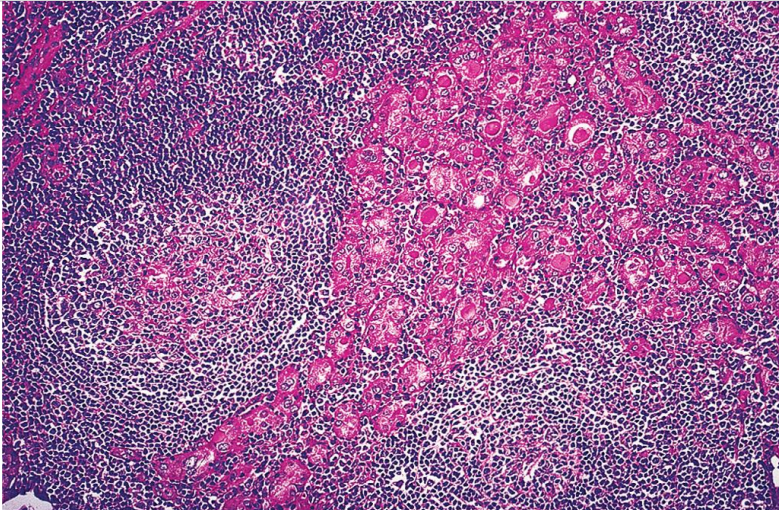
خود هاشیموتو برای این بیماری ۹ یافته آسیب شناسی ذکر کرده بود، شامل: انفیلتراسیون لنفوسیتی، تشکیل فولیکول های لنفاوی، انفیلتراسیون پلاسموسیت ها، پیدایش "سلول های هرتل"، هیپرپلازی سلول های اپی تلیال تیروئید، ریزش سلول های فولیکولی تیروئید، آتروفی فولیکول های تیروئیدی، ندول های کولونیدی، و اسکار.

در مبتلایان به این بیماری، غده تیروئید عموماً به طور متقارن بزرگ است. اغلب لب پیرامید هم حسابی بزرگ شده است. در نمای کلی، بافت مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو به رنگ صورتی تیره، یا زرد رنگ است. قوامش لاستیکی، مثل مداد پاک کن است. سطح آن دارای برجستگی های کوچک و صاف است و به بافت اطراف تیروئید هم چسبندگی ندارد.



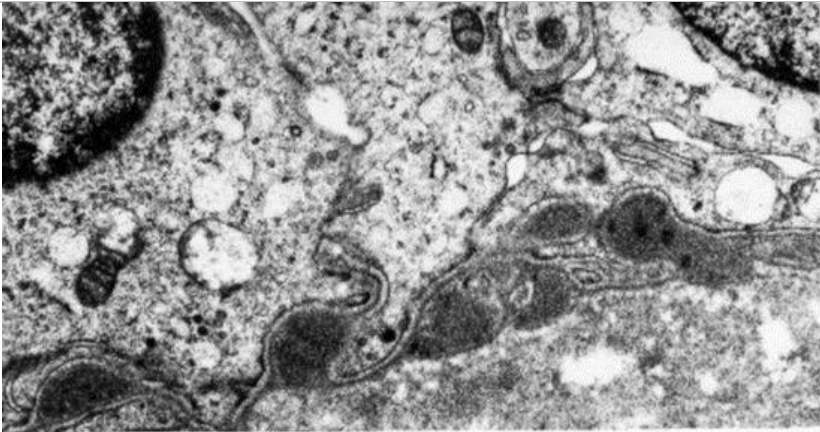
شکل ۲ - تیروئیدیت هاشیموتو. سطح برش گواتر.

در زیر میکروسکوپ در سرتاسر غده تیروئید، نمائی دیده می شود که آمیخته ایست از انهدام سلول های اپی تلیال، انفیلتراسیون لنفوسیت ها، و فیروز. سلول های تیروئیدی، اندکی بزرگترند و رنگی اسیدوفیلی به خود گرفته اند و انباشته از میتوکندری ها هستند؛ آن ها را سلول های Hurthle یا Askanazy می نامند. فضای فولیکولی مچاله شده است، ماده کلوئید یا وجود ندارد یا به شدت کم شده است؛ تنها مقداری ناچیز یا متوسطی از آن دیده می شود. نابودی فضاهای فولیکولی ممکن است شدید باشد، شبیه آن چه در تیروئیدیت Reidle یا تیروئیدیت تحت حاد پیدا می شود. سلول های ژان جسم خارجی و گرانولوم از خصوصیات تیروئیدیت هاشیموتو نیست، در حالی که در تیروئیدیت تحت حاد وجود آن ها از مشخصات بیماری است.



شکل ۳- تیروئیدیت هاشیموتو. فولیکول لنفاوی با مرکز ژرمینال واضح و تغییرات اونکوسیتی در سلول های فولیکولی تیروئید.

در درون فولیکول ها ممکن است دسته دسته سلول های شبیه ماکروفاژ دیده شود. در کنار انفیلتراسیون لنفوسیت ها در بافت بینابینی، فولیکول های لنفاوی واقعی با مرکز ژرمینال هم وجود دارد (شکل ۳). پلاسموسیت های هم چشم گیرند. Totterman مشخصات لنفوسیت های درون تیروئید را مورد بررسی موشکافانه قرار داده است و می گوید تعداد لنفوسیت های T و B به یک نسبت است. در کودکان اکسی فیلی و فیروز، شدت کمتری دارد و هیپرپلازی سلول های اپی تلیال ممکن است واضح تر باشد. در میکروسکوپ الکترونی، رسوبات ماده متراکم مربوط به IgG در راستای مامبران بازال دیده می شود (شکل ۴).



شکل ۴ - تصویر میکروسکوپ الکترونی بافت تیروئید از بیماری مبتلاء به تیروئیدیت هاشیموتو: رسوبات متراکم از IgG و تیروگلوبولین در راستای مامبران بازال سلول های فولیکولی.

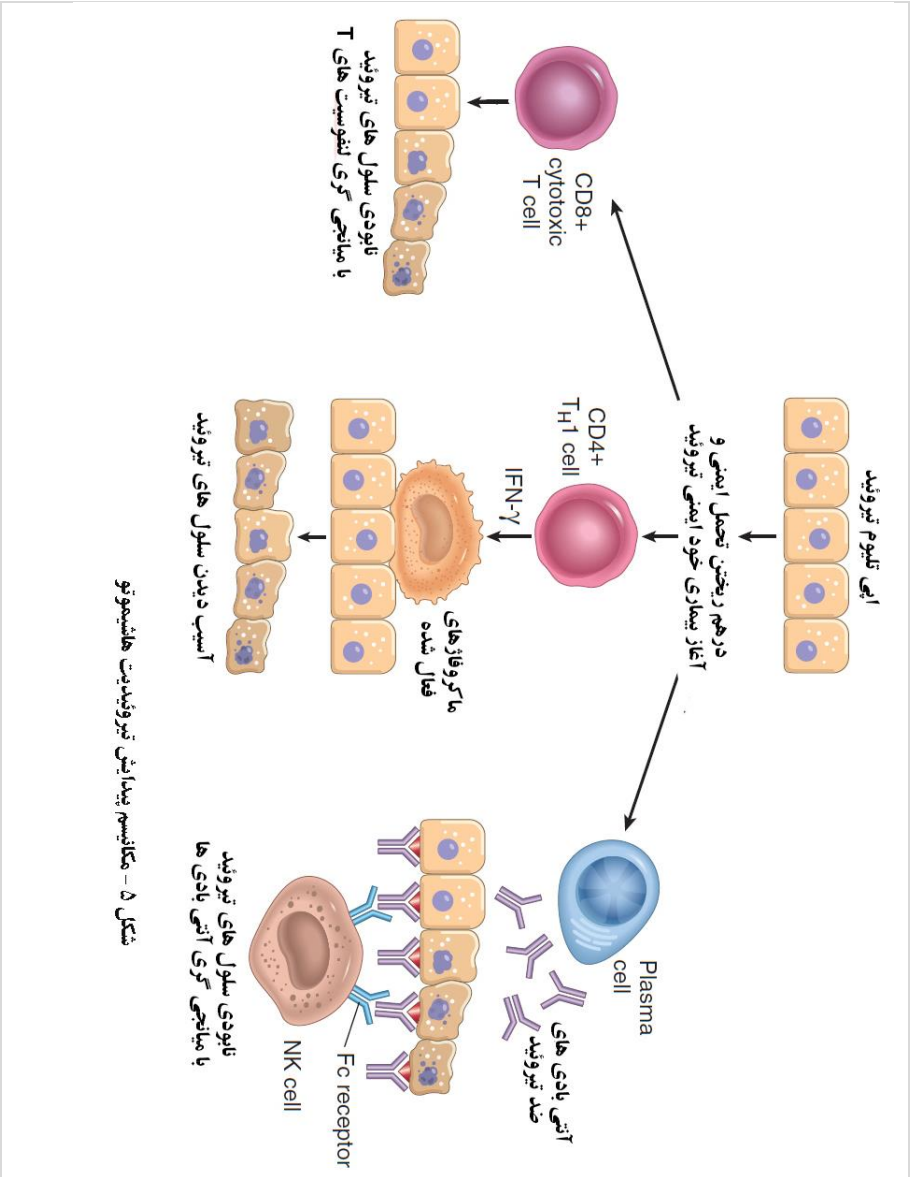
در تیروئیدیت هاشیموتو چقدر از بافت پارانشیم تیروئید باقی می ماند؟ مقدار بافت تیروئیدی که حفظ می شود، در بیماران مختلف و در زمان های مختلف فرق می

کند. برخی موارد حتی بیشتر هم می شود، زیرا تیروئید تلاش می کند کمبود متابولیسم یُد و کاهش ساخت و ساز هورمون های تیروئیدی را جبران کند و به سوی هیپرپلازی سیر می کند. معمول آن است که جریان آسیب شناسی، تمام غده و هر دو لب ، حتی لب پیرامید را فرا بگیرد. ولی تیروئیدیت ممکن است کانونی باشد؛ نمای آن کانون در زیر میکروسکوپ، شبیه تیروئیدیت منتشر است. تیروئیدیت کانونی ممکن است در تیروئیدی که گرفتار بیماری گریوز، تومورهای تیروئید یا گواتر چند گره ای است هم دیده شود. تیموس که در بسیاری از موارد تیروئیدیت هاشیموتو و همچنین در بیماری گریوز، بزرگ می شود، نمای افزایش فعالیت های ایمنی در خود نشان نمی دهد.

نمای بافتی در "تیروئیدیت بدون درد" تقریباً شبیه نمای تیروئیدیت هاشیموتو است. همه نمونه های آن، نمای تیروئیدیت مزمن، کانونی یا منتشر را نشان می دهند. در تقریباً نیمی از نمونه ها، فولیکول های لنفوی هم وجود دارد. درهم ریختن فولیکول های تیروئید، از نماهای بافتی مشخص و شایع این بیماری در مرحله تیروتوکسیکوز انهدامی است؛ سپس در مرحله دیرتر که جریان التهابی فروکش می کند، نمای مذکور از بین می رود. بنابراین در درون غده تیروئید بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است با فعال شدن واکنش ایمنی، "تیروئیدیت بدون درد" پیدا بشود.

تیروئیدیت هاشیموتو چگونه بوجود می آید؟

دستگاه ایمنی بدن را به دو دسته تقسیم می کنند: ایمنی ذاتی (طبیعی Innate immunity) و ایمنی اکتسابی (Adaptive or Acquired Immunity). در ایجاد تیروئیدیت هاشیموتو همین ایمنی اکتسابی است که دخالت دارد. ایمنی اکتسابی توسط لنفوسیت های T و B (T cell و B cell ها) برقرار می شود.



شکل ۵ - مکانیسم پیمایش تیر و کشته شدن هپاتوسیت‌ها

انفیلتراسیون لنفوسیت ها به درون تیروئید

ناهنجاری مشخص بافتی عبارتست از انفیلتراسیون شدید و منتشر لنفوسیت ها، تشکیل مرکز ژرمینال لنفوئیدی متعدد، و انهدام فولیکول های تیروئید. فیروز و نواحی هیپرپلازی سلول های فولیکولی تیروئید (با احتمال زیاد در اثر زیادی TSH) در این جا و آن جای غده تیروئید هم پیدا می شود. واکنش فیبروبلاستی هم، مشابه آن چه که در تیروئیدیت رایدل دیده می شود، ممکن است گسترده باشد. لنفوسیت های درون تیروئید از هر دونوع B و T هستند. لنفوسیت های T و پلاسموسیت ها ممکن است در هر فولیکول تیروئیدی در لابلای سلول های فولیکولی وجود داشته باشند. اخیرا توجه به پیدایش مراکز ژرمینال لنفوئیدی و مجاری لنفاوی در درون تیروئید جلب شده است و این نکته ایست که اهمیت سیتوکین های موضعی را نشان می دهد.

کدام آنتی ژن های تیروئید دخالت دارند؟

در تیروئیدیت خودایمنی مزمن چندین آنتی بادی و لنفوسیت های اختصاصی ضد آنتی ژن های تیروئید را یافته اند. آنتی ژن هایی که در ایجاد بیماری خودایمنی تیروئید نقش دارند، عبارتند از (جدول ۱):

تیروگلوبولین (Thyroglobulin=Tg)

پراکسیداز تیروئید (Thyroid Peroxidase=TPO)

گیرنده TSH (TSHR)

تیروگلوبولین

تیروگلوبولین را سلول های فولیکولی تیروئید می سازند. آن را به درون حفره فولیکولی ترشح می کنند. در آن جا به صورت کولوئید ذخیره می شود. پراکسیداز

تیروئید، ید را به مولکول های تیروزین موجود در تیروگلوبولین می چسباند، دو مولکول تیروزین یددار را هم، به هم وصل می کند تا مونویدوتیروزین یا دی یدوتیروزین بسازد.

جدول ۱- مشخصات سه اتوانتی ژن اصلی تیروئید			
تیروگلوبولین	پراکسیداز تیروئید	گیرنده TSH	آتوانتی ژن تیروئید
۸	۲	۱۴	جایگاه روی کروموزوم
۲۷۴۸	۹۳۳	۷۴۳	تعداد اسید آمینه
گلیکوپروتئینی یددار	آنزیمی هموپروتئینی	گیرنده وابسته به پروتئین G	چه نوع پروتئینی هست
۶۶۰	۱۰۵ - ۱۱۰	۸۵	وزن مولکولی (kDa)
ذخیره دو هورمون تیروئیدی T3 ، T4.	یددار کردن و چسباندن تیروزین ها برای ساختن هورمون های تیروئیدی	گیرنده TSH	چه وظیفه ای دارد؟
استیل کولین استراز	میلوپراکسیداز	گیرنده LH و FSH	پروتئین های مشابه

به موش ها تیروگلوبولین یا TPO را، به عنوان آنتی ژن، تزریق کرده اند و دیده اند که این موش های دچار تیروئیدیت خودایمنی می شوند و فهمیده اند که این دو ماده، بالقوه می توانند در ایجاد تیروئیدیت هاشیموتو در انسان نقش داشته باشند.

ژن تیروگلوبولین ممکن است ژنی مناسب برای بیماری خودایمنی تیروئید باشد، زیرا که می تواند گونه هائی از تیروگلوبولین، با اثر ایمنی زائی متفاوت بسازد.

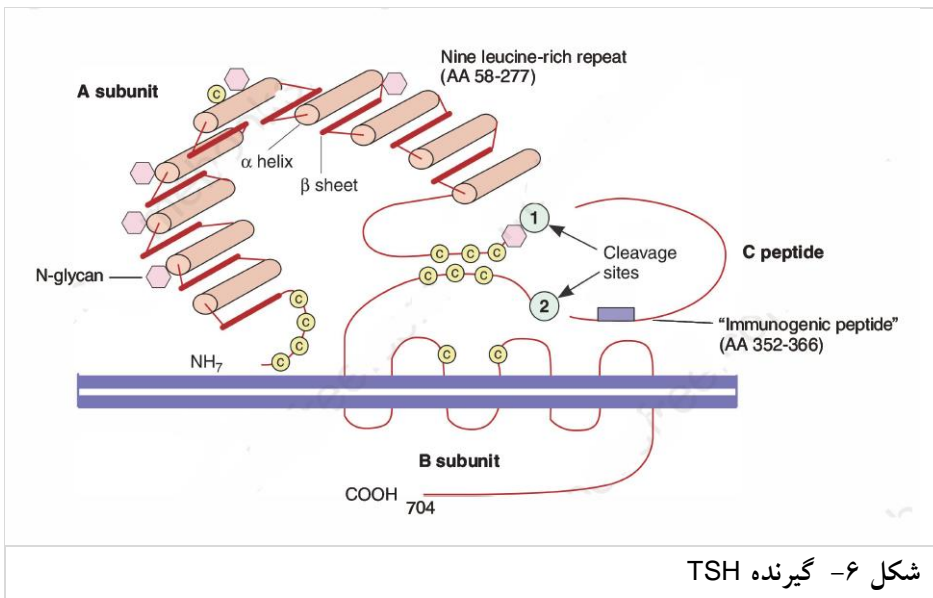
سلول های فولیکولی تیروئید با تحریک TSH، مقداری تیروگلوبولین از کولوئید بر می دارند، با پپتیدازها، آن را تجزیه می کنند و تیروکسین (T4) و تری یدو تیرونین (T3) را از آن جدا می کنند. این دو هورمون را به فضای خارج سلولی رها می کنند. بخشی از تیروگلوبولین را می توان در خون افراد سالم پیدا کرد؛ در مبتلایان به همه نوع بیماری تیروئید ممکن است مقدار تیروگلوبولین در خون زیاد شود.

تیروگلوبولین گلیکوپروتئینی است بزرگ و دارای دو جزء؛ وزن مولکولی هر جزء آن نزدیک به ۳۳۰ kDa است. در کل دارای ۷۲ مولکول تیروزین است. در آزمایشگاه می توان ۴۵ تا ۱۰۰ را یددار کرد. لیکن در بدن فرد، تنها تعداد اندکی از آن ها، ید به خود می گیرند. این چند تیروزین هم در توالی اسیدآمینه ای مشخصی در نزدیکی انتهای آمینی و کربوکسی مولکول تیروگلوبولین قرار دارند. هم تعداد ید های اضافه شده به تیروگلوبولین و هم تغییرات پس از ترجمه آن، احتمالاً در قدرت ایمنی زائی تیروگلوبولین تاثیر دارد.

پراکسیداز تیروئید همان آنزیم کلیدی در هورمون سازی تیروئید است. جایگاه آن روی میکروویلی های سلول های فولیکولی تیروئید است؛ درست در سطح تماس با حفره فولیکولی. ژن TPO انسان رمزگذار آنزیمی است گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۱۰۷ کیلودالتون، شامل ۹۳۳ اسیدآمینه با ده درصد کربوهیدرات. درست در انتهای کربوکسی آن قطعه داخل غشای سلولی قرار دارد. TPO دو کار انجام می دهد: هم به تیروزین ها، ید اضافه می کند، هم یدوتیروزین ها را به هم می چسباند و دو هورمون T3 و T4 را می سازد.

پلی مورفیسم در ژن TPO با تشکیل آنتی بادی ها ارتباطی دارد، ولی ارتباط مستقیمی با تیروئیدیت هاشیموتو نداشته است.

فکر می کنند Anti-Tg Ab نقشی در کشتن سلول های فولیکولی تیروئید دارد. این کار از راهی غیر از تثبیت کمپلمان انجام می شود. متوجه شده اند هرگاه سلول های پوشیده از آنتی ژن را در محیطی قرار بدهند که حاوی آنتی بادی است، از طریق سلول های کُشنده طبیعی و ماکروفاژها نابود می شوند: چنین رویدادی را "مرگ سلول ها با کمک آنتی بادی ها توسط سلول های مامور این کار" می نامند. این سلول های مامور، از طریق گیرنده های Fas به سلول های هدف می چسبند. این کار ها در این ویترو اتفاق می افتد. معلوم نیست در بدن بیمار هم Anti-Tg Ab بتواند به تیروگلوبولین فولیکولی دسترسی پیدا کند یا چگونه چنین کمپلکسی می تواند به سطح سلول بچسبد. خوب است اشاره شود که آنتی بادی ضد Tg و (ضد TPO) مادر از جفت می گذرد ، به جنین می رسد، ولی سلول های فولیکولی تیروئید جنین را نمی کشد.



شکل ۶- گیرنده TSH

گیرنده TSH دارای ۷۶۴ اسید آمینه است و جزء گیرنده های وابسته به پروتئین G است. بخش اصلی خارج سلولی آن ۴۱۵ اسید آمینه دارد. بقیه که شامل ۳۴۹ اسید آمینه است سه بخش دیگر این مولکول را می سازد: شامل هفت قطعه داخل غشائی و قطعات داخل سیتوپلاسمی رابط بین آن هفت قطعه، و دم داخل سیتوپلاسمی (شکل ۶).

TSH به چند جایگاه روی قطعه خارج سلولی گیرنده خود می چسبد. mRNA گیرنده TSH را در بسیاری از بافت های یافته اند: فیروبلاست ها، آدیپوسیت ها، سلول عضله قلب، سلول های هیپوفیز، سلول های استخوان، و مغز. هنوز نقش گیرنده TSH در بسیاری از این بافت ها روشن نیست. طبق برخی از شواهد، گیرنده TSH می تواند دگرگونی هائی در کار سلول های استخوان و آدیپوسیت ها ایجاد کند. گفته اند که وجود گیرنده TSH در بافت های پشت چشم و پوست، در ایجاد افتالموپاتی و درموپاتی گریوز دخالت دارد.

نقش لنفوسیت های B (B cell)

لنفوسیت های B برداشته شده از بافت تیروئید مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو، لنفوسیت هائی هستند فعال شده، زیرا در این ویترو خودبخود می توانند آنتی بادی های ضد تیروئید ترشح کنند. بنابراین خود غده تیروئید جایگاه اصلی ترشح آنتی بادی های ضد تیروئید است. شواهد دیگری هم در تأیید این گفته در دست داریم: پس از برداشتن تیروئید و در مدت درمان با داروهای ضد تیروئید، غلظت آنتی بادی های ضد تیروئید در سرم بیماران کاهش می یابد. طبق مدارک دیگر، بافت های لنفاوی خارج تیروئید هم، آنتی بادی ضد تیروئید می سازند.

آنتی بادی های ضد Tg و ضد TPO

تقریباً در سرم تمام بیماران مبتلاء به تیروئیدیت هاشیموتو، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین (Anti-Tg Ab) و ضد پراکسیداز تیروئید (Anti-TPO Ab)، آن هم با غلظت زیاد وجود دارد (جدول ۲). در مبتلایان به سایر بیماری های تیروئیدی، از جمله بیماری گریوز، و در بسیاری از افرادی که هیچ نشانه ای بالینی یا بیوشیمیایی از بیماری تیروئید ندارند و احتمالاً دچار تیروئیدیت خفیف هستند هم، می توان این آنتی بادی ها را البته معمولاً با غلظتی کمتر یافت. به طور متوسط، بسته به شیوه انجام آزمایش، تا ۲۰ درصد زنان، دارای چنین آنتی بادی هائی هستند. این آنتی بادی ها پلی کلونال هستند. معمولاً ایمونوگلوبولین G1 (IgG1) یا IgG3 هستند، ولی ممکن است از هر زیر گروه IgG باشد، بنابراین توانائی آن ها در تثبیت کمپلمان (عمدتاً IgG1 و IgG3) و عبور از جفت متفاوت خواهد بود. برخی از آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز تیروئید می توانند در این ویترو سلول های تیروئیدی را نابود کنند و برخی از آنتی بادی های ضد پراکسیداز تیروئید می توانند فعالیت آنزیم TPO را مهار کنند، البته در هر دو مورد، اختلاف نظر وجود دارد. پلی کلونال بودن این آنتی بادی ها خود دلیل محکمی است دایر بر این که پدیده ای ثانویه اند و در پی آسیبی که لنفوسیت های T در تیروئید ایجاد می کنند، تولید می شوند.

آنتی بادی های ضد گیرنده TSH

سال ها پیش سرم بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز را به حیوانات تزریق کردند و متوجه شدند که غده تیروئید آن ها تحریک می شود و این تحریک مدت های طولانی برقرار می ماند و به همین دلیل همان موقع آن را "محرک طولانی اثر تیروئید" (LATS= Long-Acting Thyroid Stimulator) نامیدند. مدتی بعد متوجه شدند که بخش IgG سرم این بیماران، اثر تحریکی بر تیروئید دارد، که کیفیتاً در

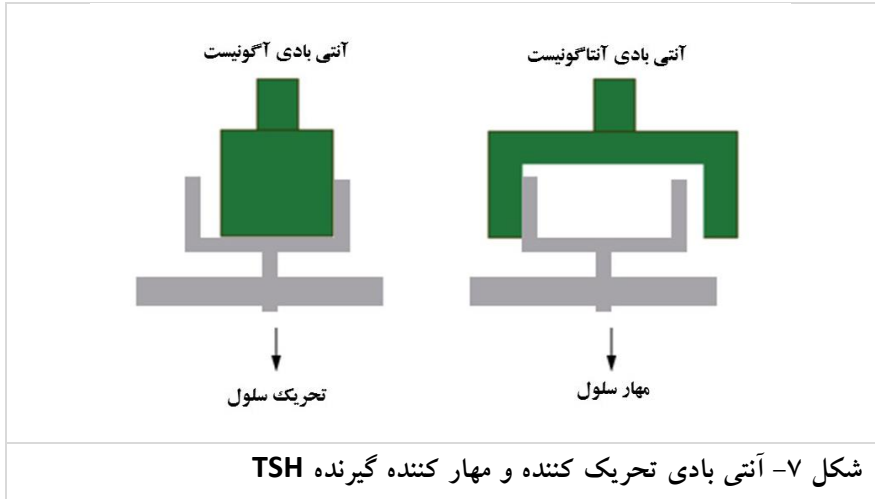
بسیاری از آزمایش های زیستی شبیه اثر TSH است، و همچنین متوجه شدند که این محرک ها، مانع چسبیدن TSH نشاندار با رادیوآکتیو به غشاء سلول های تیروئید می شود؛ به عبارت دیگر بخش IgG سرم بیمار، دارای آنتی بادی ضد گیرنده TSH است که مثل آگونیست TSH عمل می کند. بعد ها با استفاده از آزمایش چسبیدن رقابتی به TSH، در سرم بعضی از بیماران مبتلاء به تیروئیدیت هاشیموتو هم آنتی بادی های ضد TSH را یافتند که به جای آن که تحریک کننده بافت تیروئید باشند، مانع تاثیر TSH می شوند. این آنتی بادی ها هم پلی کلونال هستند. آنتی بادی های تحریک کننده و مهارکننده TSH به آن بخش از جزء خارج سلولی گیرنده که سرشار از قطعه های تکراری لوسین است، می چسبند (شکل ۷).

جدول ۲- فراوانی تخمینی آنتی بادی های ضد تیروئید (%)

Anti TPO Ab	Anti Tg Ab	Ant TSHR Ab	
۲۷ - ۸	۲۰ - ۵	۰	توده مردم
۸۰ - ۵۰	۷۰ - ۵۰	۹۵ - ۸۵	بیماری گریوز
۱۰۰ - ۹۰	۹۰ - ۸۰	۲۰ - ۱۰	تیروئیدیت خودایمنی
۵۰ - ۳۰	۵۰ - ۳۰	۰	بستگان بیماران مبتلاء به تیروئیدیت خودایمنی
۴۰ - ۳۰	۴۰ - ۳۰	۰	دیابت نوع ۱
حدود ۱۴	حدود ۱۴	۰	زنان آبستن

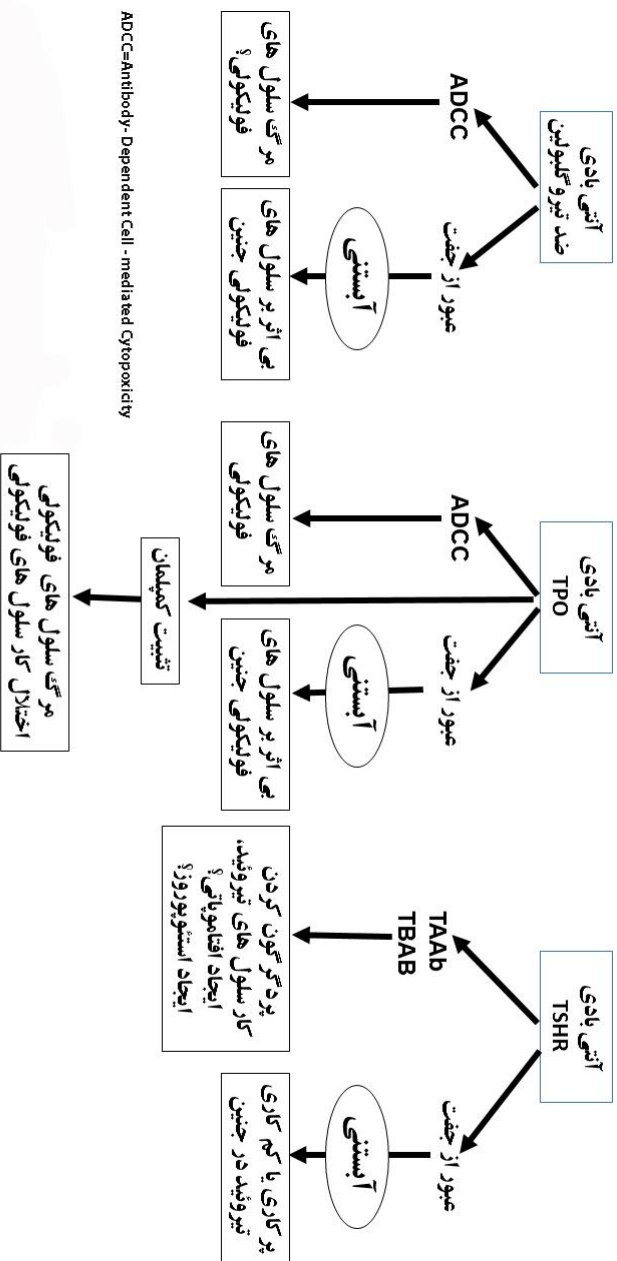
آنتی بادی های مهار کننده ضد گیرنده TSH و آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز تیروئید را گاهی در مبتلایان به تیروئیدیت خودایمنی آشکار و تحت بالینی، عمدتاً از نوع آتروفیک یافته اند. همچنین بیمارانی گزارش شده اند که در زمان های

متفاوت دچار بیماری گریوز یا تیروئیدیت هاشیموتو بوده اند؛ در دوران هر یک از دو حالت مذکور، بیشتر دارای آنتی بادی های تحریک کننده یا بیشتر دارای آنتی بادی های مهارکننده گیرنده TSH بوده اند. هر دو نوع آنتی بادی ها از جفت می گذرند و بر کار تیروئید جنین اثر می گذارند.



کارهای آنتی بادی های ضد تیروئید

Anti-Tg Ab و Anti-TPO Ab بالقوه می توانند کمپلمان را تثبیت کنند؛ البته تنها زیرگروه خاصی از IgG ها دارای این توانائی هستند. در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، همین امر، یعنی اثر سلول کُشی تثبیت کمپلمان توسط آنتی بادی، به نابودی سلول های تیروئید کمک می کند. البته اهمیت آن در مقایسه با آپوپتوز ناشی از لنفوسیت T-سیتوکین، ناچیز است. مهم تر از آن نقشی است که لنفوسیت های B آنتی بادی ساز در عرضه آنتی ژن تیروئیدی چسبیده به آنتی بادی به لنفوسیت های T به عهده دارند.



شکل ۸ - اثرات آنتی بادی های مختلف بر سلول های تیروئیدی

نقش T سل ها

T سل ها در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، نسبت به آنتی ژن های آماده شده تیروئید و پپتیدهای حاصل از این آنتی ژن ها واکنش نشان می دهند. این T سل ها های فعال شده، سیتوکین ها را ترشح می کنند که خود چندین نوع از سلول های ایمنی دیگر را به فعالیت وامیدارند. در تیروئیدیت هاشیموتو ، T سل ها دارای سه نقش زیر هستند (جدول ۳):

(۱) - نقشی که در ساختن آنتی بادی ها به عهده دارند (کاری از نوع Th2)

(۲) - کُشتن سلول های فولیکولی تیروئید ، از راه آپوپتوز، با فعال کردن T سل های سلول کُش (کاری از نوع Th1)

(۳) - تنظیم واکنش ایمنی موضعی

لنفوسیت $Th1\ CD4+$ هنگام تحریک توسط آنتی ژن، سه ماده زیر را ترشح می کند: انترلوکین-۲ (IL-2)، انترفرون گاما (INF-Gamma)، و فاکتور نکروز تومور بتا (TNF-Beta).

لنفوسیت های $Th2$ ، در مقابل، هنگام تحریک توسط آنتی ژن ها، انترلوکین-۴ (IL-4)، و انترلوکین-۵ (IL-5) ترشح می کنند.

در تیروئید بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو هر دو نوع T سل وجود دارد، البته تعداد لنفوسیت های $Th1$ خیلی بیشتر است. کلون T سل هائی را که باعث نابودی سلول های تیروئیدی خودی می شوند، در خون بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو یافته اند؛ این، با احتمال زیاد، همان مکانیسمی است که باعث آپوپتوز سلول های پوششی فولیکول تیروئید می شود.

جدول ۳ - زیرگروه های T سل ها

زیر گروه T سل ها	سیتوکین های تولیدی
CD4+ Th1	IL-2 , IFy
CD+ Th2	IL-4 , IL-5
CD4+ Th17	IL-17 , TNF α
CD+CD25+Foxp3 Tregs	IL-10 , IL-35
CD8+	IFy , TNF α , Chemokines

ذخیره ژن V در گیرنده T سل

دو نوع گیرنده T سل وجود دارد؛ گیرنده های متشکل از دو زنجیره آلفا و بتا ، و دو زنجیره گاما و دلتا. بیش از ۹۵٪ گیرنده ها از نوع آلفا-بتا هستند. دو زنجیره آلفا و بتا با پیوند غیر کووالانسی به یکدیگر چسبیده اند. هر گیرنده T سل ، شبیه قطعه Fab آنتی بادی ها است. هر زنجیره از چهار قسمت پروتئینی تشکیل شده است: بخش متغیر (V= Variable) ، بخش متنوع (D= Diversity) ، بخش رابط (J= Junctional) ، و بخش ثابت مشترک (C= Constant; C alfa. C beta). هر یک از ژن های V ، D ، و J ، جایگاه خاصی را در گیرنده T سل ها رمز گذاری می کند؛ این جایگاه همان است که کمپلکس HLA-آنتی ژن را می شناسد و به آن می چسبد. به عبارت دیگر، ویژگی آنتی ژن از همین را تعیین می شود. علاوه بر آن که ژن های V (بیش از ۱۰۰ ژن) ، و J (بیش از ۵۰ ژن) در ژنوم بسیار زیاد است، در ژن D هم شانسی نوکلئوتیدهای، اضافه و حذف می شود و از این طریق امکان ساختن گیرنده های T سل، به تعداد فوق العاده متنوع فراهم می شود و این ناحیه که CDR3 (ناحیه تعیین کننده تکمیلی سوم) Third Complementarity Determining Region) نامیده می شود، به صورت جایگاه اصلی شناخت آنتی ژن ها در می آید.

در برخی از بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو تنوع T سل محدود است (تنها از چند کلون تشکیل شده است)، لیکن معمولاً در T سل درون تیروئید و درون

خون مبتلایان به این بیماری، ژن های V بسیار متفاوتی برای رمز گذاری گیرنده های آنتی ژنی T سل وجود دارد. این یافته حاکی از آن است که در زمانی که نمونه آسیب شناسی بیمار در اختیار آسیب شناس قرار می گیرد، در ایجاد بیماری، اپی توپ های آنتی ژنی متعددی دخالت دارند.

تنظیم ایمنی

شکلی وجود ندارد که بخشی از کنترل کلی دستگاه ایمنی با دخالت T سل های سرکوب کننده (تنظیم کننده) (Treg cell = CD4+CD25+Foxp3+) انجام می شود؛ سرکوب یا با دخالت مستقیم خود این سلول یا با دخالت سیتوکن هائی که می سازد، انجام می شود. در مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو، ممکن است تعداد یا توان این سلول های تنظیم کننده کم باشد. از راه های دیگر هم سرکوب ایمنی اتفاق می افتد: مثل تاثیر مستقیم سیتوکن ها و تاثیر T سل های دچار "آنرژي". مکانیسم های متعدد دیگری هم وجود دارد، مخصوصا خود آنرژي و حذف سلول ها با آپوپتوز.

مکانیسم های بالقوه آسیب تیروئید

برای ایجاد تیروئیدیت هاشیموتو باید تحمل بدن نسبت به آنتی ژن های تیروئیدی در هم بشکند؛ جندین فرضیه در مد نظر قرار گرفته است. در مورد همه بیماری های خود ایمنی، همین ها فرضیه های اصلی هستند: (۱) شباهت خاطره انگیز مولکولی، (۲) فعال شدن "رهگذر" ها، از جمله بیان آنتی ژن های لکوسیت انسان (HLA)، و (۳) فعال شدن آپوپتوز سلول های تیروئیدی با چسبیدن چسبانه fas به fas.

شباهت خاطره انگیز مولکولی

طبق این فرضیه علت پیدایش تیروئیدیت هاشیموتو واکنش ایمنی به آنتی ژنی خارجی (مثلا ویروس) است که شباهت ساختمانی با ماده ای از بدن دارد. به عنوان مثال

هم باکتری ها و هم انسان دارای پروتئین های heat shock هستند. در جریان یک عفونت باکتریائی بدن بر ضد آن پروتئین های heat shock، آنتی بادی هائی می سازد و T سل ها را به واکنش وامیدارد. این آنتی بادی ها و T سل ها ممکن است با پروتئین heat shock بدن میزبان واکنش نشان بدهند. هرگاه آن پروتئین خاطره انگیز، آنتی ژنی تیروئیدی باشد بر روی سلول های تیروئیدی، نتیجه کار تیروئیدیت خواهد بود. مجموعه HLA فرد و چگونگی بازشناسی آنتی ژن تیروئید هم دارای نقشی مهم است.

فعال شدن "رهگذر" ها

ویروس ها یا لنفوسیت های غیراختصاصی فعال شده که گذارشان به تیروئید می افتد، ممکن است باعث شوند که در همان محل حضورشان، سیتوکین هائی رها شود؛ این سیتوکین ها به نوبه خود ممکن است در همان جا، T سل های اختصاصی تیروئید را به فعالیت وادارند. در مدل حیوانی انسولیت و در مدل تجربی تیروئیدیت خودایمنی، شواهدی به نفع این فرضیه "تاثیر رهگذر" ها یافته اند.

بیان آنتی ژن های HLA روی سلول های تیروئید

مولکول های کلاس دو HLA، روی سلول های تیروئید مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو وجود دارد، این در حالی است که روی سلول های تیروئید افراد سالم این آنتی ژن ها ظاهر نمی شوند. هرگاه T سل ها (مثلا توسط عفونت ویروسی) فعال شوند، با تولید انترفرون گاما و سایر مواد تولیدی T سل ها، و تاثیر این مواد، آنتی ژن های کلاس دو HLA، روی سلول های فولیکولی تیروئید پیدا می شوند. خود ویروس ها هم می توانند مستقیما همین کار را بکنند. سلول های تیروئیدی که حالا دارای مولکول های کلاس II کمپلکس اصلی سازگاری نسجی (Major Histocompatibility Complex = MHC) شده اند، می توانند آنتی ژن ها (چه بیگانه، چه خودی) را به T سل ها عرضه

کنند و آن‌ها را به فعالیت وادارند. مشاهدات زیر شواهدی است که به طور غیرمستقیم این فرضیه را تأیید می‌کند:

■ تزریق انترفرون گاما، از طریق آوردن مولکول‌های کلاس دو MHC بر روی سلول‌های فولیکولی تیروئید، در موش‌های مستعد، باعث تیروئیدیت خود ایمنی می‌شود.

■ سلول‌های فولیکولی تیروئید که دارای مولکول‌های کلاس دو MHC شده‌اند، می‌توانند آنتی‌ژن‌های پپتیدی ویروس‌ها را به T سل‌های همانند سازی شده انسان عرضه کنند.

■ سلول‌های تیروئیدی پیوندی خودی، بدون حضور سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عادی دیگر، می‌توانند به T سل‌های همانند سازی شده اختصاصی آنتی‌ژن تیروئید بچسبند.

همه این یافته‌ها قویاً این نظر را تأیید می‌کند که عفونت می‌تواند مولکول‌های کلاس دو MHC را روی سلول‌های تیروئید انسان بیاورد، بالنتیجه این سلول‌ها می‌توانند مثل سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن کار کنند، و در تیروئید واکنش خودایمنی راه بیندازند. سلول‌های داندريتیک و B سل‌های درون تیروئید هم می‌توانند وظیفه عرضه کردن آنتی‌ژن را به عهده بگیرند، و به صورت مولکول‌های تحریک‌کننده کمکی برای عرضه باکفایت تر آنتی‌ژن‌ها، ایفای نقش کنند. ایجاد بیماری گریوز در موش با استفاده از فیروبلاست هائی که آنتی‌ژن گیرنده TSH و مولکول‌های کلاس دو MHC را در سطح خود دارند، دلیل دیگری است در تأیید همین مکانیسم ایجاد بیماری.

از طرف دیگر موشی ترانس ژنیک که انترفرون گاما روی سطح سلول‌های تیروئیدش وجود داشت، به جای آن که فراوان تر دچار تیروئیدیت خود ایمنی تجربی

شود، کمتر دچار آن شد. به خاطر تداخل بالقوه در بیان آنتی ژن تیروئید، اهمیت این یافته نامشخص است.

آپوپتوز سلول های تیروئیدی

مرگ سلول های تیروئیدی در بیماری هاشیموتو پدیده، اصلی و مرکزی است. سلول های تیروئید در حال طبیعی، روی سطح خود چندین گیرنده مرگ، از جمله Fas ظاهر می کنند. دستگاه علامت دهی " fas - چسبانه Fas"، پس از فعال شدن، به انهدام سلول های فولیکولی تیروئید کمک کنند. در تیروئیدیت خود ایمنی، سلول های عرضه کننده آنتی ژن و Th1 سل ها، سیتوکین هائی نظیر انترلوکین ۱ (IL-1) رها می کنند؛ این سیتوکین ها سلول های فولیکولی تیروئید را وامیدارند تا Fas فعال و هم چنین چسبانه Fas را روی سطح خود ظاهر سازند و از این طریق شرایط مرگ خودخواسته (آپوپتوز) را فراهم کنند. در یک مطالعه دو دسته سلول فولیکولی تیروئید را جداگانه با سلول های تیروئیدی که خود چسبانه Fas داشتند، مخلوط کردند و متوجه شدند که در هر دو دسته آپوپتوز اتفاق افتاد. دسته اول را از بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو گرفته بودند و به خاطر همین بیماری در سطح خود Fas داشتند، و دسته دوم را از افراد سالم گرفته بودند، فاقد Fas بودند و با افزودن IL-1b، دارای Fas شده بودند. بدین ترتیب هر رویدادی که منجر به تولید IL-1b در درون غده تیروئید شود، خود سلول های تیروئید باعث مرگ یکدیگر می شوند. لیکن احتمال بیشتر آن است که مرگ سلول های تیروئیدی ناشی از انبوه T سل های فعال دارای چسبانه Fas باشد که مستقیماً با چسبیدن به Fas روی سلول های تیروئیدی، آن ها را می کشند. راه اصلی مرگ سلول ها در بیماریهای خودایمنی، همین است.

بیماری های وابسته به IgG4 دسته ای تازه از بیماری ها هستند که اولین بار در رابطه با پانکراتیت خودایمنی مطرح شد. در بیمارانی که دچار پانکراتیت خودایمنی هستند، کم

کاری تیروئید بسیار شایع است. بر مبنای بود و نبود IgG4 در رنگ آمیزی بافت ها با روش IHC بیماران مبتلا به تیروئیدیت را می توان به دودسته "با IgG4 زیاد" یا "با IgG4 کم" دسته بندی کرد. تیروئیدیت IgG4 مثبت از نظر بافتی تفاوتی با تیروئیدیت IgG4 منفی ندارد و ممکن است با بیماری های وابسته به IgG4 اعضای دیگر بدن مرتبط باشد. در مقایسه با تیروئیدیت IgG4 منفی، تیروئیدیت IgG4 مثبت مردان را بیشتر گرفتار می کند، سیر پیشرونده تری دراد، با کم کاری تحت بالینی تیروئید در آن فراوان تر است، در سونوگرافی تیروئید اکوزئیت به طور منتشر کم است، و آنتی بادی های ضد تیروئید زیاد تر است. تیروئیدیت رایدل یکی دیگر از بیماری هائی است که می گویند وابسته به IgG4 است.

استعداد ژنتیکی

اکنون روشن است که برای تیروئیدیت هاشیموتو، استعداد ژنتیکی وجود دارد. در سال های اخیر، هم برای همین بیماری و هم برای بیماری های خودایمنی تیروئید در کل، ژن های مستعدکننده ای یافته اند و چند و چون آن ها را خوب مورد بررسی قرار داده اند. چند مشاهده زیر تائید می کند که برای بیماری هاشیموتو استعداد ژنتیکی وجود دارد:

- بیماری هاشیموتو، به تنهایی یا همراه با بیماری های خود ایمنی دیگر، چند نفر از افراد یک خانواده را مبتلاء می کند.
- احتمال آن که برادر ها و خواهر ها با هم دچار این بیماری باشند، بیش از ۲۰٪ است.
- ابتلاء همزمان دو قلو های تک تخمی، ۳۰ الی ۶۰ است؛ این در حالی است که هنگام شکل گیری ژن های گیرنده T سل و ژن های آنتی بادی های V، همه چیز شانسی است.

- در کسانی که دچار سندرم Down یا سندرم Turner هستند، فراوانی تیروئیدیت هاشیموتو زیادتر است.
- ارتباطی، هر چند نسبتاً ضعیف با آلل های خاص HLA (مثلاً DR3) وجود دارد، و هر گاه در جایگاه ۷۴ بسته چسبنده اسید آمینه های آن، آرژنین وجود داشته باشد، شدت این ارتباط بیشتر است.
- ارتباطی با بعضی از آلل های CTLA-4 وجود دارد؛ CTLA-4 مولکولی است روی سطح T سل ها که در فعال شدن این سلول ها دخالت می کند.
- ژن تیروگلوبولین با بیماری خود ایمنی تیروئید ارتباط هائی دارد و گفته اند که می تواند رمزگذار شکل هائی از تیروگلوبولین باشد که موجب واکنش های ایمنی متفاوت می شود.
- در مطالعات مربوط به تمام ژنوم، پلی مورفیسم تک نوکلئوتید (SNP) هائی یافته اند که در افراد دارای آنتی بادی ضد TPO یا افراد مبتلا به تیروئیدیت خودایمنی، فراوان تر بوده است. این سری پژوهش ها در آغاز راه است و امیدوارند که به یافته های تازه و تازه تری دست بیابند.

عوامل برانگیزاننده

عفونت، استرس، هورمون های جنسی، آبستنی، مصرف ید، تابش پرتوها و چند ماده دیگر از عوامل برانگیزاننده تیروئیدیت هاشیموتو هستند. میکروکمریسم جنینی، نیز یکی از عوامل برانگیزاننده احتمالی است (جدول ۴).

عفونت ها

در ارتباط با تیروئیدیت هاشیموتو در انسان هیچ عفونتی را نیافته اند که باعث آن شود یا حتی ارتباط نزدیکی با آن داشته باشد؛ گرچه با چند عفونت ویروسی توانسته اند در حیوانات تیروئیدیت ایجاد کنند. در بیماران مبتلاء به تیروئیدیت گرانولوماوز تحت حاد (که فکر می کنند منشأ ویروسی دارد) و سرخچه مادرزادی، آنتی بادی های ضد تیروئید

پیدا می شود؛ بیماران تنها در همان چند ماه اول شروع بیماری این آنتی بادی ها را دارند. عفونت ها می توانند باعث بیان مولکول های کلاس دو MHC در غده تیروئید شوند. در هر دو مورد، علی رغم دوام شواهد خودایمنی تیروئید، معلوم نیست که به تیروئیدیت مزمن ختم شوند.

جدول ۴- عوامل برانگیزاننده	
استرس	استعداد ژنتیکی
استروئیدهای جنسی	آسیب تیروئید در اثر عفونت ها
آبستنی و میکروکمریسم جنینی	تابش پرتو ها
یُد	داروها
سلنیوم	سیگار
ویتامین D	الکل

استرس

دومین بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید که در سال ۱۸۲۴ ، Parry او را گزارش کرد، زن ۲۱ ساله ای بود که علائم بیماری اش چهار ماه پس از پرت شدن اتفاقی با صندلی چرخدار از پله ها شروع شده بود. پس از آن انواع و اقسام استرس ها را با پرکاری تیروئید در بیماری گریوز ربط دادند. مکانیسم پیشنهادی چنین است. استرس با افزایش کورتیزول یا هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)، بر سلول های ایمنی اثر می کند و با مکانیسم هائی جدا از آنتی ژن ها، دستگاه ایمنی را سرکوب می کند، در دنباله ماجرا، با زیاد شدن واکنشی فعالیت دستگاه ایمنی، بیماری خودایمنی تیروئید بوجود می آید. در تیروئیدیت پس از زایمان، که سه تا نه ماه پس از زایمان خودنمائی می کند، ممکن است چنین مکانیسمی دخالت داشته باشد. لیکن اکنون هیچ مدرکی در

دست نداریم که استرس های عاطفی یا روانی را با تیروئیدیت هاشیموتو ربط بدهد؛ احتمالاً به این دلیل که تا آسیب غده تیروئید به آن چنان مرحله ای برسد که باعث اختلال کار تیروئید شود، مدت های طولانی وقت لازم است. پس استرس مهمی هم اگر روی داده باشد باید سال های خیلی قبل بوده باشد.

جنسیت

زنان بیش از مردان دچار تیروئیدیت هاشیموتو می شوند؛ یعنی آن که کروموزوم X یا هورمون های جنسی نقش هائی دارند. زنان مسن بیش از زنان جوان دچار تیروئیدیت هاشیموتو می شوند و این نشان می دهد بود و نبود استروژن نباید عامل مهمی باشد. دادن آندروژن به جوجه ها، آن ها را در برابر ابتلاء به تیروئیدیت ناشی از تزریق تیروگلوبولین حفاظت می کند.

توضیحی مناسب تر برای فراوانی بیشتر تیروئیدیت هاشیموتو در زنان، قائل شدن نقشی برای کروموزوم X است. در پستانداران در همان اوایل دوره جنینی یکی از دو کروموزوم X تمام سلول ها غیرفعال می شود. بنابراین بافت های افراد مونث، موزائیکی از دو رده سلول است: سلول هائی دارای کروموزوم X پدر و سلول هائی دارای کروموزوم X مادر. نسبت آن شانسی نصف نصف است. هرگاه این یا آن کروموزوم در بیش از ۸۰٪ موارد غیرفعال شود، می گویند "غیرفعال شدن جهت دار کروموزوم X" وجود دارد. نتیجه آن خواهد بود که آنتی ژن های خودی مربوط به یک کروموزوم X، در تیموس یا جایگاه های محیطی به قدر کافی "ظاهر و حاضر" نمی شوند که دستگاه ایمنی با آن ها مواجه شود و نسبت به آن ها "تحمل" پیدا کند. به عبارت دیگر بخشی از آنتی ژن های خودی در کسانی که "غیرفعال شدن جهت دار کروموزوم X" دارند، ممکن است بیگانه تلقی شود. همین پدیده یکی از علل فراوان تر بودن بیماری های خودایمنی تیروئید در دختران و زنان به حساب می آید. این پدیده در ۳۴ درصد زنان دوقلوی مبتلاء به تیروئیدیت خودایمنی دیده می شود، در حالی که در گروه شاهد تنها در ۱۱ درصد

موارد وجود دارد. دوم آن که ژن FOXP3 با بیماری خود ایمنی تیروئید ارتباط دارد؛ این ژن FOXP3، روی کروموزوم X قرار گرفته است و وظیفه اش آن است که T سل های طبیعی را به T سل های Treg تبدیل کند.

آبستنی

در دوران آبستنی تعداد T سل های (CD4+CD25+Regulatory Tcell) Treg بسیار زیاد می شود، در اثر آن، کار T سل ها و B سل کم می شود و فکر می کنند که همین خلاصی از سرکوب ایمنی، در ماه های پس از زایمان به پیدایش تیروئیدیت پس از زایمان کمک می کند. سرکوب ایمنی در دوران آبستنی با گرایش به T سل های Th2 و گرایش به سوی سیتوکین ها خاص همراه است.

در سطح تماس سلول های ایمنی و تروفوبلاست هم چند عامل موضعی وجود دارد که کار دستگاه ایمنی را در آبستنی تحت تاثیر قرار می دهد. سلول های تروفوبلاستی جفت که تحت نظارت دستگاه ایمنی مادر است، دیواری است بین مادر و جنین، و در سطح آن ها چندین مولکول دگرگون کننده ایمنی، از جمله HLA-G، چسبانه Fas، و Indoleamine 2.3-dioxygenase ظاهر می شود و تعداد متنوعی سیتوکین هم ترشح می کنند. HLA-G عضوی از خانواده کلاس یک MHC است و می دانیم که کار سلول های کُشنده طبیعی (Natural Killer)، و ماتوراسیون سلول های داندريتیک را مهار می کند. چسبانه Fas با آنتی ژن Fas جفت می شود و آن دسته از لنفوسیت های مادر را که نسبت به آنتی ژن جنین واکنش نشان می دهد، در فرایند آپوپتوز می کُشد. ایندول آمین ۲-۲ دی اکسیژناز که در لنفوسیت ها، تریپتوفان را تجزیه می کند. معلوم شده این آنزیم در موش ها برای دوام آبستنی آلورژنیک نقش حیاتی دارد. علاوه بر این عوامل دگرگون ساز موضعی، پروژسترون که از جفت ترشح می شود، بر کم و زیاد کردن این یا

آن سیتوکین، در تمام دستگاه ایمنی مادر تاثیر دارد. نزدیک به ۲۰٪ بیماران مبتلاء به تیروئیدیت پس از زایمان، در سال های بعد دچار تیروئیدیت هاشیموتو می شوند.

مصرف یُد

در کسانی که کمبود خفیف یُد دارند، شیوع بیماری هاشیموتو و کم کاری تیروئید کمتر است؛ در کسانی که یُد زیادی مصرف می کنند، شیوع آن ها زیادتر است. مثلا در چین، در آن هائی که کمبود خفیف یُد داشتند، در ۳/۰ درصد موارد تیروئیدیت خودایمنی دیده شد، در حالی که ۳/۱ در صد آن هائی که یُد اضافی مصرف می کردند، دچار این بیماری شده بودند. هم چنین داروهای یُددار، مثل آمیودارون، اغلب باعث بروز تیروئیدیت خودایمنی می شوند، گرچه مکانیسم های متعدد دیگری هم دخالت دارند.

مکانیسم تاثیر یُد اضافی در ایجاد روند خودایمنی در تیروئید، خوب روشن نیست. آشکار کردن اپی توپ های پنهان تیروگلوبولین، یکی از راه هائی است که به ایجاد روند خودایمنی وابسته به یُد در تیروئید کمک می کند. یُد اضافی در تیروئید دوکار دیگر هم می کند؛ از یکطرف توان سلول های فولیکولی تیروئید را در اتوفازی کم می کند و از طرف دیگر آپوپتوز را افزایش می دهد. با اتوفازی آنتی ژنی در معرض دستگاه ایمنی قرار نمی گیرد، ولی با آپوپتوز، آنتی ژن های فراوانی به دستگاه ایمنی عرضه می شود. و با هماهنگی این دو جریان متضاد، خطر پیدایش تیروئیدیت هاشیموتو افزایش می یابد.

تماس با پرتوها

تماس با پرتوهای محیط، احتمال پیدایش شاخص های بیماری خود ایمنی تیروئید را زیاد می کند. البته درباره مدارک مربوط به آن و پیدایش کم کاری تیروئید اختلاف نظر وجود دارد. پس از حادثه چرنوبیل، کودکانی که در معرض پرتوهای آن قرار

گرفته بودند، با فراوانی بسیار، دارای آنتی بادی های ضد تیروئید شدند. علاوه بر آن ۱۲ الی ۱۵ سال پس از حادثه چرنوبیل، در نمونه ای از کسانی که در معرض پرتوها مانده بودند، آنتی بادی ضد TPO زیاد شد و مقدار این افزایش، رابطه مستقیمی با دوز دریافتی پرتوها داشت. در بعضی نمونه های مورد بررسی، افزایش اندکی در فراوانی کم کاری تحت بالینی تیروئید، متناسب با شدت تماس با پرتوها دیده شد. ولی خطر پیدایش کم کاری تحت بالینی تیروئید در افراد دارای آنتی بادی ضد TPO، کمتر بود. در مطالعه ای دیگر در منطقه دیگری از ناحیه چرنوبیل، در مقایسه دو گروه افراد با شدت تماس زیاد و کم به پرتوها، شیوع آنتی بادی های ضد TPO زیاد شد، و سپس بدون شواهدی از کم کاری قابل ملاحظه تیروئید، از بین رفت.

در یک مطالعه روی جمعیتی ۴۲۹۹ نفره، ۱۶۰ نفر در معرض پرتوهای شغلی قرار گرفته بودند. نزدیک به ۶۰٪ شان در نیروگاه هسته ای کار می کردند، بقیه کارکنان پزشکی یا آزمایشگاه بودند. ده درصد زنان در معرض پرتوها، دارای معیار های بیماری خودایمنی تیروئید بودند، در حالی که تنها ۳/۴ درصد آن هائی که در معرض پرتوها نمانده بودند، این معیار ها را داشتند. (معیار ها عبارت بودند از آنتی بادی های ضد TPO بیش از ۲۰۰ واحد بین المللی در میلی لیتر به اضافه کاهش اکوژنیته در سونوگرافی). افرادی که بیش از ۵ سال در معرض پرتوهای یونیزان بودند، میزان خطر در آن ها مخصوصا بسیار زیاد بود.

در پی گیری درازمدت بازماندگان بمب اتمی، ارتباطی بین دوز پرتوهای دریافتی و پیدایش بیماری خودایمنی تیروئید دیده نشد؛ و این دلیل محکمی است که نشان می دهد هیچ ارتباطی وجود ندارد. همچنین پی گیری درازمدت افرادی که در حادثه تاسیسات هسته ای Hartford در معرض پرتوها قرار گرفته بودند افزایشی در بیماری خودایمنی تیروئید و کم کاری تیروئید دیده نشد.

میکروکمربسم جنینی

در درون غده تیروئید زنان مبتلا به تیروئیدیت خودایمنی، سلول های جنین را یافته اند. این سلول ها ممکن است در درون تیروئید زنان، باعث راه افتادن واکنش های "پیوند علیه میزبان" بشوند و نقشی مهم در ایجاد تیروئیدیت هاشیموتو داشته باشد. البته این، هنوز یک فرضیه است.

سیگار

می دانیم استعمال دخانیات خطر پیدایش بیماری گریوز را زیاد میکند. حتی عامل خطر مهم تری در ایجاد افتالموپاتی گریوز است. لیکن تنها در سال های اخیر متوجه شده اند که سیگار تا اندازه ای فرد را در برابر پیدایش تیروئیدیت هاشیموتو حفاظت می کند.. در سیگاری ها، فراوانی موارد مثبت AntiTPO Ab کمتر است. حتی موارد کم کاری تحت بالینی و کم کاری آشکار تیروئید در سیگاری ها کمتر از افراد غیرسیگاری است. ابتلاء به کم کاری خودایمنی تیروئید در کسانی که دو سال اخیر سیگار را ترک کرده بودند، درمقایسه با گروه شاهد، فراوان تر بود. این افزایش موقتی است و هر چه مدت ترک سیگار طولانی تر باشد، فراوانی کم کاری خودایمنی تیروئید کمتر می شود.

ترک سیگار در دوران آبستنی، خطر پیدایش کم کاری تیروئید را کم می کند و خطر پیدایش پرکاری تیروئید را افزایش می دهد. دو ماده موجود در توتون را دخیل دانسته اند: یکی نیکوتین و دیگری Anatabine. مکانیسم تاثیرشان هنوز روشن نیست.

الکل

نوشیدن مقدار متوسط الکل، خطر پیدایش کم کاری خودایمنی تیروئید را کم می کند. جالب آن که خطر پیدایش پرکاری تیروئید گریوزی را هم کاهش می دهد.

مکانیسم تاثیر مفید الکل معلوم نیست و این اثر حفاظتی در مورد سایر بیماری های خودایمنی، نظیر آرتریت روماتوئید و دیابت قندی نوع ۱ هم دیده می شود.

سلنیوم

در مناطقی که کمبود سلنیوم وجود دارد، فراوانی تیروئیدیت هاشیموتو بیشتر است. در این مناطق فراوانی کم کاری تیروئید، کم کاری تحت بالینی تیروئید، و تیروئیدیت خودایمنی بیشتر از مناطقی است که مردمانش سلنیوم کافی مصرف می کنند. پراکسیداز گلوکوتایون یکی از سلنو پروتئین هاست. این پروتئین، تیروئیت ها را در برابر تاثیرات اکسیداتیو مضر مربوط به H_2O_2 محافظت می کند. به نظر می رسد کمبود سلنیوم در غذا، زمینه پیدایش خودایمنی تیروئید را افزایش می دهد و اضافه کردن سلنیوم به غذای مردم، تاثیر خوشایندی بر خودایمنی تیروئید دارد. ولی این نظر در کارآزمایی های بالینی تأیید نشد. نتایج در کارآزمایی های متفاوت، متناقض بود. دلیل این تناقض هم معلوم نشد.

پلی مورفیسمی در ژن سلنو پروتئین S، شخص را مستعد تیروئیدیت هاشیموتو می کند؛ در این باره هم اتفاق نظر وجود ندارد.

دادن سلنیوم به زنان آبستن، فراوان $AntiTPO Ab$ و تیروئیدیت پس از زایمان را کاهش می دهد. لیکن نتایج آنقدر محکم نیست که مجوز دادن سلنیوم در دوران آبستنی صادر شود. همه این مسائل در دست بررسی است.

ویتامین D

ویتامین D یکی از عواملی است که بر دستگاه ایمنی ذاتی و اکتسابی اثرات بسیار مهم دارد. کمبود ویتامین D برای چند بیماری خودایمنی، از جمله آرتریت روماتوئید، دیابت قندی نوع ۱، و اسکروز متعدد، عامل خطر تلقی می شود. به نظر می

رسد در مورد تیروئیدیت هاشیموتو هم همین نقش را دارد. احتمالا طبیعی نگه داشتن سطح ویتامین D اثرات مفیدی بر خودایمنی تیروئید دارد.

میزان بروز در جمعیت های مختلف

میزان بروز تیروئیدیت هاشیموتو در کارهای بالینی خوب معلوم نشده است و طبق برآوردها، تقریبا معادل میزان بروز بیماری گریوز است؛ ۰/۳ الی ۱/۵ نفر در هزار نفر در سال. در زنان ۱۵ الی ۲۰ برابر مردان است. معمولا در سنین ۳۰ الی ۵۰ سالگی روی می دهد، ولی در هر سنی، حتی در کودکان هم دیده می شود. دانشمندان معتقدند که فراوانی آن بسیار بیشتر از آن مقداری است که بالینی تشخیص داده می شود، و فراوانی آن هم رو به افزایش است.

در مطالعات خانواده ها همیشه معلوم می شود که تعداد زیادی از افراد خانواده دچار بزرگی متوسط تیروئیدند؛ نمای بالینی آن، حاکی از بیماری هاشیموتو است. در بسیاری از آنان، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین و ضد پراکسیداز تیروئید مثبت است، و اکثر آنان هم کاملا بدون علامتند.

Inoue و همکارانش دریافتند ۳٪ کودکان ۶-۱۸ ساله ژاپنی دچار تیروئیدیتند. در اکثریت موارد نمونه ها، تیروئیدیت کانونی را نشان داد تا تیروئیدیت منتشر را. علاوه بر تیروئیدیت آشکار، در نزد اکثر جمعیت ها حدود ۱۰٪ مردم، بی آن که در معاینه بالینی نشانه ای از بیماری تیروئید داشته باشند، دارای آنتی بادی های ضد Tg و TPO هستند.

در یک مطالعه کلاسیک در تمام مردم یک محله در انگلستان (Wickham county) متوجه شدند که ۱/۹ - ۲/۷٪ زنان دچار تیروتوکسیکوز هستند یا بودند، ۱/۹٪ دچار کم کاری آشکار تیروئیدند، سطح TSH سرم در ۷/۵٪ موارد بالا است، در ۱۰/۳٪

موارد آزمایش AntiTPO Ab مثبت است ، و حدود ۱۵٪ شان دارای گواترند. در همان مطالعه معلوم شد در مردان میزان بروز ناهنجاری های تیروئید، ۱۰ تا ۴ بار کمتر است.

در مطالعه ای روی کودکانی که والدین شان سابقه بیماری تیروئید داشتند، معلوم شد شیوع ناهنجاری های تیروئید در آن ها ۲۴٪ است، از جمله در ۶/۹٪ شان غده تیروئید غیر طبیعی است، در ۹/۳٪ شان آنتی بادی ضد تیروگلوبولین و در ۷/۹٪ شان آنتی بادی ضد TPO مثبت است.

در مطالعه ای در فنلاند معلوم شد ۸٪ بزرگسالان، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین و ۲۶٪ بزرگسالان آنتی بادی ضد TPO دارند. در این افراد در ۳۰٪ موارد سطح TSH سرم بالا بود. بر مبنای آزمایش مثبت آنتی بادی و بالا بودن سطح TSH، گفتند که ۲- ۵٪ افراد مورد مطالعه دچار تیروئیدیت بدون علامت بودند. بیمارانی که چنین نتایج آزمایشگاهی داشتند، در مطالعه آشب شناسی، غده تیروئیدشان دارای کانون هائی از تجمع لنفوسیت ها بود. در اغلب آنان سطح TSH سرم هم زیاد بود. این موارد احتمالاً یک سر طیف آسیب تیروئید را نشان می دهد. زنانی که آنتی بادی ضد تیروئیدشان مثبت است و سطح TSH بالائی دارند، به میزان ۵٪ در سال دچار کم کاری تیروئید می شوند. تخمین قابل قبول از میزان شیوع آن، بیش از ۱۰٪ است، و لاقلاً ۲٪ شان از نظر بالینی دچار بیماری تیروئید هستند. در مردان شیوع آن ها یک دهم است.

اشکال تیروئیدیت هاشیموتو

تیروئیدیت هاشیموتو به شکل های مختلفی پیدا می شود. هر یک نمای بالینی ، آزمایشگاهی، تصویر برداری ، و سیر بالینی متفاوتی دارند(جدول ۵).

جدول ۵- مشخصات اشکال مختلف تیروئیدیت هاشیموتو

فیروز (اتروفیک)	کلاسیک (با گواتر)	وابسته به IgG4	هاشی-توکسیکوز	جوانان		
۶۰-۷۰	۴۰-۶۰	۴۰-۵۰	۴۰-۶۰	۱۰-۱۸	سن در آغاز	
۱۰:۱	۱۲:۱	۳:۱	۵:۱	۶:۱	نسبت زن به مرد	
کم کار	اکثر طبیعی	کم کار	پرکار	طبیعی / کم کاری تحت بالینی	کار تیروئید در هنگام مراجعه	
کاهش اکوژنیته / ندولاریته	کاهش اکوژنیته	کاهش شدید اکوژنیته	افزایش اکوژنیته	کاهش اکوژنیته	در سونوگرافی	
کاهش	متغیر	نامعلوم	افزایش	متغیر	جذب ۲۴ ساعته ^{۱۳۱} I	
شدید	دارد	دارد	ندارد	ندارد	فیروز	

Caruregli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13:391-7.

سیر بیماری هاشیموتو

در بیماری هاشیموتو، غده تیروئید به تدریج بزرگ می شود و به تدریج کارش را از دست می دهد. اغلب خود بیمار یا اطرافیان وی متوجه این بیماری می شوند؛ به صورت پرشدن چاله جلوی گردن یا برجستگی در جلوی گردن، یا لمس توده ای در همان ناحیه در جستجوی چیزی که ناراحتی مبهمی در گردن ایجاد کرده است. مواقع فراوان دیگر پزشک متوجه گواتر می شود، آن هم در معاینه برای مشکلات دیگری که بیمار را وادار به مراجعه به پزشک کرده است.

در برخی موارد غده تیروئید ممکن است با سرعت بزرگ شود؛ به نحوی که در مواردی نادر ساختمان های گردن را تحت فشار می گذارد، و بیمار دچار تنگ نفس و دیسفاژی می شود، یا غده تیروئید دردناک و حساس می شود. در موارد نادرتر درد پابرجا می ماند، از تحمل بیمار خارج و درمان طبی یا جراحی لازم می شود.

اندازه و شکل گواتر در بیماری هاشیموتو ممکن است چند دهه بدون تغییر بماند، لیکن معمول آن است که به تدریج اندازه و شکل آن تغییر می کند

گاهی دوره هائی از علائم و نشانه های تیروتوکسیکوز خفیف پیدا می شود؛ احتمال وقوع چنین وضعی در مراحل ابتدائی بیماری هاشیموتو، بیشتر است. در ۲۰٪ بیماران در همان مراجعه اول، علائم و نشانه های خفیف زیادی هورمون تیروئید جود دارد؛ شایع تر آن است که در همان چند سال اول تشخیص، بیمار دچار چنین حالت هائی بشود. هر سال بخشی از این بیماران (شاید ۳ - ۵٪) از کم کاری تحت بالینی به کم کاری آشکار تیروئید سیر می کنند. سرانجام غده تیروئید آتروفی و بیمار دچار میکزدم می شود. مبنای این گفته ها مشاهدات بالینی است دائر بر این که مبتلایان به تیروئیدیت

هاشیموتو اغلب دچار میکزدم می شوند و این که در سرم بسیاری از مبتلایان به میکزدم ناشی از آتروفی تیروئید، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین وجود دارد.

جدول ۶- بیمار ممکن است با یکی از حالت های زیر به پزشک مراجعه کند.

- ۱- گواتر با کار طبیعی تیروئید
- ۲- گواتر و کم کاری تحت بالینی تیروئید
- ۳- نارسائی اولیه تیروئید
- ۴- کم کاری تیروئید
- ۵- تیروئیدیت بی درد یا تیروئیدیت خاموش
- ۶- گواتر دوران بلوغ
- ۷- تیروتوکسیکوز بی درد پس از زایمان
- ۸- کم کاری / پرکاری متناوب تیروئید

این بیماری در بسیاری از موارد در زنان جوان میکزدم گواتری ایجاد می کند و مواردی دیده شده که گواتر چنین بیمارانی به تدریج کوچک شده و غده تیروئیدشان آتروفی یافته است.

گاهی بیماران مبتلاء به تیروئیدیت هاشیموتو دچار درد پابرجائی در تیروئیدند و که با داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، و/یا درمان جانشینی با هورمون تیروئید خوب نمی شود، و پس از درمان با استروئید ها هم دوباره بر می گردد. اخیراً هفت بیمار مبتلاء به تیروئیدیت هاشیموتو را گزارش کرده اند که کار به تیروئیدکتومی ساب توتال یا نزدیک به کامل کشید و به بعضی از آن ها پس از جراحی، ید رادیو آکتیو دادند تا علائم شان برطرف شود.

عموماً می گویند تیروئید زمانی که کم کار شد، دیگر کارش به حال طبیعی بر نمی گردد، زیرا سلول های تیروئیدی آسیب دیده اند و ذخیره یُد هم به اتمام رسیده است؛ لیکن اکنون می دانیم که تا یک چهارم بیمارانی که دچار کم کاری تیروئید شده اند، تیروئیدشان در یک دوره چندین ساله، خودبخود کار طبیعی خود را از سر می گیرد. می گویند در چنین مواردی در ابتدا سطح آنتی بادی های مهارکننده تحریک تیروئید زیاد است و پس از آن که به مرور زمان سطح آن کاهش یافت، غده تیروئید فرصت را غنیمت می شمارد و کار خود را شروع می کند.

در چند سال اخیر سندرم های نامعمولی گزارش شده است که افراد مبتلاء به آن ها، تمام یا بخشی از طیف بالینی تیروئیدیت هاشیموتو را داشتند. در تیروئید برخی از این بیماران رسوبات آمیلوئید وجود داشت. بیمارانی گزارش شده است که دچار آنسفالوپاتی راجعه بی پاسخ به استروئید بودند: حمله های سکتانه مانند و تشنج، زیادی پروتئین در مایع مغزی-نخاعی، نوار EEG ناهنجار، و نمای طبیعی در سی تی اسکن مغز (به مبحث آنسفالوپاتی هاشیموتو مراجعه شود). چهار بیمار دیگر گزارش شده که دچار پنومونیت بینابینی بودند که با استروئید خوب درمان شدند. هنوز معلوم نیست مشاهده این سندرم ها در مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو ارتباطی با هم دارد یا نه؛ تاکنون تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری مخصوص تیروئید تلقی شده است.

در یک مطالعه کودکان ایتالیایی دچار تیروئیدیت هاشیموتو را که در ابتدا کار تیروئیدشان طبیعی بود را انتخاب و سیر بالینی بیماری را به مدت ۵ سال پی گیری کردند. این پژوهشگران متوجه شدند که در بیش از ۵۰٪ بیماران، کار تیروئید طبیعی ماند یا به حال طبیعی برگشت. وجود گواتر و زیادی آنتی بادی ضد تیروگلوبولین، همراه با افزایش تدریجی آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئید و TSH ممکن است عامل پیش بینی کننده پیدایش کم کاری اتیروئید در آینده باشد.

تیروئیدیت هاشیموتو و کم کاری تیروئید با بیماری آدیسون، دیابت قندی، کم کاری گنادها، کم کاری پاراتیروئید، یا آنمی پرنیسیوز همراه می شود. چنین مجموعه ای را "سندرم نارسائی چند غده ای" می نامند. دو نوع "سندرم خودایمنی چند غده ای" وجود دارد. در نوع ۱، بیمار دچار کم کاری پاراتیروئید، عفونت کاندیدائی مخاط و پوست، بیماری آدیسون، و گاهی کم کاری تیروئید می شود. نوع ۲ که شیوع بیشتری دارد، اغلب بیماری های زیر به صورت خانوادگی پیدا می شود: دیابت قندی، کم کاری تیروئید، نارسائی آدرنال، و گاهی نارسائی گناد یا هیپوفیز. در این سندرم ها در خون بیمار آنتی بادی های اختصاصی ضد هر یک از اعضاء مربوطه وجود دارد. وتیلیگو، کهیر و آلپسی نیز با تیروئیدیت همراه می شود. ارتباط واضحی با سندرم شوگرن اولیه یا ثانویه هم وجود دارد. به نظر می رسد که در برخی از بیماران ابتدا تیروئیدیت هاشیموتو پیدا می شود، و به مرور زمان به سوی تیروئید رایدل سیر می کند و حتی به فیبروز خلف صفاق منتهی می شود.

علائم عضلانی استخوانی از جمله درد قفسه سینه، فیروزیت، آرتريت روماتوئید، در یک چهارم بیماران پیدا می شود، و البته هر یک از علائم عضلانی استخوانی خود کم کاری تیروئید هم ممکن است وجود داشته باشد.

گفته اند که تیروئیدیت زمینه پیدایش بیماری عروقی و انسداد کرونر را فراهم می کند؛ و در کسانی که بیماری عروق کرونر دارند زیادی ناهنجار آنتی بادی های ضد تیروئید و تغییرات مورفولوژیک تیروئیدیت فراوانتر است. کم کاری خفیف تیروئید همراه با تیروئیدیت آتروفیک بی علامت بیمار را در معرض بیماری قلبی قرار می دهد. پژوهشگرانی دیگر در افراد مبتلاء به بیماری عروق کرونر، زیادی آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین و افزایش بیماری قلبی همراه با تیروئیدیت را نیافتند.

گرچه می دانیم التهاب مزمن منجر به پیدایش تغییرات نئوپلاسمی می شود، لیکن ارتباط بین تیروئیدیت هاشیموتو و سرطان تیروئید قطعی نیست و در این باره اختلاف نظر وجود دارد. طبق یک گزارش، مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو سه بار بیش از مردم عادی دچار سرطان تیروئید می شوند؛ این یافته حاکی از وجود ارتباط محکم بین التهاب مزمن و پیدایش سرطان است. هم در تیروئیدیت هاشیموتو و هم در سرطان تمایز یافته تیروئید، بیان PI3K/Akt افزایش می یابد، که نشانه ایست از مکانیسم مولکولی احتمالی پیدایش سرطان در تیروئید. در کسانی که تیروئیدیت هاشیموتو دارند، سرطان تیروئید ماهیت تهاجمی کمتری دارد و پیش آگهی اش هم بهتر است.

در کودکان ممکن است تاخیر رشد، تاخیر سن استخوانی، کاهش میزان دفع هیدروکسی پرولین، و افزایش سطح کلسترول دیده شود.

در کسانی که با تجویز ید دچار گواتر می شوند، تیروئیدیت لنفوسیتی فراوان است و اغلب آنتی بادی های ضد تیروئید هم وجود دارد.

گزارشاتی هست که در جریان آبستنی، تیروئیدیت هاشیموتو فروکش می کند، گواتر، کم کاری تیروئید، و اتوآنتی بادی های ضد تیروئید سرم از بین می روند، و پس از زایمان همگی دوباره بر می گردند. در دوران آبستنی سطح آنتی بادی ها معمولا بسیار کاهش می یابد. این پدیده ها ممکن است انعکاسی از سرکوب ایمنی در آبستنی باشد. پس از زایمان سطح اتوآنتی بادی ها افزایش می یابد و در ماه دوم الی ششم پس از زایمان، گواتر و کم کاری تیروئید ناگهان پیدا می شود (برمی گردد؟). تدابیر درمانی بیماری تیروئید در دوران آبستنی به تبحر خاصی نیاز دارد، زیرا خود آبستنی تغییرانی مهم در کار تیروئید، ایجاد می کند و بیماری تیروئید مادر، اثرات نامطلوبی بر آبستنی و جنین دارد. همکاری دست اندر کاران چندین رشته پزشکی لازم است. نباید گذاشت مادر و

جنین دچار کم کاری تیروئید شوند؛ این نکته پراهمیتی است، زیرا رشد و نمو دستگاه عصبی جنین ممکن است آسیب ببیند، میزان سقط و تلف شدن جنین افزایش می یابد، و زایمان پیش رس هم زیاد می شود.

پرکاری تیروئید مادر و درمان آن ممکن است مشکلاتی همزمان در کار تیروئید جنین ایجاد کند. بیماری خودایمنی تیروئید مادر با دو مسئله مهم همراه است: اول آن که میزان تلف شدن جنین زیاد می شود و تاکنون راه حل و چاره ای شایسته برای پیش گیری از آن نیافته اند، دوم آن که میزان تیروئیدیت پس از زایمان افزایش می یابد. در دوران آبستنی باید از گره های برجسته ای که تازه پیدا شده است، با سوزن نمونه برداری کرد. در دوران آبستنی و شیردهی نمی توان از مواد رادیوآکتیو برای تشخیص و درمان استفاده کرد. آیا باید همه زنان آبستن را از نظر بیماری تیروئید آزمایش کرد؟ در این باره هنوز مطالعه ای که نتایج قانع کننده داشته باشد، در دست نیست؛ لیکن در افراد در معرض خطر جداً تاکید می شود که این آزمایش ها انجام شود. بر مبنای یک مطالعه توصیه می شود که از نظر سود - هزینه می ارزد، در سه ماهه اول آبستنی، کار بیماریابی بیماری خودایمنی تیروئید انجام شود.

آنتی بادی های ضد تیروئید البته از جفت می گذرند، ممکن است جنین را تحت تاثیر قرار بدهند. دو آنتی بادی ضد Tg و ضد TPO نیستند که اثر نامطلوب بر جنین دارند. طبق برخی از شواهد، آنتی بادی های سیتوتوکسیک، متفاوت با این دو آنتی بادی، ممکن است باعث کم کاری تیروئید جنین شود. TSBAb به ندرت باعث کم کاری تیروئید در نوزادان می شود؛ این IgG مادر در خون نوزاد عمر کوتاهی دارد و در عرض ۴ الی ۶ هفته از بین می رود. در زنانی که با کمک فناوری ها، آبستن می شوند، اگر سطح آنتی بادی های ضد TPO سرم شان زیاد باشد، احتمال از دست دادن جنین به طور قابل ملاحظه ای، زیادتر است.

تیروئیدیت بی درد، تیروئیدیت پس از زایمان

در چند دهه اخیر چندین سندروم معرفی شده است که در آن بیماری خودایمنی تیروئید اوج می گیرد، نمای بالینی چشم گیری ایجاد می کند، سپس خودبخود برطرف می شود.

تیروئیدیت خاموش (بی درد) سندرومی است با همان سیر بالینی اختلال کار تیروئید، شبیه تیروئیدیت تحت حاد، ولی بدون درد در گردن و بدن حساسیت غده تیروئید. ابتدا بیمار دچار مرحله ای از تیروتوکسیکوز می شود، اندکی بعد کار تیروئیدیش طبیعی می شود، سپس وارد مرحله کم کاری تیروئید می شود، و سرانجام کار تیروئیدش به حال طبیعی بر می گردد.

تیروئیدیت پس از زایمان در شش ماه اول پس از زایمان روی می دهد، و سیری مشابه تیروئیدیت خاموش پیدا می کند.

اکنون معتقدند که این هر دو، یکی هستند؛ هر گاه تیروئیدیت خاموش در دوران پس از زایمان اتفاق بیفتند، تیروئیدیت پس از زایمان نامیده می شود.

پس از زایمان اشکال دیگر اختلال کار تیروئید هم روی می دهد، از جمله بیماری گریوز، هیپوتیروئیدی موقتی بدون تیروتوکسیکوز انهدامی قبلی، و هیپوتیروئیدی دائمی.

در سال های اخیر اصطلاح "تیروئیدیت بی درد" بارها و بارها مطرح شده است و همین بیماری را با نام های دیگر معرفی کرده اند؛ از جمله نام های زیر:

تیروتوکسیکوز با تیروئیدیت بی درد
تیروئیدیت تحت حاد مخفی
هیپرتیروئیدیت

تیروئیدیت لنفوسیتی با هیپر تیروئیدی خودبخود خوب شونده
تیروئیدیت بی درد و هیپر تیروئیدی موقتی بدون گواتر
هیپر تیروئیدی موقتی با تیروئیدیت لنفوسیتی

تیروتوکسیکوز در اثر ریزش هورمون های تیروئیدی درون غده تیروئید به درون خون ایجاد می شود و علت این ریزش هم آسیبی است که التهاب به سلول های پوششی تیروئید می زند. به همین دلیل است که جذب ید رادیوآکتیو (Radioactive Iodine Uptake=RAIU) توسط تیروئید کم است. بنابراین مرحله تیروتوکسیکوز ابتدای تیروئیدیت خاموش، تیروئیدیت پس از زایمان و تیروئیدیت تحت حاد را می توان تیروتوکسیکوز انهدامی نامید. برای افتراق تیروتوکسیکوز انهدامی از بیماری گریوز، البته بهترین کار تعیین مقدار جذب ید رادیوآکتیو است. هرگاه انجام آن مشکل یا ممنوع باشد، اندازه گیری آنتی بادی ضد گیرنده TSH و/یا بررسی گردش خون در درون تیروئید با سونوگرافی داپلر کمک می کند. اندازه گیری مقدار گردش خون با سونوگرافی داپلر کارآمدتر از اندازه گیری آنتی بادی ضد گیرنده TSH است؛ ممکن است حتی نیازی به آزمایش جذب رادیوآکتیو نباشد.

مدارک فراوان از جمله یافته ها از بررسی آسیب شناسی و ایمنی شناسی نشان می دهد که این بیماری جزء بیماری های خود ایمنی تیروئید است. معتقدند که ناشی از آسیب ناشی از جریانی خود ایمنی است که مقدار زیادی هورمون از غده تیروئید رها می شود و به همین دلیل است که داروهای ضد تیروئید، KI، و $KClO_4$ ، بی اثر و بی فایده اند، و اگر درمانی لازم باشد، پردنیزولون تاثیری خوب و مفید دارد. در جریان سیر بالینی تیروئیدیت خودایمنی تحت بالینی یا خیلی خفیف، هر عامل تشدیدکننده باعث بدتر شدن فرآیند تخریب می شود. همه زنانی که دچار تیروئیدیت خودایمنی تحت بالینی هستند و سطح آنتی بادی ضد TPO آنان بیش از نسبت ۱:۵۱۲۰ است، دچار تیروئیدیت پس از زایمان می شوند. نسبت درصد قابل ملاحظه ای از بیمارانی که دچار تیروئیدیت خاموش

هستند، خود یا افراد خانواده شان سابقه ای از بیماری خودایمنی تیروئید دارند. در اکثر بیماران، این بیماری کاملاً برطرف می شود، لیکن تعدادی دچار کم کاری دائمی تیروئید می شوند. برخی از بیماران هم به تناوب دچار دوره های تیپیک تیروتوکسیوز "با جذب ید بالا" و دوره های موقتی تیروتوکسیکوز "با جذب ید پائین" می شوند. عود بیماری در تیروئیدیت خاموش شایع و در تیروئیدیت تحت حاد نادر است. با توجه به همه این اطلاعات می توان گفت که تیروئیدیت خاموش، عبارتست از روشن شدن تیروئیدیت خودایمنی در اثر عوامل تشدیدکننده. تیروئیدیت بارها و بارها عود می کند؛ رینیت آلرژیک فصلی را یکی از عوامل آغازگر آن دانسته اند. ماساژ محکم تیروئید را هم به عنوان عامل کمکی پیدایش تیروئیدیت خاموش گزارش کرده اند. شیوع تیروئیدیت خاموش از جمله نوع پس از زایمان آن حدود ۵ درصد تمام انواع تیروتوکسیکوز است. تیروئیدیت خاموش خودبخودی سه بار شایع تر از تیروئیدیت پس از زایمان است. ایجاد تیروئیدیت پس از زایمان، فعال شدن انعکاسی دستگاه ایمنی را دخیل دانسته اند. در انهدام تیروئید در جریان تیروئیدیت پس از زایمان، تعداد و فعالیت NK cell ها افزایش می یابد. در بیماری که دچار تیروئیدیت خودایمنی و آرتریت روماتوئید بوده، قطع مصرف استروئید باعث آغاز تیروئیدیت خاموش شده است؛ گفته اند که در این جا هم قطع مصرف استروئید، باعث فعال شدن انعکاسی دستگاه ایمنی شده است. در بیمارانی که تیروئیدیت خودایمنی تحت بالینی داشتند و دچار سندرم کوشینگ شدند، برداشتن همان یک آدرنال حاوی آدنوم، دچار تیروئیدیت خاموش شدند.

تیروئیدیت بی درد یا تیروتوکسیکوز انهدامی به طور تیپیک در ماه دوم الی چهارم پس از زایمان روی می دهد. شیوع تیروئیدیت پس از زایمان، ۳ تا ۸ درصد تمام آبستنی هاست. گزارش شده دادن سلنیوم تکمیلی به زنان در دوران آبستنی و ماه های پس از زایمان، فعالیت التهابی تیروئید و میزان بروز کم کاری تیروئید را کم میکند.

انسفالوپاتی هاشیموتو

انسفالوپاتی یا انسفالیت هاشیموتو از عوارض نادر تیروئیدت هاشیموتو است. بیماری که دچار اختلال کار تیروئیدند، گاهی عوارض عصبی هم پیدا می کنند. لیکن این انسفالوپاتی در زمانی دیده می شود که کار تیروئید طبیعی است. درمان شدنی است، خوب به استروئید پاسخ می دهد. با افزایش سطح آنتی بادی های اختصاصی ضد تیروئید این انسفالوپاتی پیشرونده می شود یا عود می کند. اولین بار در ۱۹۶۶ گزارش شد. ممکن است به صورت انسفالوپاتی تحت حاد یا حاد، با حمله های تشنج یا سکتة مانند، اغلب توام با میوکلونوس و ترمور خودنمائی کند. نوار مغز غیر طبیعی می شود و در مایع مغزی نخائی، بدون پلئوسیتوز، پروتئین زیاد می شود. در تعدادی از بیماران معلولیت قابل ملاحظه ای برجای می ماند. در برخی بیماران آنتی بادی ضد الفانولاز (α Enolase) را یافته اند، لیکن این آنتی بادی در بیماری های خودایمنی دیگر هم به وفور وجود دارد. می گویند که علت این عوارض مغزی اختلال کار تیروئید یا آنتی بادی های ضد تیروئید نیست، بلکه نشانه ای است از همراهی یک انسفالوپاتی خودایمنی ناشایع با بیماری خود ایمنی تیروئید شایع. یافتن آنتی بادی هائی اختصاصا ضد آنتی ژن های مغز ممکن است علت واقعی آن را معلوم کند. سر نخ هائی از دخالت دستگاه ایمنی در ایجاد انسفالوپاتی هاشیموتو یافته اند.

افتالموپاتی هاشیموتو

اوربیتوپاتی همراه تیروئید (Thyroid Associated Orbitopathy=TAO) معمولا در بیماری گریوز توام با پرکاری تیروئید دیده می شود؛ لیکن گاهی در بیمارانی دیده می شود که کار تیروئیدشان طبیعی یا کم است. چون اکثر بیمارانی که اوربیتوپاتی دارند و کار تیروئیدشان طبیعی یا کم است، دارای آنتی بادی ضد گیرنده TSH هستند، تشخیصی که برایشان مطرح هست، "بیماری گریوز با کار طبیعی تیروئید" و "بیماری

گریوز با کم کاری تیروئید" است. در بیماران بدون آنتی بادی ضد گیرنده TSH ، اگر بیماری هاشیموتو وجود داشته باشد، می گویند وی دچار "اوربیتوپاتی هاشیموتو" است. در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو بدون آنتی بادی ضد گیرنده TSH ، فرض این است که در ایجاد آن، آنتی بادی هائی بر علیه آنتی ژن های عضلات چشم ، نظیر calsequestrin ، flavoprotein ، و G2s دخالت دارند.

متابولیسم و اثرات ید

در بسیاری از بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو پاسخی به TSH تزریقی دیده نمی شود؛ پس از تزریق TSH، نه آن طور که انتظار می رود جذب ید رادیوآکتیو افزایش می یابد، نه هورمونی از تیروئید آزاد می شود. این یافته ها احتمالاً نشانه آن است که تهاجم خودایمنی کم و بیش غده تیروئید را خراب کرده است، به نحوی که قادر به تشدید متابولیسم ید نیست. علاوه بر آن، غده تیروئید بیمار مبتلا به بیماری هاشیموتو نمی تواند مثل حالت طبیعی ید را آلی کند. تجویز ۴۰۰ میلی گرم پرکلرات پتاسیم، یک ساعت پس از دادن ید نشاندار، ۲۰ - ۵۰٪ رادیوآکتیویته غده تیروئید را خالی می کند. همچنین بخشی از ترکیبات ید دار در سرم بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، بر خلاف هورمون های تیروئید، در بوتانول حل نمی شود؛ این ترکیبات پپتیدهای ید دار غیر طبیعی اند. یدوپروتئین هائی با وزن مولکولی کم اند؛ احتمالاً آلبومین سرم اند که در غده تیروئید ید دار شده اند. یدوپروتئین های مشابه ای در چند بیماری دیگر تیروئید هم ، از جمله در کارسینوم، بیماری گریوز و شکلی از کرتنیسم گواتری یافت می شود. تیروگلوبولین را هم می توان در سرم پیدا کرد.

یدور به طور فعال از خون به تیروسیست ها منتقل می شود. توانسته اند ناقل سدیم/یدور (Sodium/Iodide Symporter=NIS) را همانند سازی کنند. در بیماری های

خودایمی تیروئید آنتی بادی های ضد NIS را یافته اند. این آنتی بادی اثری مهار بر انتقال یدور دارد و ممکن است در بیماری هاشیموتو، کار تیروئید را تغییر بدهد. در بیماری هاشیموتو در کمتر از ۱۰٪ موارد، آنتی بادی ضد NIS وجود دارد و اهمیت بالینی آن هنوز نامعلوم است.

در حیوانات آزمایشگاهی خالی کردن ید از بدن، از پیدایش تیروئیدیت خودایمی جلوگیری می کند. گفته اند که کمبود خفیف ید تا اندازه ای فرد را در برابر بیماری خودایمی تیروئید محافظت می کند؛ البته این نظر اکنون قطعی نیست. در مناطقی از جهان که خوردن غذاهای سرشار از ید رایج است (مثلا در ژاپن که با خوردن جلبک دریائی روزانه بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم ید می خورند)، در بیماران مبتلا به تیروئیدیت خودایمی تحت بالینی، ممکن است کم کاری موقتی تیروئید ایجاد شود. با کاستن از مقدار مصرف ید، این حالت به راحتی برطرف می شود. ید هم برای طبیعی ماندن کار تیروئید اهمیت دارد، هم برای ایجاد و دگرگون کردن خودایمی در تیروئید. به طور کلی در افراد مستعد به خودایمی، کمبود ید، تیروئیدیت خودایمی را تخفیف می دهد و زیادی ید باعث تشدید آن می شود. در حیوانات آزمایشگاهی معلوم شد که افزایش پیوند ید به تیروگلوبولین، هم در این ویوو و هم در این ویترو، آماده کردن و عرضه پپتید بیماری زای نهفته خاصی را تسهیل می کند. علاوه بر آن گفته اند که زیادی ید نمو تیموس را تحریک می کند و بر کار سلول های ایمنی گوناگون اثر دارد.

تشخیص

در این مورد هم باید به دو نکته بسیار مهم توجه کرد: ضایعه تیروئید کدام

است؟؛ کار تیروئید چگونه است؟

نمای بالینی

با مشاهده گواتری منتشر و سفت با لب پیرامید بزرگ، بدون نشانه های تیروتوکسیکوز باید به فکر تیروئیدیت هاشیموتو بود. اغلب تیروئید کاملا برجسته و دارای قوامی لاستیکی است. بزرگی تیروئید معمولا متقارن است، لیکن هم تقارن و هم قوام تیروئید ممکن است بسیار متنوع باشد. به ندرت نای به یک طرف رانده می شود. یا تحت فشار قرار می گیرد.. گواتر همراه با کم کاری تیروئید تقریبا در همه موارد ناشی از تیروئیدیت هاشیموتو است، البته سندرم هائی دیگر، ناشی از نقص در هورمون سازی یا نقص در پاسخ به هورمون هم ممکن است علت آن باشد. درد و حساسیت نامعمول است، لیکن ممکن است وجود داشته باشد شروع سریع هم نامعمول است، لیکن غده تیروئید طبیعی ممکن است در عرض چند هفته چندین برابر بزرگ شود. غدد لنفاوی گردن هم ممکن است بزرگ شوند؛ مخصوصا در بالای ایسم، غده لنفاوی دلفین پیدا شود. زنان به طور شایع دچار "گواتر چندگره ای" می شوند، لذا وقوع همزمان این دو بیماری نادر نیست. چنین بیمارانی گواتر گره ای بسیار بزرگ دارند با کم کاری خفیف و تست های مثبت از نظر آنتی بادی های ضد تیروئید.

آزمایش ها

دامنه غلظت T4 و FT4 از کم هست تا زیاد، ولی در اکثر موارد طبیعی یا در حد تحتانی طبیعی است.. جذب ید رادیو آکتیو به ندرت لازم می شود؛ مقدار آن بسیار متنوع است؛ برحسب عواملی مثل سطح TSH، قدرت تیروئید در به کار گیری ید، ماهیت موادی که به داخل خون رها می شود، مقدار آن ممکن است از کمتر از طبیعی تا بیش از حد طبیعی باشد. سطح گاماگلوبولین ها ممکن است زیاد شود، گرچه معمولا در حد طبیعی است. این تغییرات به عیان نشانه ایست از وجود مقدار بسیار زیاد آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین؛ غلظت آنتی بادی تا حد ۵/۲ میلی گرم در دسی لیتر گزارش شده است.

جدول ۷- رهنمود تشخیص تیروئیدیت هاشیموتو (تیروئیدیت مزمن)

برخی از پزشکان اگر بیمار گواتر نداشته باشد، اصطلاح تیروئیدیت هاشیموتو را به کار نمی‌برند، حتی اگر آزمایش آنتی بادی ضد تیروئیدشان مثبت، و در نمونه بافتی تیروئید، انفیلتراسیون لنفوسیتی وجود داشته باشد.

یافته های بالینی:

بزرگی منتشر تیروئید، بی آن که علت دیگری داشته باشد، از جمله نبود بیماری گریوز. یافته های آزمایشگاهی:

الف- آزمایش آنتی بادی ضد TPO مثبت

ب - آزمایش آنتی تیروگلوبلین مثبت

پ - انفیلتراسیون لنفوسیتی در تیروئید در آزمایش سیتولوژی

تذکر ها:

۱- تشخیص حتمی تیروئیدیت هاشیموتو، در بیماری که دارای معیار بالینی است و یک از دو آزمایش آنتی بادی ضد تیروئید مثبت است.

۲- تشخیص احتمالی تیروئیدیت هاشیموتو، در بیماری که دچار کم کاری اولیه تیروئید است و دلیل دیگری که باعث کم کاری تیروئید شده باشد، نیافتید..

۳- تشخیص احتمالی تیروئیدیت هاشیموتو، در بیماری که یک یا هر دو آزمایش آنتی بادی ضد تیروئید مثبت است، ولی نه اختلال کار تیروئید دارد، نه گواتر.

۴- در بیمار مبتلاء به نئوپلاسم تیروئید، اگر آزمایش آنتی بادی ضد تیروئید مثبت بود، باید گفت که دچار تیروئیدیت هاشیموتو است.

۵- بیماری که طرح سونوگرافی تیروئیدش هیپو اکو و/یا ناهمگون است، ممکن است دچار تیروئیدیت هاشیموتو باشد.

T4 و FTI طبیعی یا کمتر از طبیعی اند. TSH سرم انعکاسی از وضع متابولیک بیمار است. برخی از بیماران در نگاه بالینی کار تیروئیدشان طبیعی به نظر می رسد، سطح FTI و T3 سرم شان طبیعی ، ولی سطح TSH سرم شان اندکی بیش از طبیعی است. آیا این "کم کاری تحت بالینی تیروئید"، حالت جبرانی ناقص یا کامل محور هورمونی است یا نه؟ هنوز نظر قاطعی عرضه نشده است. AntiTPO Ab و در مواردی کمتر، آنتی بادی ضد تیروگلوبولین در سرم وجود دارد. وجود آن ها نشانه ای از بیماری خودایمنی تیروئید است. TgAb در ۸۰٪ بیماران مثبت است؛ اگر هم AntiTPO Ab و هم AntiTg Ab، هر دو اندازه گیری شوند، موارد مثبت به ۹۷٪ بیماران می رسد. در بیماران جوان سطح این آنتی بادی ها کمتر است و حتی ممکن است نتیجه آزمایش منفی باشد. در این گروه سنی حتی اگر سطح آنتی بادی ها چندان زیاد نباشد، باز نشانه ایست از وجود بیماری خود ایمنی تیروئید.

سونوگرافی

نمای سونوگرافی بر حسب شدت و مرحله بیماری متفاوت است.

- نمای شایع عبارتست از بزرگی منتشر غده تیروئید با طرح اکوی هتروژن.
- وجود میکروندول های هیپواکو (با قطر ۱ تا ۶ میلی متر)، محصور با دیواره هائی اکوژن را یافته ای تلقی می کنند که دارای ارزش پیش بینی زیاد است. این نمای سونوگرافی را طرح "میکروندول ها" یا "طرح زرافه" می نامند.
- در سونوگرافی داپلر رنگی، مخمولا جریان خون طبیعی یا کمتر از طبیعی است، لیکن گاهی ممکن است طرح زیادی عروق، شبیه یافته ها در بیماری گریوز، به صورت نمائی شبیه شعله های آتش، دیده شود.

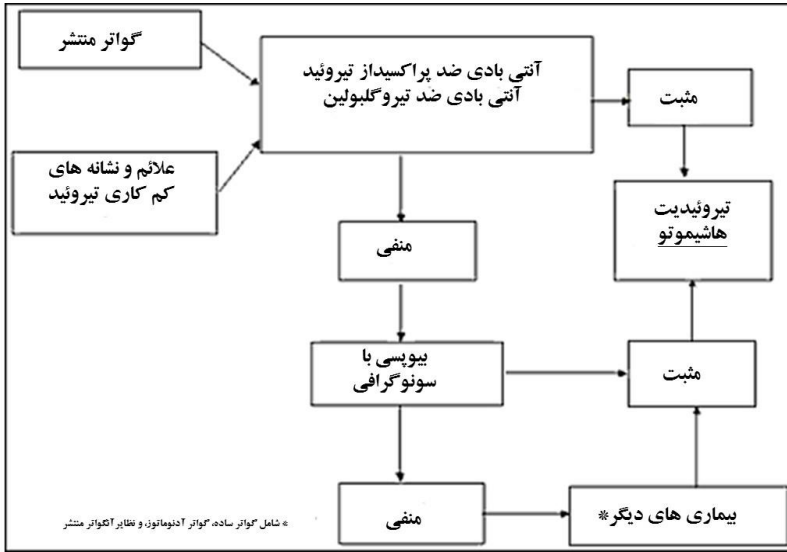
- در گردن، مخصوصا در ناحیه VI، غدد لنفاوی راکتیو بزرگ وجود دارد نمای سونوگرافی این غده ها طبیعی است.
- سرطان پاپیلری تیروئید در این بیماران زیاد است، لذا هر گره مجزا را باید خوب بررسی کرد، و انجام FNA از آن را در مد نظر داشت.
- گاهی گره های بزرگی در تیروئید این بیماران دیده می شود. آن را "تیروئیدیت هاشیموتوی گره ای" می نامند.

اسکن ایزوتوپی تیروئید

اسکن ایزوتوپی تیروئید معمولا لازم نیست. ولی ممکن است به تشخیص و افتراق از موارد دیگر کمک کند. تصویر به طور مشخص "جذب یک نواخت منتشر" یا "نایک نواخت پراکنده" را نشان می دهد و مغایرتی آشکار با نواحی "سرد" و "داغ" گواتر چند گره ای دارد. در آن بخش هائی از تیروئید که فرایند بیماری شدیدتر است، ممکن است اصلا جذبی دیده نشود.

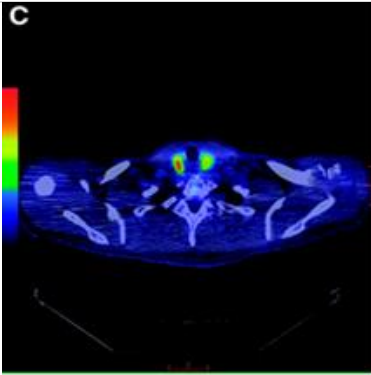
نمونه برداری با سوزن

FNA اقدام تشخیصی مفیدی است.، ولی خیلی کم لازم می شود. در بیمارانی که گره در تیروئید دارند، نمونه برداری با سوزن واجب است. آن چه در زیر میکروسکوپ دیده می شود، عبارتست از لنفوسیت ها، ماکروفاژها، مقدار اندکی کولوئید، و تعدادی سلول پوششی که به صورت سلول های هرتل در آمده اند. با چنین ترکیبی از سلول ها، به خاطر وجود سلول های هرتل، تشخیص آدنوم مطرح نمی شود. تنها زمانی که بخش اعظم سلول ها از نوع هرتل باشند، و تعداد لنفوسیت ها و ماکروفاژها اندک یا ناچیز باشد، می توان بیوپسی را "تومور سلول هرتل" احتمالی تفسیر کرد. در کودکان نتیجه بیوپسی کمتر موید تشخیص است.



شکل ۱۰ - راه تشخیص تیروئیدیت هاشیموتو (تیروئیدیت خودایمنی).

در اسکن 18F-FDG که برای بررسی نواحی دیگر سر و گردن و قفسه سینه انجام شده است، اگر اتفاقی به افزایش جذب منتشر در تیروئید برخوردید، شایع ترین تشخیص، تیروئیدیت مزمن (هاشیموتو) است؛ این نوع اسکن، تحت تاثیر درمان با هورمون تیروئید هم قرار نمی گیرد.



شکل ۱۱ - اسکن 18F-FDG در بیماری مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو تحت درمان جانیشینی با لووتیروکسین

تشخیص افتراقی

سه بیماری را باید از هم تمیز داد: تیروئیدیت هاشیموتو، "گواتر گره ای غیر پرکار"، و بیماری گریوز. این سه بیماری شایع ترین علت های گواتر هستند. وجود گره های واضح دلیلی خوبی بر علیه تیروئیدیت هاشیموتو است؛ البته همیشه این طور نیست و موارد استثناء زیاد است.

در "گواتر چندگره ای"، کار تیروئید معمولاً طبیعی است، و کم کاری بالینی تیروئید هم بسیار نادر است. آنتی بادی های ضد تیروئید وجود ندارد، و اگر هم مثبت شود، سطحش بسیار پائین است. اسکن تیروئید هم نمای خاصی دارد. نمونه برداری با سوزن مشکل را حل می کند، ولی معمولاً نیازی به انجام آن نیست.

واقعیت آن است که در زنان، وقوع این هر دو بیماری، تیروئیدیت هاشیموتو و گواتر چند گره ای، امر بسیار شایعی است. هنوز نمی دانیم آیا این رویدادی اتفاقی است؟، یا ناشی از آنتی بادی های محرک رشد تیروئید (یا علل دیگر) است؟

در دوران بلوغ غده تیروئید بسیاری از جوانان بزرگ می شود. دو علت عمده دارد. یکی "گواتر جوانان" است که در اثر هیپرپلازی تیروئید در پاسخ به افزایش موقتی نیاز بدن به هورمون های تیروئید به وجود می آید. دیگری تیروئیدیت هاشیموتو است. در هر دو مورد تیروئید به طور یک نواخت تا حد متوسط بزرگ می شود.

"گواتر جوانان" تشخیصی است که بیشتر مطرح می شود و کمتر در پی اثبات وجود آن هستند، زیرا تقریباً در بیشتر موارد علت بزرگی یک نواخت و متوسط تیروئید در جوانان، همان تیروئیدیت هاشیموتو است.

در "گواتر جوانان" آزمایش های کار تیروئید طبیعی است. و اندازه گیری آنتی بادی های ضد تیروئید تشخیص را معلوم می کند. البته تنها با نمونه برداری است که با قاطعیت می توان این دو را از هم تمیز دارد. در "گواتر جوانان" بافت تیروئید طبیعی یا هیپرپلاستیک است، و یافته های خاص تیروئیدیت هم وجود ندارد.

احتمال "گواتر کلوئید" را هم باید در تشخیص های افتراقی در مدنظر داشت. "گواتر کولوئید"، تشخیص آسیب شناسی مشخصی است. با احتمال زیاد مرحله استراحت تیروئید در پی دوره ای از هیپرپلازی تیروئید است.

تومورها را هم باید در تشخیص افتراقی مطرح کرد، مخصوصاً اگر غده تیروئید به سرعت رشد کرده یا درد دائمی باشد. در تیروئیدیت خودایمنی، وجود این سه یافته معمولاً برای گذاشتن تشخیص کفایت می کند: گواتر منتشر، کم کاری تیروئید، و بزرگی لب پیرامید. اگر هنوز تردیدی باقی ماند، نمونه برداری با سوزن انجام می شود. یادآوری می شود که دو سرطان تیروئید، حتی با نمونه برداری هم با تیروئیدیت هاشیموتو اشتباه می شوند. لنفوم تیروئید و کارسینوم با سلول کوچک تیروئید. در تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است غدد لنفاوی در بالای قطب بالائی لب های تیروئید بزرگ شود و کارسینوم

پاپیلری تیروئید را تداعی کند؛ با درمان با هورمون تیروئید، این غدد لنفاوی مربوط به تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است از بین بروند. یادمان هست که وجود تیروئیدیت هاشیموتو و سرطان تیروئید، امر نادری نیست، وجود یکی، بیمار را از دیگری مصون نمی کند. در بیمار مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، هرگاه غده تیروئید همچنان بزرگ شد، مخصوصا اگر بزرگی نامتقارن بود، یا اگر درد، حساسیت، خشونت صدا یا آدنوپاتی هائی پیدا شد، حتما باید به فکر لنفوم تیروئید باشید. تیروئیدیت عامل خطر ابتلاء به لنفوم است؛ البته میزان بروز آن کم است. لنفوم تیروئید در اکثر موارد در غده مبتلاء به تیروئیدیت اتفاق می افتد. افتراق لنفوم از تیروئیدیت هاشیموتو گاه بسیار مشکل است. استفاده از RT-PCR برای اثبات تک کلون بودن لنفوسیت و جستجوی mRNA زنجیره سنگین ایمنوگلوبولین، به افتراق این دو از یکدیگر کمک می کند.

گاهی نمای بالینی تیروئیدیت هاشیموتو غافل گیرانه به تیروتوکسیکوز سیر می کند. برخی بیماران دچار علائم تیروتوکسیکوز خفیف هستند، و سرانجام دچار تیروئیدیت هاشیموتوی تیبیک می شوند. بهتر است در این گونه موارد بگوئید که بیمار هم دچار بیماری گریوز است، هم دچار تیروئیدیت هاشیموتو؛ می دانیم که مبنای پیدایش هر دو یکی است، هر دو در اثر اختلال خود ایمنی وابسته به هم روی می دهند. یافته های چشمی و آزمایش های کارتیروئید در گذاشتن این تشخیص یا آن تشخیص کمک می کند، ولی یادمان هست که هم از نظر مکانیسم ایجاد، هم از نظر نمای بافتی، و هم از نظر کار تیروئید، همپوشانی دارند.

بیمارانی هم دیده شده اند که نمای بالینی شان آمیخته ای است از تیروئیدیت هاشیموتو و "تیروئیدیت تحت حاد"؛ با گواتر، آزمایش مثبت آنتی بادی های ضد تیروئید، FT4 طبیعی یا کمتر، نتیج نمونه برداری در یک جا نمای هاشیموتو و در جای دیگر وجود سلول های ژآن.

مواردی از "تیروئیدیت مزمن دردناک" با انفیلتراسیون آمیلوئید گزارش شده است؛ ممکن است علت آن جدا از تیروئیدیت هاشیموتو باشد.

درمان

در بسیاری از موارد درمانی لازم نیست، زیرا گواتر کوچک است و بیمار علامت و شکایتی ندارد. طبق مطالعه ای که Vickery و Hamlin انجام دادند، این رویه درمانی مناسب به نظر می رسد؛ آنان دریافتند که هم برمبنای بالینی و هم برمبنای آسیب شناسی، این بیماری سال های بسیار با ثبات می ماند و وضعیت بالینی اش تغییری نمی کند.

اگر گواتر مزاحم باشد مثلاً فشار وارد کند یا بدمنظره باشد، درمان با هورمون تیروئید جایز است. تجویز هورمون تیروئید پس از چندین ماه ادامه درمان، اندازه گواتر را تا حد رضایت بخشی کوچک می کند. این پاسخ در جوانان مخصوصاً چشم گیرتر است. به نظر می رسد در افراد مسن تر تیروئید پُر از فیبروز می شود و کمتر امکان کوچک شدن پیدا می کند. در جوانان اغلب در عرض ۲ تا ۴ هفته غده تیروئید شروع به کوچک شدن می کند و در بزرگ سالان، کاهش اندازه تیروئید تدریجی تر است. Aksoy و همکارانش گفته اند که درمان "پیش گیرانه" با هورمون تیروئید پس از ۱۵ ماه درمان، هم اندازه تیروئید را کوچک می کند، هم سطح آنتی بادی های ضد تیروئید را کاهش می دهد. تجویز هورمون تیروئید با دوز جانشینی کامل، تنها در مواردی جایز است که کم کاری تیروئید وجود داشته باشد. درمان احتمالاً در مواردی که سطح TSH افزایش یافته و سطح FT4 در حد تحتانی طبیعی است، جایز است، زیرا در چنین مواردی است که می توان گفت بیماران دچار کم کاری تیروئید خواهند شد. دلایلی در دست نیست که بتوان گفت درمان جانشینی با هورمون تیروئید، مانع پیشرفت جریان تیروئیدیت می شود؛ لیکن

در برخی از بیماران که درمان می شدند، سطح آنتی بادی ها به تدریج در عرض چندین سال کاهش چشمگیری پیدا کرده است.

دوز تیروکسین طبعاً باید آنقدر باشد که سطح TSH سرم را به حد پائین طبیعی، مثلاً ۳ تا ۱ میکروواحد در میلی لیتر برساند. با تجویز ۱ میکروگرم لووتیروکسین به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (در زنان ۷۵ تا ۱۲۵ میکروگرم در روز، و در مردان ۱۲۵ تا ۲۰۰ میکروگرم در روز) به این هدف می توان رسید. شروع درمان با بخشی از این دوز، قابل قبول به نظر می رسد، زیرا در بعضی از موارد، علی رغم این که کار تیروئید در حدی پائین تر از طبیعی است، غده تیروئید سرکوب نمی شود. در اکثر بیماران درمان که با تیروکسین شروع می شود، ناگزیر باید برای همیشه آن را بخورند. لیکن دیده شده در نزدیک به ۲۰٪ بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید، که درمان جانشینی با لووتیروکسین قطع می شود، بهبود می یابند و کار تیروئیدشان طبیعی می شود. علت آن ممکن است ناپدید شدن آنتی بادی های سیتوتوکسیک، دگرگون شدن TSBAb، یا مکانیسم هائی دیگر باشد. پیشاپیش با آزمایش زیر می توان این دسته از بیماران خوش اقبال را پیدا کرد: به آنان TRH تزریق بکنید، اگر تیروئید بهبود یافته باشد، سطح T4 و T3 زیاد می شود.

درمان جانشینی با لووتیروکسین را باید ناشتا و چندین ساعت پیش از، یا پس از خوردن رزین های چسبنده به کلسترول، carafate، و سولفات آهن بخورند، زیرا یکایک این ها مانع جذب مناسب لووتیروکسین می شوند.

بیماری خودایمنی معمولاً سیری پیشرونده دارد و در بیماری هاشیموتو هم بالاخره بیمار دچار کم کاری تیروئید می شود. اخیراً در باره تاثیر پیشگیرانه درمان با لووتیروکسین مطالعاتی انجام شده است. با تجویز لووتیروکسین به مقدار ۱/۰ تا حدود ۲ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت یک سال، در بیماران مبتلاء به

تیروئیدیت هاشیموتو که کار تیروئیدشان طبیعی بود، سطح آنتی بادی ضد TPO و تعداد B سل های تیروئید کاهش یافت. گفته اند که این تغییرات نشانه آن است که درمان پیش گیرانه با لووتیروکسین ممکن است برای متوقف کردن پیشرفت این بیماری مفید باشد. معلوم است که باید در باره فایده بالینی دراز مدت آن، بررسی های بیشتری انجام بگیرد.

آیا باید کم کاری تحت بالینی تیروئید را درمان کرد؟ اختلاف نظر ها همچنان ادامه دارد. در کم کاری تحت بالینی تیروئید، حتی وقتی که سطح TSH سرم هنوز در محدوده طبیعی است، ممکن است کار قلب مختل باشد. با درمان جانشینی با لووتیروکسین، این ناهنجاری ها به حال طبیعی بر می گردند.

در مواردی که بیماری شروعی حاد دارد و بیمار از درد می نالد، تمایل وجود دارد که به بیمار گلوکوکورتیکوئید بدهند. این دارو علائم را برطرف می کند، ناهنجاری های بیوشیمائی موجود را طبیعی می کند، و در برخی موارد با سرکوب جریان خودایمنی، سطح T3 و T4 پلازما را افزایش می دهد. Blizzard و همکارانش در تلاش برای سرکوب تولید آنتی بادی و احتمالاً دست یافتن به پس رفتی دائمی، به کودکان مبتلا به تیروئیدیت به مدت چندین ماه استروئید دادند. گلوکوکورتیکوئیدها به نحو چشم گیری فعالیت بالینی بیماری و سطح آنتی بادی ها را کاهش داد.، لیکن پس از قطع درمان، همه به سطح پیش از درمان برگشت. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها عوارض نامطلوبی دارد، ما آن را پیشنهاد نمی کنیم. طبق یک گزارش کلروکین سطح آنتی بادی ها را کاهش می دهد. این دارو هم اثراتی سمی دارد، تجویز آن توصیه نمی شود. رادیوتراپی هم، اندازه گواتر را کوچک می کند و در بسیاری از موارد باعث کم کاری تیروئید می شود؛ معلوم است که نباید از آن برای این کار استفاده کرد، باعث سرطان تیروئید می شود..

سلنیوم به صورت selenomethionine اثراتی بر جریان خودایمنی در مبتلایان به تیروئیدیت هاشیموتو دارد. به امید تاثیر گذاری بیشتر توام با میواینوزیتول به این بیماران تجویز کرده اند. هنوز در مورد فایده بالینی هریک از آن ها اتفاق نظر وجود ندارد.

ماده ای دیگر هم به نام Anatabine که آلکالوئیدی گرفته شده از گیاهان سولانسه (مثل تنباکو و گوجه فرنگی) است، برای درمان تیروئیدیت هاشیموتو امتحان شده است. نتیجه درمان هنوز روشن نیست.

گاهی جراحی تیروئید هم لازم می شود و به عنوان یکی از شیوه های درمان تیروئیدیت هاشیموتو به کار می رود. با این کار غده تیروئید را بر می دارند و ناگزیر بیمار دچار کم کاری تیروئید می شود. در مورد تیروئیدیت هاشیموتو تنها در مواردی که درد قابل ملاحظه است، گواتر بد منظره است، و گردن و تنگه مדיاستن را تحت فشار گذاشته است، تیروئیدکتومی جایز است؛ در این موارد هم توصیه می شود اول یک دوره درمان با لووتیروکسین و احيانا درمان با استروئیدها انجام بگیرد. به هرحال در بعضی موارد چاره ای جزء جراحی نیست.

در موارد اختلال پس از زایمان کار تیروئید، شایع ترین حالت ، تیروتوکسیکوز انهدامی است که برای آن درمان علامتی ساده، دادن مهارکننده های گیرنده بتا، معمولا کفایت می کند. در مورد کم کاری پس از زایمان تیروئید، درمان جانشینی با دوز کمتر از دوز حداکثر با لیوتیرونین (T3) برای برطرف کردن سریع علائم مفید است؛ با اندازه گیری دوره ای T4 می توان متوجه از سر گیری خودبخودی کار طبیعی تیروئید شد.

برخی موارد به راحتی نمی توان گفت که بیمار دچار کدام یک از این اشکال متنوع تیروئیدیت خود ایمنی است و انتخاب درمان مناسب هم کاری دشوار می شود.

موارد بسیاری پیش می آید که افتراق تیروئیدیت هاشیموتو از گواتر چند گره ای غیر ممکن می شود. و تنها نمونه برداری باز است که تکلیف را معلوم می کند. در چنین مواردی اگر به سرطان مشکوک نیستند، معقولانه آن است که درمان جاننشینی با هورمون تیروئید را شروع کنید و بیمار را دقیق تحت نظر بگیرید. اگر با این کار گواتر کوچک تر و کوچکتر شد، حتی بدون تشخیص بیماری، درمان را ادامه بدهید.

در برخی از بیماران، مخصوصا کودکان در سنین مدرسه، در معاینه علاوه بر گواتر منتشر مربوط به تیروئیدیت هاشیموتو، آدنوپاتی هائی در اطراف تیروئید، یا حتی گره ای مشخص در تیروئید دارند. این گره ها را باید با سونوگرافی بررسی کرد، از آن ها نمونه برداری نمود، و حتی اسکن ایزوتوپی گرفت. درمان با هورمون تیروئید ممکن است باعث پس رفت آدنوپاتی ها و گره شود. هرگاه پس از بررسی کامل هنوز شک تان برطرف نشد، اگر آدنوپاتی ها باقی ماندند، اگر گره بزرگتر شد، جستجو با جراحی جایز است.

در مطالعه ای اخیر معلوم شد که درمان کودکان و نوجوانان مبتلاء به تیروئیدیت خودایمنی با $1/3$ میکروگرم لووتیروکسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، به مدت ۲۴ ماه اندازه تیروئید را به طور قابل ملاحظه ای کوچک می کند، لیکن تاثیری بر سطح آنتی بادی ها ندارد، و تغییری قابل ملاحظه در سطح TSH و T4 آزاد ایجاد نمی کند.

آنچه که باید در باره

تیروئیدیت هاشیموتو

بدانیم

Translated by:

M H Hedayati Omami

Internist, Endocrinologist

Summer 2018