

Występowanie przeciwciał przeciwarczycowych i zaburzeń funkcji tarczycy w wybranych chorobach reumatycznych

Prevalence of anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in selected rheumatic diseases

Aleksandra Juskiewicz, Anna Racziewicz, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Słowa kluczowe: autoprzeciwciała, tarczycyca, choroby reumatyczne.

Key words: autoantibodies, thyroid, rheumatic diseases.

Streszczenie

Autoimmunologiczne choroby tarczycy stanowią najczęstszą grupę schorzeń autoagresywnych swoistych tkankowo. Ich cechą charakterystyczną jest występowanie autoprzeciwciał. Głównymi antygenami są peroksydaza tarczycowa i receptor hormonu tarczycowego. Przeciwciała przeciwarczycowe występują także w innych chorobach autoimmunologicznych, częściej niż w populacji ogólnej. Najczęstszym zaburzeniem funkcji tarczycy w pozatarczycowych chorobach autoimmunologicznych jest niedoczynność, a obecność przeciwciał przeciwarczycowych wiąże się z większym ryzykiem jej wystąpienia. Spośród układowych chorób tkanki łącznej z autoimmunologiczną chorobą tarczycy najczęściej współistnieje pierwotny zespół Sjögrena. Autoprzeciwciała przeciwarczycowe i zaburzenia funkcji tarczycy często spotyka się także u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy. Opinie ekspertów co do wskazań do kontroli funkcji tarczycy w chorobach reumatycznych nie są jednolite, jednak zaleca się ją u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy i pierwotny zespół Sjögrena.

Choroby tarczycy z autoagresji, czyli autoimmunologiczne zapalenia tarczycy (*autoimmune thyroiditis* – AIT), dotyczą ok. 5% populacji i należą do najczęściej występujących swoistych tkankowo chorób autoimmunologicznych [1]. Do chorób tych zaliczamy: chorobę Hashi-

Summary

Autoimmune thyroid disorders are the most frequent organ-specific autoimmune diseases. The presence of autoantibodies to the thyroid gland is distinctive. The major antigens in thyroid autoimmune diseases are thyroid peroxidase and TSH receptor. The presence of thyroid autoantibodies in other autoimmune diseases is more frequent than in general population. Hypothyroidism is the most frequent autoimmune thyroid disorder in extra thyroid diseases, and the presence of thyroid auto antibodies is associated with higher risk of hypothyroidism. Among connective tissue diseases primary Sjögren Syndrome mostly coexists with autoimmune thyroid disorders. The presence of thyroid auto antibodies is also frequent in rheumatoid arthritis and lupus erythematosus patients. The experts' opinions regarding recommendations of thyroid function screening in rheumatic disease are not homogeneous, but this screening is recommended in primary Sjögren Syndrome, rheumatoid arthritis and lupus erythematosus patients.

moto, chorobę Gravesa-Basedowa i pierwotny obrzęk śluzakowaty (uważany za odmianę choroby Hashimoto).

Występowanie przeciwciał przeciwarczycowych jest charakterystyczną cechą tych chorób, jednak występują one także u osób zdrowych oraz u osób bez zaburzeń

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Juskiewicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 681 64 91, e-mail: ajuskiewicz@wim.mil.pl

Praca wpłynęła: 9.02.2011 r.

funkcji tarczycy, chorujących na inne choroby, w tym autoimmunologiczne.

Głównymi antygenami dla przeciwciał w chorobach tarczycy są: peroksydaza tarczycowa, tyreoglobulina i receptor hormonu tyreotropowego.

Przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej (aTPO), znane wcześniej jako antymikrosomalne, zostały po raz pierwszy opisane w 1959 r. [2]. Odgrywają one rolę w patogenezie AIT poprzez aktywację układu dopełniacza, są też zaangażowane w cytotoksyczność zależną od przeciwciał. Występują u prawie wszystkich osób z chorobą Hashimoto [3], u ok. 75% chorych na chorobę Gravesa-Basedowa i u ok. 60% osób chorych na poporodowe zapalenie tarczycy [4, 5], a także z różną częstością u chorych na nieautoimmunologiczne choroby tarczycy, tj. wole guzowate toksyczne, wole guzowate obojętne i idiopatyczną niedoczynność tarczycy. Mogą pojawiać się przemijająco także w chorobie de Quervaine'a [6, 7].

W badaniu populacyjnym NHANES III przeprowadzonym w USA odsetek występowania aTPO u pacjentów rasy białej z prawidłową funkcją tarczycy wynosił 12,3 j.m./ml (*cutt-off* 0,5), z przewagą kobiet w stosunku do mężczyzn 2 : 1 [8]. W różnych badaniach ten odsetek wahał się pomiędzy 12% a 26% u osób będących w eutyreozie [9]. Częstość występowania przeciwciał zwiększa się z wiekiem, niezależnie od płci, sięgając 30% u przewlekle chorych 80-latków [10]. Interesujące jest to, że w grupie badanych w wieku 100–108 lat przeciwciała te wykryto tylko u 5,8%, a więc można przypuszczać, że niewytwarzanie tych przeciwciał prawdopodobnie wiąże się z dłuższym przeżyciem [11].

Uznaje się, że obecność anty-TPO jest wczesnym wskaźnikiem niedoczynności tarczycy. W badaniu Wickham wykazano, że w przypadku występowania tych przeciwciał roczne ryzyko wystąpienia jawnej niedoczynności gruczołu tarczowego wynosi 2,1% [12]. Ich obecność w ciąży jest czynnikiem ryzyka poronienia i rozwinięcia się poporodowego zapalenia tarczycy [13].

Przeciwciała te często występują u pacjentów z zaburzeniami autoimmunologicznymi o lokalizacji pozatarczycowej. Przypuszcza się, że obecność aTPO odzwierciedla predyspozycje organizmu do rozwoju zaburzeń pochodzenia autoimmunologicznego. Nie wiadomo jednak, czy przeciwciała pojawiają się przed wystąpieniem objawów choroby autoimmunologicznej umiejscowionej poza gruczołem tarczowym, czy po ich wystąpieniu, ani czy ich obecność stanowi czynnik ryzyka rozwoju takiej choroby. Do tej pory nie ma perspektywnych badań oceniających ten problem. Wyjątkiem są badania nad cukrzycą typu 1: w badaniu prospektywnym zaobserwowano rozwój AIT po 10 latach od chwili rozpoznania cukrzycy u 14% pacjentów. Wykazano także, że w przypadku podwyższonego poziomu aTPO u większo-

ści pacjentów w ciągu 5 lat dochodzi do niedoczynności tarczycy [14].

Znane są wyniki badań obserwacyjnych na temat występowania zaburzeń tarczycy lub obecności aTPO w różnych chorobach autoimmunologicznych o lokalizacji pozatarczycowej. W 2004 r. opublikowano pracę [15] dotyczącą objawów reumatycznych w przebiegu przewlekłych autoimmunologicznych chorób tarczycy. Wykazano, że istnieje związek pomiędzy autoimmunologicznymi chorobami tarczycy a różnymi postaciami zapalenia stawów. Przeciwciała aTPO wykrywano także w płynie stawowym u chorych na różne artropatie, czasem wcześniej niż w surowicy, co sugeruje ich lokalną produkcję [16].

Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (aTg) występują u 97% pacjentów z chorobą Hashimoto i w ok. 50% przypadków choroby Gravesa-Basedowa oraz przemijająco u 10–20% pacjentów z podoстрыm zapaleniem tarczycy (chorobą de Quervaine'a). Prawdopodobnie nie odgrywają one istotnej roli patogennej [17].

Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (TRAb) dzielą się na pobudzające receptor TSH – TSAb (*thyroid stimulating antibodies*) oraz na blokujące receptor TSH – TBAb (*thyroid blocking antibodies*). W testach laboratoryjnych nie można rozróżnić przeciwciał pobudzających od hamujących [18]. Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH są znanym czynnikiem etiologicznym nadczynności tarczycy, występują niemal u wszystkich pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, blokują receptor, a więc znoszą pobudzający wpływ TSH. Są również charakterystyczne dla odmiany choroby Hashimoto (zanikowe AIT), w której zablokowanie receptora prowadzi do niedoczynności gruczołu. Badania obecności przeciwciał TRAb są wykorzystywane w diagnostyce różnicowej nadczynności tarczycy (ich nieobecność wskazuje na nieimmunologiczną nadczynność), pomagają przewidzieć przebieg choroby Gravesa-Basedowa (wysokie miano po początkowej terapii sugeruje szybki nawrót), przydatne są też w monitorowaniu pacjentów z oftalmopatią towarzyszącą chorobie Gravesa-Basedowa [19, 20].

Nowo wykrytymi **przeciwciałami są przeciwciała antypendrynowe, antysymporterowe i o podwójnej swoistości** [21–23]. Ich rola nie jest jeszcze dokładnie poznana. Nie ma też danych co do częstości ich występowania u chorych na choroby reumatyczne.

Chorobą reumatyczną prawdopodobnie najczęściej współwystępującą z AIT jest pierwotny zespół Sjögrena (*Sjögren's syndrome* – SS) [15]. Z badań wynika, że ryzyko wystąpienia SS jest 10-krotnie większe u chorych na AIT, a AIT występuje 9-krotnie częściej u pacjentów chorych na SS niż w populacji ogólnej [24]. We włoskim badaniu wykazano, że u chorych na SS istotnie częściej, w stosunku do grupy kontrolnej, stwierdzano obecność

aTPO (17,6% vs 9%) i aTG (10,9% vs 1%). Odsetek AIT u chorych na SS oceniono na 7,4 [25]. W badaniu francuskim, w którym obserwacja chorych na SS trwała od 1 do 16 lat, wykazano, że niedoczynność tarczycy występowała aż u 30% badanych, natomiast w grupie kontrolnej osób zdrowych – u 4%. Przeciwciała aTPO i aTG występowały także częściej niż w grupie kontrolnej (dla aTPO – 11% vs 3% i dla aTG – 3% vs 1%) [26]. Autorzy tych badań zalecają okresową kontrolę funkcji tarczycy u chorych na SS.

Z wielu badań wynika, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) częstość występowania przeciwciał przeciw-tarczycowych wynosi ok. 30%, a najczęstszym zaburzeniem funkcji tarczycy jest jej niedoczynność [27]. Obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych wg większości badań nie była związana z obecnością czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciw-jądrowych ani z zaawansowaniem zmian destrukcyjnych i czasem trwania choroby [28–30]. Opinie ekspertów na temat zalecania badań przesiewowych funkcji tarczycy w tej grupie chorych nie są jednoznaczne.

W brytyjskim badaniu retrospektywnym, obejmującym 300 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), autorzy wykazali, że u 14% badanych obecne były przeciwciała przeciw-tarczycowe, natomiast niedoczynność tarczycy obserwowano u 5,7% badanych, czyli częściej niż w populacji ogólnej, w której wynosi ona ok. 1%. W tej grupie badanych nie zaobserwowano częstszego występowania nadczynności gruczołu tarczycowego [31]. Autorzy po podsumowaniu 10 innych badań, w przypadku których częstość występowania niedoczynności tarczycy u chorych na toczeń wynosiła od 3,9% do 23%, a nadczynności od 0 do 10,9%, zasugerowali, że właściwe jest wykonywanie badań przesiewowych w kierunku AIT u chorych na TRU. We włoskim badaniu opublikowanym w 2010 r., w którym oceniano 213 chorych na TRU w porównaniu z grupą kontrolną 426 zdrowych osób, autorzy dyskutują z wynikami ww. badań brytyjskich, zarzucając im nieodpowiednio dobraną grupę kontrolną, nieuwzględnienie stosowania steroidów i leków immunosupresyjnych oraz niedoboru jodu. W badaniu włoskim ze względu na fakt, że płeć żeńska predysponuje do chorób tarczycy, opracowanie statystyczne wyników wykonano dla obu płci oddzielnie. Wykazano, że aTPO występowały u 27,6% kobiet chorych na TRU w stosunku do 12,5% w grupie kontrolnej (wynik analogiczny do badania populacyjnego), częstość występowania aTG wynosiła zaś 15,4% vs 11,1%. Jawną niedoczynność tarczycy stwierdzono u 5,9% kobiet vs 0 w grupie kontrolnej, subkliniczną u 16,9% vs 4,2%, subkliniczną nadczynność u 4,4% vs 0, chorobę Gravesa-Basedowa u 1,5% vs 0. W grupie mężczyzn także częściej było AIT i obecność przeciwciał, jednak były to różnice nieistotne statystycz-

nie. Autorzy zalecają wykonywanie badań przesiewowych w kierunku AIT u chorych na TRU [32]. Z innego badania wynika, że nie ma zależności pomiędzy obecnością aTPO i aTG a aktywnością choroby mierzonej wg skali SLEDAI [33].

Nie wiadomo, czy istnieje związek pomiędzy twardziłą układową (TU) a AIT. Dane na ten temat pochodzą z badań przeprowadzonych na małych grupach chorych. W badaniu z udziałem 39 chorych na TU stwierdzono występowanie kliniczne jawnej lub subklinicznej niedoczynności tarczycy u 23% badanych, natomiast u 18% badanych wykazano obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych [34]. W kolejnym badaniu włoskim, w którym brało udział 79 kobiet z rozpoznaną TU, a grupę kontrolną stanowiło 81 kobiet z chorobą zwyrodnieniową stawów, u 20% kobiet w grupie badanej i u 11% w grupie kontrolnej stwierdzono niedoczynność tarczycy, natomiast obecność przeciwciał aTPO – u 23% vs 11%. Nie stwierdzono zależności pomiędzy TU a ryzykiem zachorowania na AIT, obecność zaś aTPO u pacjentów z TU, tak jak w populacji ogólnej, okazała się czynnikiem predykcyjnym rozwinięcia się niedoczynności tarczycy [35]. Są także doniesienia o współwystępowaniu AIT z twardziłą ograniczoną [36].

W badaniu, które objęło 80 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), częstość występowania aTPO była większa w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych, zarówno w grupie kobiet (28% vs 12%), jak i mężczyzn (14% vs 2%). Subkliniczną niedoczynność tarczycy obserwowano częściej tylko w grupie kobiet chorych na ŁZS [37]. W badaniu, które objęło 105 chorych na łuszczycę bez ŁZS, nie stwierdzono natomiast różnic w występowaniu przeciwciał przeciw-tarczycowych i dysfunkcji tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [38].

U chorych na pierwotny zespół antyfosfolipidowy stwierdzono częstsze niż w populacji ogólnej występowanie niedoczynności tarczycy oraz przeciwciał przeciw-tarczycowych [39]. Wykazano także, że obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych była częstsza u chorych z objawami niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego [40]. Można domniemywać, że ryzyko zaburzeń funkcji tarczycy będzie jeszcze większe w przypadku współistnienia TRU z zespołem antyfosfolipidowym.

Wyniki badań na temat współwystępowania polimialgii reumatycznej (PR) i olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń (OZN) z AIT są sprzeczne. Chociaż już w latach 70. XX w. wykazano, że PR lub OZN częściej są rozpoznawane u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą autoimmunologiczną tarczycy [41], to Myklebust i wsp. [42] oraz Juchet i wsp. [43] nie wykazali związku PR i OZN z zaburzeniem funkcji tarczycy oraz obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych.

Współwystępowanie zapalenia skórno-mięśniowego z AIT jest natomiast najprawdopodobniej bardzo rzadkie, ponieważ w ciągu ostatnich 40 lat w literaturze przedmiotu istnieją tylko 4 doniesienia na ten temat i są to opisy przypadków [44].

Jak wynika z powyższego omówienia, częstość występowania niedoczynności tarczycy, szczególnie na tle autoimmunologicznym, a więc z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych, u pacjentów z chorobami reumatycznymi jest często większa niż w populacji ogólnej. Obecnie trwają badania, które mają na celu odpowiedzieć na pytanie, jaki mechanizm powoduje współwystępowanie różnych chorób autoimmunologicznych. Ciekawą kwestią jest również poszukiwanie przyczyny, dla której AIT nie rozwija się u wszystkich osób z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych.

Choroby autoimmunologiczne częściej występują u kobiet, badano więc związek tych chorób z ciążami. Za rozwinięcie się choroby może bowiem odpowiadać tzw. mikrochimerizm płodowy, czyli przechodzenie w czasie ciąży komórek płodowych do krążenia matki, mogą one pozostawać w tkankach matczyne wiele lat [45]. U kobiet predysponowanych genetycznie wewnątrzmatkowa obecność aktywowanych komórek płodu może indukować rozwój chorób autoimmunizacyjnych w mechanizmie reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi, po ustąpieniu tolerancji immunologicznej występującej w czasie ciąży. Mikrochimerizm może wystąpić również u nieródek i mężczyzn po transfuzji krwi, przeszczepie od bliźniaczego rodzeństwa lub migracji komórek matki do płodu, ponieważ przenikanie komórek odbywa się w obu kierunkach. Do chorób, w patogenezie których może odgrywać rolę mikrochimerizm, zaliczamy: AIT, TU, SS, RZS, TRU, DM, stwardnienie rozsiane i zespół toczeniowy noworodków [46–48]. Rola mikrochimerizmu nadal pozostaje niedokładnie poznana. Wyniki najnowszych badań populacyjnych przeczą związkowi pomiędzy przebytymi ciążami a chorobami autoimmunologicznymi tarczycy [49]. Nie wiadomo obecnie, czy mikrochimerizm ma znaczenie etiologiczne w chorobach autoimmunologicznych [50].

Fakt przechodzenia jednego typu AIT w inny oraz obecność różnych chorób autoimmunologicznych u członków jednej rodziny pozwala przypuszczać, że choroby te mogą mieć wspólne podłoże genetyczne. Badania wykazują, że wpływ na rozwój chorób autoimmunologicznych tarczycy jest związany m.in. z polimorfizmem genów *CTLA-4*, *PTPN-22*, a najbardziej z allelami regionu HLA-D. Geny te w badaniach zostały powiązane także z cukrzycą typu 1, RZS, TRU i chorobą Addisona. Zależności pomiędzy allelami regionu HLA-D, polimorfizmem *CTLA-4* i *PTPN-22* są uważane za „wspólne wejście” dla wielu chorób autoimmunologicznych. Obecnie

jednak nie jest wyjaśnione, dlaczego u niektórych chorych rozwinię się TRU, a u innych np. choroba tarczycy [51–54].

Obecnie uważa się, że ocena stężenia aTPO u pacjentów z eutyreozą jest uzasadniona jedynie w przypadkach: młodych kobiet z zaburzeniami płodności, u osób z obecnością wola i z prawidłowym dużym stężeniem TSH, u osób leczonych amiodaronem, litem lub interferonem α (obecność aTPO stanowi wtedy poważny czynnik ryzyka rozwoju AIT), u chorych na inne choroby autoimmunologiczne o lokalizacji pozatarczycowej, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 1 oraz chorobę Addisona [9].

Aby móc jednoznacznie wypowiedzieć się na temat przydatności badania funkcji tarczycy i obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych u pacjentów z chorobami reumatycznymi, potrzebne jest prowadzenie dalszych badań na większych grupach chorych oraz badań prospektywnych oceniających ryzyko rozwinięcia się AIT u osób będących w eutyreozie, u których wykrywa się obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych.

Piśmiennictwo

1. Czarnocka B. Thyroid peroxidase – enzyme and antigen. *Thyroid International* 2006; 3.
2. Belyavin G, Trotter WR. Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera. Evidence for an antigen other than thyroglobulin. *Lancet* 1959; 1: 648-652.
3. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
4. Doullay F, Ruf J, Codaccioni JL, Carayon P. Prevalence of autoantibodies to thyroperoxidase in patients with various thyroid and autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991; 9: 237-244.
5. Fung HY, Kologlu M, Collison K, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 241-244.
6. Yokoyama N, Tamog A, Klee GG. Thyroid peroxidase and thyroid microsomal autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 68: 766-773.
7. Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid* 1996; 6: 445-450.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
9. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 1-15.
10. Szabolcs I, Bernard W, Horster FA. Thyroid autoantibodies in hospitalized chronic geriatric patients: prevalence, effects of age, nonthyroidal clinical state, and thyroid function. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 670-673.
11. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339: 1506-1508.

12. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
13. Stankowiak-Kulpa H, Sowiński J. Kliniczne znaczenie miana autoprzeciwciał anti-TPO w diagnozowaniu chorób tarczycy. *Nowiny Lekarskie* 2000; 69: 606-611.
14. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-414.
15. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 275-283.
16. Golding DN. Rheumatism and the thyroid. *J Royal Soc Med* 1993; 86: 130-132.
17. Gietka-Czernel M, Jastrzębska H. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. *Ośrodek Informacji Naukowej Polfa, Warszawa* 2002.
18. Gilbert JA, Gianoukakis AG, Salehi S, et al. Monoclonal pathogenic antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor in Graves' disease with potent thyroid-stimulating activity but differential blocking activity activate multiple signaling pathways. *J Immunol* 2006; 176: 5084-5092.
19. Quadbeck B, Hoermann R, Hahn S, et al. Binding, stimulating and blocking TSH receptor antibodies to the thyrotropin receptor as predictors of relapse of Graves' disease after withdrawal of antithyroid treatment. *Horm Metab Res* 2005; 37: 745-750.
20. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464-3470.
21. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, et al. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 442-448.
22. Levy O, De la Vieja A, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): recent advances. *Bioenerg Biomembr* 1998; 30: 195-206.
23. Zöphel K, Grüning T, Wunderlich G, et al. Clinical value of a bispecific antibody binding to thyroglobulin and thyroperoxidase (TGPO-aAb) in various thyroid diseases. *Autoimmunity* 1999; 29: 257-262.
24. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 137-141.
25. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, et al. Thyroid gland disorders in primary Sjögren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63: 809-814.
26. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, et al. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 804-809.
27. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, et al. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 454-456.
28. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity* 2008; 41: 111-115.
29. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 227-230.
30. Yavasoglu I, Senturk T, Coskun A, et al. Rheumatoid arthritis and anti-thyroid antibodies. *Autoimmunity* 2009; 42: 168-169.
31. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 70-72.
32. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism* 2010; 59: 896-900.
33. Mader R, Mishail S, Adawi M, et al. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1891-1894.
34. De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, et al. Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 161-169.
35. Marasini B, Ferrari PA, Solaro N, et al. Thyroid dysfunction in women with systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 305-311.
36. Lee HJ, Kim MY, Ha SJ, et al. Two cases of morphea associated with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 58-59.
37. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2026-2028.
38. Gul U, Gonul M, Kaya I, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 221-223.
39. de Carvalho JF, Caleiro MT. Primary antiphospholipid syndrome and thyroid involvement. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 164-167.
40. Mavragani CP, Danielides S, Zintzaras E, et al. Antithyroid antibodies in antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical associations. *Lupus* 2009; 18: 1096-1099.
41. Dent RG, Edwards OM. Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 215-219.
42. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1161-1168.
43. Juchet H, Labarthe MP, Ollier S, et al. Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in temporal arteritis and rhizomelic pseudopolyarthritis. A controlled study of 104 cases. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 493-498.
44. White SW, Tesar JT. Dermatomyositis and dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1982; 118: 599-601.
45. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 705-708.
46. Adams KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008; 37: 631-644.
47. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 2004; 291: 1127-1131.
48. Cockrill T, del Junco DJ, Arnett FC, et al. Separate influences of birth order and gravidity/parity on the development of systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 418-424.
49. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Parity and the risk of autoimmune thyroid disease: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5309-5312.

50. Badenhoop K. Intrathyroidal microchimerism in Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis: regulation of tolerance or alloimmunity by fetal-maternal immune interactions? *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 421-423.
51. Gebe JA, Swanson E, Kwok WW. HLA class II peptide-binding and autoimmunity. *Tissue Antigens* 2002; 59: 78-87.
52. Vaidya B, Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 619-626.
53. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5862-5865.
54. Ostanek M, Ciechanowicz A. Czynniki genetyczne w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47: 143-150.