

اتوانتی‌بادی‌های مؤثر در بیماری‌های خود ایمنی تیروئید و تظاهرات خارج تیروئیدی آن‌ها: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۲۲ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۰/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۳/۰۱

حضور آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های اصلی تیروئید شامل آنزیم پراکسیداز تیروئیدی (Thyroid peroxidase) یا آنتی‌ژن میکروزومال تیروئیدی، تیروگلوبولین (Tg) و گیرنده تیروتروپین (TSH) ویژگی بارز بیماری‌های خود ایمنی تیروئید است که یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی می‌باشند. شیوع آنتی‌بادی علیه آنزیم پراکسیداز تیروئیدی (Anti-TPO) و آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین (Anti-Tg) به‌طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به بیماری گریوز (Graves' disease) و همچنین در بیماری تیروئیدیت هاشیموتو (Hashimoto's thyroiditis) بالا است. وجود آنتی‌بادی علیه گیرنده TSH (TSH-R) که با نام عمومی TRAbs (TSH receptor antibodies) خوانده می‌شود، در بیماران مبتلا به گریوز بسیار شایع، اما در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو نسبتاً نادر و فراوانی آن بسیار اندک است و این حقیقت ممکن است نشان‌دهنده ویژگی بالاتر این آنتی‌بادی‌ها نسبت به انواع دیگر باشد. اثرات خارج تیروئیدی آنتی‌بادی علیه TSH-R، مانند افتالموپاتی (ophthalmopathy) و درموپاتی (dermatopathy)، به عنوان تظاهرات خارج تیروئیدی بیماری گریوز بیشتر بر بافت چشم و پوست تأثیر می‌گذارند و مکانیسم‌های ایمونولوژیکی عملکرد این آنتی‌بادی‌ها نسبتاً شناخته شده است. انسفالوپاتی هاشیموتو (encephalopathy Hashimoto)، به‌عنوان مهم‌ترین اثر خارج تیروئیدی Anti-TPO، سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. از سوی دیگر Anti-TPO همراه با Anti-Tg، با اثر بر روی اندام‌های تولید مثلی زنان، منجر به بروز ناباروری با مکانیسمی ناشناخته می‌گردد. در این مقاله مروری، سعی بر آن است تا انواع مهم اتوانتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های تیروئیدی معرفی گردیده و ضمن بیان فرایندهای ایمونولوژیک آن‌ها در بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، تظاهرات بالینی مهم این آنتی‌بادی‌ها در خارج از بافت تیروئید مورد بحث قرار گیرد.

کلمات کلیدی: اتوانتی‌بادی، بیماری خود ایمنی، بیماری گریوز، تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئید.

صفورا پاکیزه کار^۱، سمانه حسین زاده^۱، مجید ولی‌زاده^۱، مهدی هدایتی^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۴۹۸
E-mail: hedayati47@gmail.com

عدم تحمل سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ ایمنی سلولی و هومورال در برابر آنتی‌ژن‌های تیروئید، مسئول تظاهرات بالینی این بیماری‌ها در تیروئید و خارج از تیروئید است.^۳ آنتی‌بادی علیه آنزیم پراکسیداز تیروئیدی (TPO) و تیروگلوبولین (Tg) شایع‌ترین آنتی‌بادی‌ها در AITD است و در حقیقت، عدم وجود این آنتی‌بادی‌ها می‌تواند تشخیص AITD را رد کند.^{۴،۵} علاوه بر این، آنتی‌بادی علیه گیرنده TSH که به‌عنوان مهم‌ترین اتوانتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های مختلف تیروئید، با نام عمومی TRAbs خوانده می‌شوند نیز بیشتر در

بیماری‌های خود ایمنی تیروئید (Autoimmune thyroid disease) با فراوانی ۲-۵٪ از جمعیت جهان، شایع‌ترین بیماری خود ایمنی است و اغلب همراه با سایر بیماری‌های خود ایمنی مشاهده می‌شوند.^۱ از جمله شایع‌ترین AITD، بیماری گریوز (GD) و تیروئیدیت هاشیموتو (HT) است که به‌ترتیب عمده‌ترین علل پر کاری و کم کاری تیروئید را به خود اختصاص می‌دهند.^۲

شامل کربنیک انهدراز دو (Carbonic anhydrase II)، مگالین (Megaline)، T3 و T4، ناقل هم‌سوی سدیم یدید و پندرین نیز قابل تشخیص است.^{۱۰،۷}

آنتی‌بادی علیه گیرنده TSH: گیرنده TSH در طی تغییرات پس از ترجمه به دو زیر واحد α یا β شکسته می‌شود که توسط پیوند دی‌سولفید به هم وصل هستند. زیر واحد A شامل بخش ترمینال خارج سلولی و زیر واحد B شامل بخش تراغشایی و همچنین بخش کوچک داخل سلولی است. گاهی تعدادی از این پیوندهای دی‌سولفید توسط آنزیم دی‌سولفید ایزومراز شکسته شده و با جداشدن و قرارگیری این زیر واحدها در مکان نایب‌جای دیگر در غشای سلول، به یک اتوانتی‌ژن تحریک کننده سیستم ایمنی تبدیل می‌شوند.^{۱۱} آنتی‌بادی‌های علیه گیرنده TSH که با نام عمومی TRAbs خوانده می‌شوند از لحاظ عملکرد با یکدیگر متفاوت هستند. در واقع TRAbs مجموعه‌ای از اتوانتی‌بادی‌ها شامل آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده گیرنده هورمون تیروئید (TSAbs)، آنتی‌بادی‌های مسدودکننده گیرنده هورمون تیروئید (TBAbs) و آنتی‌بادی‌های خنثی می‌باشند.^{۱۲} آنتی‌بادی علیه گیرنده TSH در ۹۰٪ بیماران GD، ۲۰٪-۰ بیماران HT و در ۷۵٪-۱۰ بیماران مبتلا به تیروئیدیت آتروفیک وجود دارد.^{۱۳} اتوانتی‌بادی‌های TSAbs، الیگوکلونال و از کلاس IgG1 و اتوانتی‌بادی‌های TBAbs پلی‌کلونال بوده و می‌توانند از انواع مختلف کلاس‌های آنتی‌بادی باشند. اندازه‌گیری TRAbs از نظر بالینی از اهمیت بالایی برخوردار است و تست‌های تجاری مختلف با حساسیت و ویژگی بالا برای اهداف تشخیصی در دسترس هستند.

در صورتی‌که هدف تشخیصی از سنجش TRAbs صرفاً بررسی میزان اتوانتی‌بادی‌ها و فارغ از عملکرد آن‌ها باشد، تست‌های مبتنی بر سنجش ایمنی به روش اتصال رقابتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش مبتنی بر توانایی TRAbs در رقابت و جلوگیری از اتصال لیگاند (TSH یا آنتی‌بادی مونوکلونال علیه TSH-R) به گیرنده است. اما از آنجایی که TSAbs و TBAbs هر دو دارای اپی‌توپ‌های مشترک با محل اتصال TSH به گیرنده هستند با روش‌های اتصال تشخیصی بررسی عملکرد آنتی‌بادی و تمایز بین TSAbs و TBAbs باشد، از روش‌های زیست‌سنجشی مبتنی بر سلول استفاده می‌شود.^{۱۴}

GD و به‌طور نادر در HT وجود دارد.^۶ همچنین، آنتی‌بادی‌های دیگری با شیوع کمتر مانند آنتی‌بادی علیه ناقل هم‌سوی سدیم یدید Sodium-iodide symporter (NIS) و پندرین (Pendrin) نیز در بیماری‌های خود ایمنی تیروئید وجود دارد که استفاده بالینی آنها بسیار محدود است.^۷

از جمله تظاهرات خارج تیروئیدی HT، انسفالوپاتی هاشیموتو است که یک نوع اختلال نورولوژیک مرتبط با تیروئیدیت اتوایمیون در سیستم عصبی مرکزی است.

شایع‌ترین ویژگی انسفالوپاتی هاشیموتو وجود Anti-TPO در سرم و گاهی در مایع مغزی نخاعی بیماران می‌باشد. تظاهرات خارج تیروئیدی عمده‌ی بیماری گریوز، افتالموپاتی گریوز (GO) و درموپاتی گریوز (GD) است که به ترتیب منجر به التهاب بافت چشم و پوست می‌شود.^۸ در واقع GO یک واکنش خود ایمنی در کره چشم است که به دلیل هدف قرار گرفتن آنتی‌ژن‌های مشترک در تیروئید و کره چشم توسط TRAbs، عضلات خارجی کره چشم بزرگ می‌شوند و با خطر آسیب دائمی به عصب بینایی همراه است.^۱

در GD نیز فیبروبلاست‌های پوستی، گیرنده TSH را در سطح خود بیان کرده و به دلیل تشابه آنتی‌ژنی با تیروئید، بافت پوست توسط TRAbs مورد هدف قرار گرفته، و موجب ایجاد آسیب بافتی همراه با سایتوکاین‌های التهابی ترشح شده از لنفوسیت‌های T می‌گردد.^۹ شایان ذکر است آنتی‌بادی‌های در گردش علیه آنتی‌ژن‌های تیروئیدی در بیماری‌های اتوایمیون دیگر مانند آرتریت روماتوئید (RA)، دیابت نوع I (T1DM) و بیماری سلیاک (CD) نیز قابل تشخیص هستند.^۷

در این مقاله مروری، با توجه به نقش مهم اتوانتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های تیروئیدی در بیماری‌های خود ایمنی تیروئید، انواع این آنتی‌بادی‌ها، فرایندهای ایمونولوژیک آن‌ها و تظاهرات بالینی مهم این آنتی‌بادی‌ها در خارج از بافت تیروئید مورد بحث قرار می‌گیرند.

آنتی‌بادی‌های مؤثر در بیماری‌های خودایمنی تیروئید: بیماری‌های خودایمنی تیروئید به‌طور عمده با حضور آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های اصلی تیروئید شامل آنزیم پراکسیداز تیروئیدی، تیروگلوبولین و گیرنده هورمون TSH همراه هستند (جدول یک). همچنین، به‌صورت نادر آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های دیگر تیروئید

جدول ۱: خصوصیات آنتی‌بادی‌های مختلف تیروئیدی

خصوصیات	آنتی‌بادی علیه گیرنده تیروتروپین	آنتی‌بادی علیه آنزیم پراکسیداز تیروئیدی	آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین
جایگاه آنتی‌ژن	خارج سلولی	داخل سلولی	داخل فولیکولی، مقدار کمی در گردش خون
دسترسی سلول‌های ایمنی به آنتی‌ژن	بدون تخریب بافتی	پس از تخریب تیروسیت‌ها	با تخریب بافتی و یا بدون تخریب بافتی
نوع آنتی‌ژن	الیگوکلونال	پلی‌کلونال	پلی‌کلونال
کلاس آنتی‌ژن	بیشتر IgG1	IgG1, IgG4>IgG2, IgG3 مقدار بسیار کم IgA	IgG1, IgG4>IgG2, IgG3 مقدار بسیار کم IgM و IgA
تأثیر بر روی نوزاد	توانایی عبور از جفت و ایجاد پرکاری یا کم‌کاری تیروئید گذرا و تاخیر در تکامل غده تیروئید	توانایی عبور از جفت و تأثیر بالقوه بر روی تکامل شناختی	توانایی عبور از جفت و تأثیر بالقوه بر روی تکامل شناختی
شیوع در بیماری‌های اتوایمیون تیروئید	تقریباً ۹۰٪ در بیماری گریوز و ۱۰٪ در تیروئیدیت هاشیموتو	بیشتر از ۸۰٪ در بیماری گریوز و تیروئیدیت هاشیموتو	بیشتر از ۵۰٪ در بیماری گریوز و تیروئیدیت هاشیموتو

نقش سایتوتوکسیک برای تیروسیت‌هاست ولی در بیماران GD چنین نقشی تعیین نشده است.^{۱۸} این آنتی‌بادی‌ها قابلیت انتقال از جفت دارند ولی اثر آن‌ها بروی جنین هنوز به‌طور کامل مشخص نیست.^{۱۴} آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین: تیروگلوبولین، گلیکوپروتئین دایمر با وزن مولکولی ۶۰۰ کیلو دالتون است که توسط سلول‌های فولیکولی تیروئید تولید می‌گردد. بیشتر مقادیر تولید شده این گلیکوپروتئین در حالت نرمال در تیروئید مصرف می‌گردد، زیرا که پیش‌ساز هورمون‌های تیروئید است.^{۱۹} این مولکول دارای دو زنجیره جداگانه پلی‌پپتیدی بوده که توسط ژنی بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره هشت کد می‌گردد.^{۲۰}

سنتز هورمون‌های تیروئیدی با اتصال پد آلی به دنباله‌های تیروئینی تیروگلوبولین و سپس جفت شدن دو یدوتیروزین جهت تشکیل دی‌یدوتیروئین صورت می‌گیرد.^{۱۹} تولید آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین می‌تواند با تخریب گسترده غده تیروئید ایجاد شود، اما مقادیر بالای تیروگلوبولین در خون به خودی‌خود باعث تولید آنتی‌بادی نمی‌شود.^۷

از بین ۴۰ اپی‌توپ شناسایی شده در مولکول تیروگلوبولین، دو تا شش عدد ایمنی‌زا هستند. وجود آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین، در هر سه گروه افراد سالم، افراد مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی تیروئید و

در زنان باردار هم TSABs و هم TBABs در صورت وجود می‌توانند از جفت رد شده و به ترتیب باعث ایجاد پرکاری و کم‌کاری موقت تیروئید و تأخیر در تکامل غده تیروئید نوزادان گردند.^{۱۴} آنتی‌بادی علیه آنزیم پراکسیداز تیروئیدی: آنزیم تیروئین پراکسیداز تیروئیدی، مسئول اکسیداسیون مولکول I₂ و اتصال ید به دنباله‌های تیروئینی تیروگلوبولین است.^۱ چون این آنزیم، یک آنزیم داخل سلولی است، به آن آنتی‌ژن میکروزومال نیز گفته می‌شود. آنتی‌بادی پلی‌کلونال علیه این آنزیم در افراد سالم و بیمار به اپی‌توپ‌های فضایی و خطی یکسانی واکنش نشان می‌دهند.^{۱۵} علاوه بر آن، انواع مختلف کلاس‌های IgG در بیماران AITDs وجود دارد، هرچند که کلاس IgG₁ از شیوع بالاتری برخوردار است. وجود Anti-TPO از وجود Anti-Tg متداول‌تر بوده و بیشتر از آن دلالت‌کننده بر بیماری‌های تیروئید است.^{۱۶}

آنتی‌بادی‌های علیه TPO الفاکنددهی استرس اکسیداتیو هستند که اثرات آن‌ها با کاهش پتانسیل آنتی‌اکسیدانی و افزایش گلیکوزیلاسیون و متابولیت‌های اکسیژن در خون مشهود است.^{۱۷} این آنتی‌بادی‌ها در ۹۵٪-۹۰٪ بیماران AITD، ۸۰٪ بیماران GD و ۱۵٪-۱۰٪ بیماران مبتلا به اختلالات ایمنی غیر تیروئیدی قابل تشخیص هستند. هرچند که Anti-TPO در بیماران HT دارای

آنتی‌بادی علیه دیگر آنتی‌ژن‌های تیرویدی: آنتی‌بادی‌ها علیه سایر آنتی‌ژن‌های تیروید شامل کربنیک انیدراز دو، مگالین، NIS و پندرین، به‌طور معمول مورد ارزیابی قرار نمی‌گیرند، زیرا میزان شیوع آنها بسیار کم و نقش فیزیولوژیکی آنها مشخص نیست. به‌عنوان مثال آنتی‌بادی علیه NIS اثر مہاری مشخصی در جذب ید را نشان نمی‌دهد.^۷

فرآیندهای ایمونولوژیک در HT: ایجاد کم‌کاری خود ایمنی تیروید یک فرایند چند مرحله‌ای است. در ابتدا به‌دنبال تخریب تیروسیت‌ها در اثر عوامل مستعدکننده ژنتیکی و محیطی ابتلا به HT، و انتشار آنتی‌ژن‌های پروتئینی تیروید به فضای خارج سلولی، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)، عموماً سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، در غده تیروید تجمع می‌نمایند. این سلول‌ها پس از مهاجرت به غدد لنفاوی، آنتی‌ژن‌های تیرویدی پردازش شده توسط کمپلکس‌های MHCII را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده، و باعث فعال‌شدن و گسترش کلونی لنفوسیت‌های T و B و تولید اتوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های تیرویدی می‌شوند.

در مرحله بعد، لنفوسیت‌های B تولیدکننده آنتی‌ژن، سلول‌های T و ماکروفاژها از طریق گسترش کلون‌های لنفوسیت و انتشار بافت لنفوئیدی در غده تیروید تجمع می‌یابند. این فرایند با ترشح سایتوکاین‌های تنظیمی مانند IL-12، INF- γ و TNF- α توسط لنفوسیت‌های Th1 میانجی‌گری می‌شود.^{۲۴} در نتیجه ترشح سایتوکاین-کموکاین‌های التهابی، تیروسیت‌ها نیز MHCII را در سطح خود بیان نموده و باعث جذب بیشتر لنفوسیت‌های B به محل می‌گردند.

واکنش‌های ایمونولوژیک در HT در نتیجه عملکرد لنفوسیت‌های B، لنفوسیت‌های T و آپوپتوز است. در این فرآیند، از یک سو، سلول‌های TCD4⁺، سلول‌های TCD8⁺ را فعال کرده و این سلول‌ها با ترشح پرفورین (Perforin) و گرانزیم (Granzyme) باعث مرگ تیروسیت‌ها می‌شوند. از سوی دیگر، آنتی‌بادی‌های ترشح شده توسط سلول‌های B باعث فعال‌شدن سیستم کمپلمان و در نتیجه نکروز تیروسیت‌ها می‌شوند. به‌علاوه، افزایش سطح سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های Th1 مانند INF- γ و IL-12 باعث تحریک ترشح IL-2، IL-1 β ، TNF- α و CD40L و در نتیجه آپوپتوز تیروسیت‌ها می‌شوند. همچنین آپوپتوز می‌تواند از طریق بیان رسپتورهای مرگ مانند Fas، apoptosisprotein1 و CD95 و همچنین افزایش بیان لیگاندهای مرگ مانند FasL، CD95L صورت گیرد (شکل ۱).^۷

افراد مبتلا به سرطان تیروید مشاهده گردیده است، ولی در افراد سالم این آنتی‌بادی‌ها از نوع پلی‌کلونال و در افراد مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی تیروید از نوع الیگوکلونال است.^{۲۱} به عبارت دیگر الگوی آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین در بیماران مبتلا به سندرم گریوز و بیماری هاشیموتو مشابه است و در افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان تیروید نیز از یک الگو پیروی می‌کند.

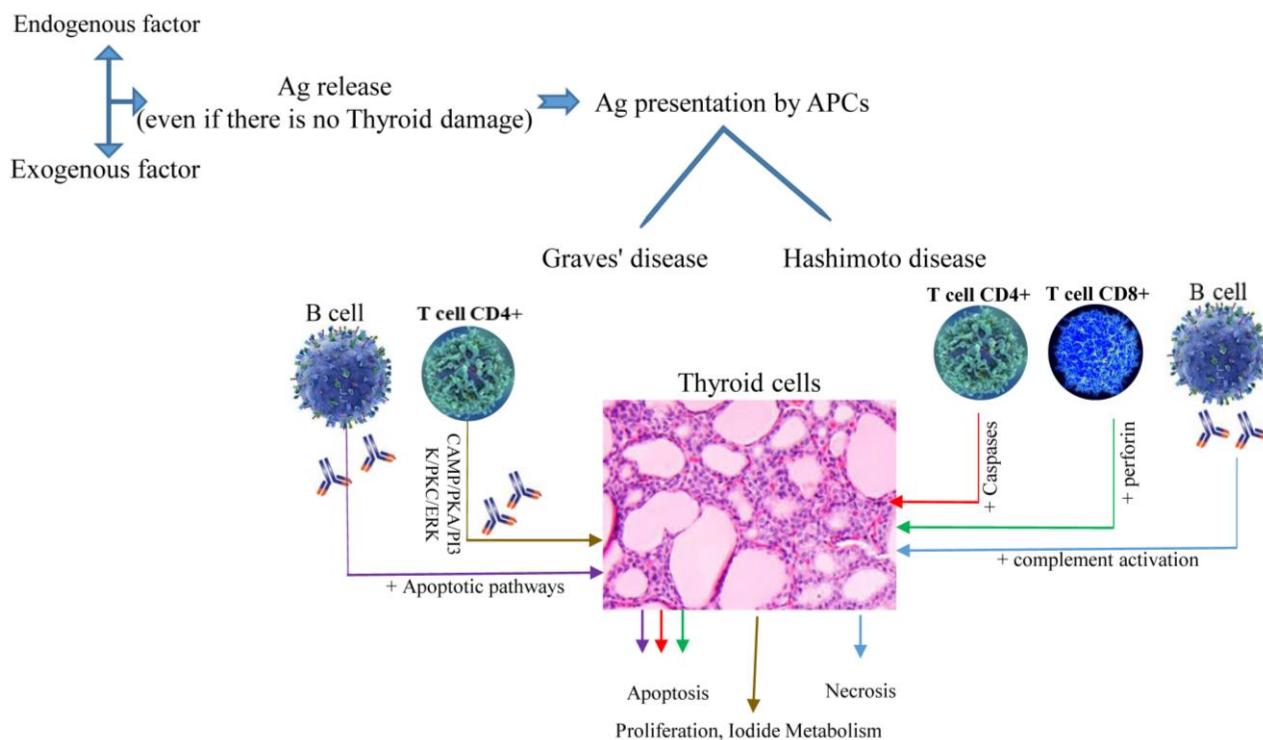
به‌عنوان یک اصل کلی، وجود مقدار کم آنتی‌ژن‌های خودی باعث ایجاد تحمل می‌گردد. فرضیه مطرح شده این است که سطح طبیعی تیروگلوبولین در خون، باعث ایجاد تحمل صرفاً در سلول‌های T می‌شود. در این شرایط سلول‌های B تحریک شده علیه تیروگلوبولین، مهاجرت خود را به محل استقرار سلول T بافت‌های لنفاوی محیطی انجام می‌دهند اما به‌علت فعال نبودن سلول‌های T و عدم تحریک سلول‌های B به تولید آنتی‌بادی، این سلول‌ها تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند. به این ترتیب در افراد سالم، معمولاً تیتراژ آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین پایین‌تر از سطح آستانه تشخیص قرار دارد.

آنتی‌بادی‌های علیه تیروگلوبولین با ایجاد آسیب بافتی، انتشار گسترده آنتی‌ژن، حضور سطوح بالاتر تیروگلوبولین، و مهم‌تر از آن، به دلیل افزایش مولکول I₂، تغییر شکل فضایی مولکول تیروگلوبولین و ایجاد اپی‌توپ‌های جدید به دلیل وجود تیروگلوبولین با محتوای ید بیشتر افزایش می‌یابند. شایان ذکر است آنتی‌بادی‌های علیه تیروگلوبولین باعث از بین رفتن سلول تیروید نمی‌شوند و نتیجه عملکردی آنها مشخص نیست.^{۲۲}

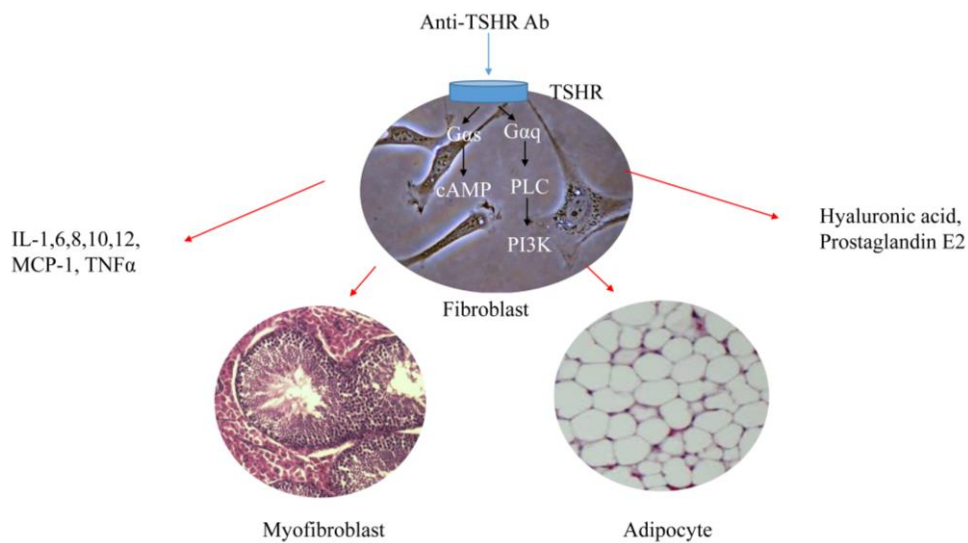
در بیماران مبتلا به سندرم گریوز، آنتی‌بادی‌ها عمدتاً از کلاس IgG4 هستند و در بیماری هاشیموتو، کلاس IgG2 غالب است. همچنین مقدار بسیار کم آنتی‌بادی IgA نیز در هر دو گروه وجود دارد.^{۳۳} این توزیع متفاوت ممکن است نوع متفاوتی از عملکرد ایمنی در تیروید را نشان دهد. آنتی‌بادی‌های در گردش علیه تیروگلوبولین در ۱۰٪ از جوانان، ۱۵٪ از افراد سالم بالای ۶۰ سال، ۸۰٪-۶۰٪ از بیماران مبتلا به هاشیموتو، ۶۰٪-۵۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم گریوز و ۱۵٪-۱۰٪ از بیماران مبتلا به اختلالات ایمنی غیرتیرویدی قابل تشخیص است. این آنتی‌بادی‌ها نیز همچون آنتی‌بادی‌های علیه TPO قابلیت انتقال از جفت را دارند ولی اثر آنها بر روی جنین هنوز کاملاً مشخص نیست.^{۱۴}

ولی چنانچه این آنتی‌بادی‌ها از نوع خنثی باشند، از طریق مسیرهای پیام‌رسانی مختلف مانند PI3K/Akt, mTOR/p70S6K و MAPK/ERK1/2 باعث آپوپتوز تیروئیت‌ها می‌شوند. از سوی دیگر، ترشح IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 و CD40L توسط لنفوسیت‌های TCD4⁺ باعث آپوپتوز لنفوسیت‌های B با منشا اندام‌های لنفاوی می‌شوند. شایان ذکر است لنفوسیت‌های ساکن تیروئید، و نه لنفوسیت‌های موجود در اندام‌های لنفاوی، آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید را تولید می‌کنند و معمولاً با برداشتن تیروئید، تولید آنتی‌بادی متوقف می‌شود (شکل ۲).^۷

فرایندهای ایمونولوژیک در GD: مهم‌ترین عامل پاتوژن‌زیماری گریوز، فعال‌شدن لنفوسیت‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی علیه TSH-R در اثر عوامل مستعدکننده محیطی و ژنتیکی و همچنین عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت TCD4⁺ و تحریک آن‌ها به ترشح سایتوکاین‌های التهابی است.^{۲۵} آنتی‌بادی‌ها علیه TSH-R در صورتی که از نوع TSAb باشند، با افزایش متابولیسم ید در تیروئیت‌ها از طریق مسیرهای پیام‌رسانی CAMP/PKA و افزایش تکثیر و بقا تیروئیت‌ها از طریق مسیرهای پیام‌رسانی PI3K/PKC/ERK اثر تحریکی خود را ایفا می‌کنند.



شکل ۱: فرایندهای ایمونولوژیک در تیروئیدیت هاشیموتو و بیماری گریوز.



شکل ۲: نقش اتوانتی‌بادی‌ها در افتالموپاتی گریوز

داد. در تیروئیدیت ثانویه یک عامل معین به‌طور مثال ایمونوتراپی با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در سرطان و یا تجویز اینترفرون آلفا برای درمان عفونت ویروسی هپاتیت C، وجود دارد که باعث تحریک و تشدید تیروئیدیت می‌شود.^{۲۷}

در حال حاضر بهترین راه تشخیص سرولوژیکی HT اندازه‌گیری Anti-TPO در گردش است، زیرا که در ۹۵٪ بیماران وجود دارد. در تیروئیدیت خاموش یا تیروئیدیت پس از حاملگی نیز قابل پیش‌بینی است که زنان بارداری که در ابتدای بارداری Anti-TPO دارند، بیشتر در معرض ابتلا به کم‌کاری تیروئید در سال اول پس از زایمان و همچنین اختلال طولانی مدت تیروئید هستند و تیتراژ آنتی‌بادی با تعداد لنفوسیت تجمع یافته در تیروئید نسبت مستقیم دارد.^{۲۸}

در ۸۰٪-۶۰٪ از بیماران HT، Anti-Tg نیز وجود دارد ولی به‌دلیل وجود آن در تعداد زیادی از افراد سالم که به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شده‌اند، از حساسیت کمتری برخوردار است. هرچند که برای تشخیص HT هر دو آنتی‌بادی بررسی می‌شوند و پس از مداخلات درمانی، تغییرات آن‌ها به‌صورت موازی با یکدیگر است، ولی Anti-Tg در شروع بیماری و زمانی که هنوز علائم بالینی وجود ندارد افزایش می‌یابد و این در حالی است که ممکن است بیماری سال‌ها بدون علامت باشد.^{۲۶}

نقش انواع اتوانتی‌بادی در تشخیص HT: تیروئیدیت هاشیموتو شایع‌ترین بیماری خودایمنی و دلیل اصلی بیشتر موارد کم‌کاری تیروئید است. این بیماری براساس علت‌شناسی به دو شکل اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود. نوع اولیه شایع‌ترین شکل HT و شامل مواردی است که در حال حاضر علل قابل شناسایی ندارند.

از لحاظ آسیب‌شناسی بالینی، شکل اولیه به شش گروه اصلی تیروئیدیت کلاسیک، تیروئیدیت فیبروز، تیروئیدیت مرتبط با IgG4، تیروئیدیت ویژه نوجوانان، هاشیتوکسیکوزیس (Hashitoxicosis) و تیروئیدیت خاموش تقسیم شده که تیروئیدیت خاموش اکثراً پس از زایمان ایجاد می‌گردد (جدول ۲).^{۲۶} خصوصیات انواع شکل اولیه از نظر آسیب‌شناسی بالینی در جدول دو مورد مقایسه قرار گرفته است. شایع‌ترین تظاهرات بالینی بزرگ‌شدن غده تیروئید (گواتر)، با یا بدون کم‌کاری تیروئید است. هرچند که HT هاشیموتو ممکن است منجر به بروز کم‌کاری آشکار تیروئید شود، اما در بیشتر بیماران، کم‌کاری تیروئید با افزایش سطح TSH و میزان طبیعی سطح هورمون‌های تیروئید (موارد تحت بالینی) همراه است.^۲

از نظر آسیب‌شناسی در تمام انواع تیروئیدیت، بزرگ‌شدن تیروئید ناشی از نفوذ لنفوسیت‌ها و فیبروز است و هایپرتروفی بافتی در آن نقش ندارد. اگرچه در هر یک می‌توان ویژگی‌های خاصی را تشخیص

جدول ۲: مقایسه آسیب‌شناسی بالینی انواع تیروئیدیت هاشیموتو

شاخص	تیروئیدیت کلاسیک	تیروئیدیت فیروزان	تیروئیدیت مرتبط با IgG4	تیروئیدیت نوجوانان	هاشیتوکسیکوزیس	تیروئیدیت خاموش (تیروئیدیت پس از حاملگی)
سن شروع بیماری	۴۰-۶۰	۶۰-۷۰	۴۰-۵۰	۱۰-۱۸	۴۰-۶۰	۲۰-۴۰
مرد، زن	۱-۱۲	۱-۱۰	۱-۳	۱-۶	۱-۵	فقط در زنان
عملکرد تیروئید در هنگام بروز بیماری	دراکتر موارد نرمال	کم کاری تیروئید	کم کاری تیروئید	نرمال/کم کاری تیروئید تحت بالینی	پرکاری تیروئید	کم کاری یا پرکاری تیروئید
جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعته	متغیر	کاهش	بررسی نشده	متغیر	افزایش	کاهش
فیروز	بله	بسیار شدید	بله	خیر	خیر	خیر

آنتی‌بادی در گردش علیه گیرنده TSH از نوع TSABs از کلاس IgG نشانگر زیستی ویژه و عامل اصلی ایجاد فنوتایپ بالینی GD است.^{۲۹} در ۸۰٪ از این بیماران، Anti-TPO و در ۶۰٪-۵۰٪ Anti-Tg نیز مثبت است، هرچند که مشخص نیست که در آسیب‌شناسی بیماری گریوز نقش داشته باشند.

علاوه بر این در ۲۵٪ از بیماران مبتلا به بیماری فعال گریوز، تیترا سطح پایین آنتی‌بادی علیه DNA، و در مواردی علیه میتوکندری‌های کبدی، عضله چشم، فیبروبلاست‌ها و پلاکت‌ها مشاهده می‌شود.^{۱۸}

در تشخیص بیماری گریوز علاوه بر وجود علائم پرکاری تیروئید، باید حداقل یکی از موارد Anti-TPO یا TSABs مثبت، افتالموپاتی و درموپاتی وجود داشته باشد. یکی از کاربردهای مهم TSABs در بیماران باردار مبتلا به گریوز، سنجش احتمال ابتلای جنین به تیروتوکسیکوز است زیرا که TSABs می‌تواند به مقدار زیاد از جفت عبور کند.^{۱۴}

انواع اتوانتی‌بادی در بیماری‌های ایمونولوژیک غیر تیروئیدی: آنتی‌بادی‌های در گردش علیه آنتی‌ژن‌های تیروئیدی فقط محدود به AITDS نیست و در بیماری‌های اتوایمیون (AD) دیگر نیز مانند آرتریت روماتوئید (RA)، دیابت نوع I (T1DM) و بیماری سلیاک (CD) نیز قابل تشخیص است (جدول ۳).^۷

نقش انواع اتوانتی‌بادی در تشخیص GD: در بیماری گریوز، علائم پرکاری تیروئید مانند تحریک‌پذیری شدید، تاکی‌کاردی، لاغری، اشتهاى زیاد، پوست گرم و مرطوب، تنگی نفس، بی‌نظمی قاعدگی و فشار خون سیستولیک بالا وجود دارد.^۷

جدول ۳: اتوانتی‌بادی‌های تیروئید در بیماری‌های ایمونولوژیک غیر تیروئیدی

بیماری ایمونولوژیک	آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن تیروگلوبولین (درصد)	آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن تیروگلوبولین (درصد)	منابع
آرتریت روماتوئید	۳۷	۲۲/۹	۳۴
دیابت تیپ I	۳۹/۶	۳۰	۷
بیماری سلیاک	۱۱/۴	۸/۸	۳۷
	۱۱/۷-۳۰/۵	۱۱/۳۲-۲	۷

گیرنده TSH همراه با وجود آسیب‌های مکانیکی و گرفتگی وریدی، باعث تجمع موسین و ایجاد حالت ژل مانند و جدایی فیبرهای کلاژن از یکدیگر می‌گردد. لازم به ذکر است که درموپاتی معمولاً در موارد شدید گریوز مشاهده می‌شود.^۷

تظاهرات خارج تیرویدی Anti-TPO و Anti-Tg: انسفالوپاتی هاشیموتو (HE) با علائمی از قبیل پریشانی، اضطراب، تشنج، صرع، و کاهش توانایی شناختی، یک اختلال نورولوژیک با واسطه ایمنی و مستقل از تأثیر مستقیم کم کاری تیروئید بر روی سیستم عصبی مرکزی است.^{۳۱}

این اختلال به‌طور کلی با بیماری‌های تیروئید همراه است و شایع‌ترین ویژگی آن وجود Anti-TPO در سرم و گاهی در مایع مغزی نخاعی بیماران است؛ هرچند که هنوز پاتوفیزیولوژی ارتباط بین انسفالوپاتی و Anti-TPO بالا در سرم بیماران مشخص نیست.^{۳۲} آستروسیت‌های مخچه، سلول‌های هدف Anti-TPO هستند و علاوه‌براین، α -enolase به‌عنوان آنتی‌ژن مهم دیگر در HE پیشنهاد شده است. علاوه بر انسفالوپاتی، HT و افزایش Anti-TPO نیز باعث اختلال عملکرد سیستم دهلیزی می‌شود ولی علت آن هنوز مشخص نیست.^۲

همچنین تیروئیدیت هاشیموتو در ۵٪ از کل حاملگی‌ها مشاهده می‌شود و شایع‌ترین علت بروز کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری است. همچنین، به‌علت قرار گرفتن جنین در معرض آنتی‌بادی‌های علیه تیروئید، منجر به تولد کودکانی با کم‌کاری تیروئید شده و خطر زایمان زودرس نیز در این مادران وجود دارد.^{۱۴} مطالعات نشان می‌دهد میزان سقط جنین و زایمان زودرس در زنان با Anti-TPO و Anti-Tg که تحت لقاح آزمایشگاهی (IVF) و تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی قرار گرفتند (ICSI) افزایش یافته است.

همچنین Anti-TPO، مشکوک به ایجاد اختلالات عروقی جفت از قبیل هیپرتونی، پره‌اکلامپسی، قطع جفت زودرس، خونریزی پس از زایمان و تیروئیدیت پس از زایمان است.^۲ افزایش Anti-TPO و Anti-Tg در سرطان پستان، روده بزرگ، کلیه و رحم شایع است. همچنین شیوع سرطان پستان، روده بزرگ، کلیه، رحم و تخمدان در بیماران مبتلا به AITD با آنتی‌بادی‌های علیه TSHR با تیترا بالا افزایش می‌یابد.^۷

با وجود این‌که گلیکوزیلاسیون پروتئین Tg باعث افزایش آنتی‌ژنیته آن می‌شود، شیوع نسبتاً زیاد این آنتی‌بادی‌ها در بیماران T1DM با این واقعیت نیز قابل توضیح بوده و نیاز به بررسی بیشتر دارد.^{۳۰} شیوع Anti-TPO در AD کمی بیشتر از Anti-Tg است و Anti-TSHR به ندرت در بیماری‌های ایمونولوژیک غیر تیروئیدی گزارش شده است.

به‌دلیل اینکه Anti-TSHR بیشتر مختص GD، و Anti-TPO و Anti-Tg در دیگر بیماری‌های اتوایمیون نیز مشاهده می‌شود، از لحاظ آسیب‌شناسی بالینی، HT نسبت به GD شباهت بیشتری با دیگر بیماری‌های اتوایمیون دارد.^۷

آسیب شناسی اتوآنتی‌بادی‌های تیروئیدی در خارج از تیروئید: تظاهرات خارج تیروئیدی آنتی‌بادی در گردش علیه گیرنده TSH: تظاهرات خارج تیروئیدی بیماری گریوز شامل التهاب بافت چشم و پوست است که به‌ترتیب افتالموپاتی (GO) و درموپاتی نامیده می‌شود.

در ۲۵٪ از بیماران مبتلا به GD، افتالموپاتی دیده می‌شود و مشخصه اصلی آن، که تقریباً در همه بیماران دیده می‌شود، بزرگی عضلات خارجی کره چشم است. و وخیم‌ترین عارضه این بیماری، فشار روی عصب بینایی و از دست رفتن بینایی است. مهم‌ترین سلول‌های مؤثر در ایجاد GO، لنفوسیت‌های T و فیبروبلاست‌های موجود بین عضلات خارجی کره چشم هستند که گیرنده TSH و گیرنده IGF-1 را در سطح خود بیان می‌کنند.

وجود آنتی‌بادی علیه گیرنده TSH، و تحریک لنفوسیت‌های T سبب تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1، IL-4، IL-6، TGF- β و IGF-1 می‌شود و فیبروبلاست‌ها نیز در پاسخ به آنتی‌بادی علیه TSH، سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1، IL-6، IL-8، IL-10، IL-12، MCP-1 و TNF- α را ترشح می‌کنند.

وجود التهاب و افزایش اسید هیالورونیک ترشح شده توسط فیبروبلاست‌ها علت اصلی ایجاد افتالموپاتی است.^۲ درموپاتی گریوز در حدود ۱۵٪ از بیماران GD مشاهده می‌شود و نوعی پاسخ التهابی پس از افزایش فعالیت لنفوسیت‌های T و تولید INF- γ و TNF- α است. این عارضه موجب تحریک فیبروبلاست‌ها به تولید گلیکوزآمینوگلیکان، جذب آب توسط آن‌ها و در نهایت تجمع آب در پوست می‌شود.^۹ از سوی دیگر فیبروبلاست‌های پوستی، TSH-R را در سطح خود بیان می‌کنند و تحریک فیبروبلاست‌ها توسط آنتی‌بادی در گردش علیه

جدول ۴: مروری بر اثرات خارج تیرویدی آنتی‌بادی‌های علیه تیروید

آنتی‌بادی علیه تیروگلوبولین	آنتی‌بادی علیه آنزیم پراکسیداز تیرویدی	آنتی‌بادی علیه گیرنده تیروتروپین
ناباروری	انسفالوپاتی هاشیموتو	افتالموپاتی گریوز
شیوع در سرطان‌های:	ناباروری	درماتوپاتی گریوز
پستان	اختلالات عروقی جفت	شیوع در سرطان‌های:
روده بزرگ	شیوع در سرطان‌های:	تخمدان
کلیه	پستان	رحم
رحم	روده بزرگ	روده بزرگ
	کلیه	کلیه
	رحم	پستان

نقش داشته باشد. عملکرد خارج تیرویدی آنتی‌بادی‌های ضد TSHR به نظر می‌رسد به‌خوبی مشخص شده و محدود به اندام‌های خاص مانند پوست و چشم می‌باشد، درحالی‌که عملکرد سایر آنتی‌بادی‌های ضد تیروید کمتر شناخته شده و از اختصاصیت کمتری برخوردار است (جدول ۴).^۷

هرچند که هنوز پاتوفیزیولوژی ارتباط بین انسفالوپاتی و Anti-TPO بالا در سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران مشخص نیست، اما مشخص است که آستروسیت‌های مخچه، سلول‌های هدف Anti-TPO در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی هاشیموتو است.^{۳۳} همچنین شیوع بالای آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های مختلف تیرویدی در سرطان‌های مختلف خارج تیرویدی، این گمان را تقویت می‌کند که التهاب ناشی از آنتی‌بادی‌های تیروید علیه تیروید نقش مهمی در پیشرفت تومورزایی دارند.^۷

بیماری‌های خود ایمنی در جمعیت انسانی شیوع بالایی دارد و در این میان، بیماری خود ایمنی تیروید یکی از شایع‌ترین آن‌هاست. تظاهرات آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های تیروید نه تنها در بافت تیروید، که در خارج از آن نیز مشاهده می‌شود. از سوی دیگر، این آنتی‌بادی‌ها نه تنها در بیماران مبتلا به AITD بلکه در افراد بدون اختلال عملکرد تیروید نیز مشاهده می‌شود.^۳

عملکرد مختلف آنتی‌بادی‌های علیه تیروید، مربوط به تفاوت در محل آنتی‌ژن‌ها، تیتراژ آنتی‌بادی‌های در گردش، مدت زمان قرار گرفتن در معرض آنتی‌بادی‌ها و مکانیسم‌های ایمنی در بیماری گریوز و تیرویدیت هاشیموتو است.^{۳۴} اگرچه GD و HT هر دو متعلق به AITD هستند، مکانیسم‌های بیماری‌زایی آن‌ها متفاوت است. عدم وجود سمیت سلولی در GD، تفاوت عمده آن با HT و سایر بیماری‌های خود ایمنی است. محل و میزان ایمنی آنتی‌ژن و کلاس غالب آنتی‌بادی‌ها نیز ممکن است در این تفاوت

References

- Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: The tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Research* 2017;6:1-12.
- Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Cheraghi L, Mehrabi Y. Systemic thyroid hormone status in treated Graves' disease. *Int J Endocrinol Metab* 2019;17(4).
- Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM. Thyroid disease and autoimmune diseases. July 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/>
- Hedayati M, Salehi JM, Zarif YM, Daneshpour MS, Hoghooghi RL, Azizi F. Association between serum level of anti-TPO titer and polymorphisms G1193/C Exon 8 and C2145/T Exon 12 of thyroid peroxidase gene in an Iranian population. 2010.
- Burek CL, Rose NR, Catregli P. Thyroglobulin, thyroperoxidase, and thyrotropin-receptor autoantibodies. *Autoantibodies: Elsevier Inc.*; 2007. p. 403-14.
- Ordoorkhani A, Minniran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr* 2003;70(8):625-8.
- Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol* 2017;8:521.

8. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Cheraghi L, Mehrabi Y. Systemic thyroid hormone status in treated Graves' disease. *Int J Endocrinol Metab* 2019;17(4).
9. Campi I, Salvi M. Graves' Disease. In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Second Edition). Oxford: Academic Press 2018;4:698-701. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383984952?via%3Dihub>
10. Scofield RH. Autoimmune Hypothyroidism and Hyperthyroidism in Systemic Autoimmune Disease. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2008;9:199-210. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1571507807002176>
11. Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R, Paschke R. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):125-34.
12. Tozzoli R, Bagnasco M, Villalta D. Chapter 45--Thyrotropin Receptor Antibodies. Third Edit. Elsevier; 2014:375-68. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444563781000459>
13. De Carvalho G, Perez C, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(3):193-204.
14. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid Autoantibodies in Pregnancy : Their Role , Regulation and Clinical Relevance. *J Thyroid Res* 2013; PMID: 23691429.
15. Kemal Y, Demirag G, Ekiz K, Yucel I. Antithyroid peroxidase antibody positivity is associated with lower incidence of metastasis in breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2015;3(3):629-32.
16. Xie LD, Gao Y, Li MR, Lu GZ, Guo XH. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol* 2008;154(2):172-6.
17. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, Certo R, Caccamo D, Alibrandi A, et al. Oxidative stress and advanced glycation end products in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2016;26(4):504-11.
18. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. 2015.
19. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology. *Endocr Rev* 2016;37(1):2-36.
20. Brocas H, Szpirer J, Lebo R, Levan G, Szpirer C, Cheung M, et al. The thyroglobulin gene resides on chromosome 8 in man and on chromosome 7 in the rat. *Cytogenet Genome Res* 1985;39(2):150-3.
21. Latrofa F, Ricci D, Grasso L, Vitti P, Masserini L, Basolo F, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):591-6.
22. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio IG, Galrao AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol* 2008;159(3):293.
23. Caturegli P, Kuppers R, Mariotti S, BUREK CL, Pinchera A, Ladenson P, et al. IgG subclass distribution of thyroglobulin antibodies in patients with thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 1994;98(3):464-9.
24. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2(1):1-21.
25. Morshed S, Davies T. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies. *Horm Metab Res* 2015;47(10):727.
26. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):391-7.
27. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary* 2008;11(2):181-6.
28. Pandit AA, Vijay Warde M, Menon PS. Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrobial antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. *Diagn Cytopathol* 2003;28(2):63-5.
29. Diana T, Daiber A, Oelze M, Neumann S, Olivo PD, Kanitz M, et al. Stimulatory TSH-receptor antibodies and oxidative stress in Graves disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2018;103(10):3668-77.
30. Hatzioannou A, Kanistras I, Mantzou E, Anastasiou E, Peppas M, Sarantopoulou V, et al. Effect of advanced glycation end products on human thyroglobulin's antigenicity as identified by the use of sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2015;2015.
31. Abd Al SR, El HH, Radwan M, El MA, Galal M, Salam R, editors. Hashimotos encephalopathy in Graves. 21st European Congress of Endocrinology; 2019: BioScientifica.
32. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev* 2016;15(5):466-76.
33. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev* 2016;15(5):466-76.
34. Roldán JC, Amaya-Amaya J, Castellanos-De La Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis* 2012;2012:1-15.
35. Yavasoglu I, Senturk T, Coskun A, Bolaman Z. Rheumatoid arthritis and anti-thyroid antibodies. *Autoimmunity* 2009;42(2):168-9.
36. Velluzzi F, Caradonna A, Boy M, Pinna M, Cabula R, Lai M, et al. Thyroid and celiac disease: clinical, serological, and echographic study. *Am J Gastroenterol* 1998;93(6):976-9.
37. Caglar E, Ugurlu S, Ozenoglu A, Can G, Kadioglu P, Dobrucali A. Autoantibody frequency in celiac disease. *Clinics* 2009;64(12):1195-200.

The role-playing autoantibodies in autoimmune thyroid diseases and their extra-thyroidal manifestations: review article

Safura Pakizehkar Ph.D.¹
 Samaneh Hosseinzadeh Ph.D.¹
 Majid Valizadeh M.D.²
 Mahdi Hedayati Ph.D.^{1*}

1- Cellular and Molecular Endocrine Research Center (CMERC), Research Institute for Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 2. The Obesity Research Center (ORC), Research Institute for Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Cellular and Molecular Endocrine Research Center (CMERC), Research Institute for Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 Tel: +98-21-22432498
 E-mail: hedayati47@gmail.com

Abstract

Received: 11 Jan. 2021 Revised: 18 Jan. 2021 Accepted: 15 May. 2021 Available online: 22 May. 2021

The presence of the antibodies against the main thyroid antigens, which include thyroid peroxidase (TPO) or microsomal antigen, thyroglobulin (Tg) as well as thyrotropin receptor or Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSH-R), is a hallmark and symbol of the autoimmune thyroid diseases (AITDs) as one of the most common autoimmune diseases (AD) around the world. The prevalence of the thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO antibody) and the thyroglobulin antibodies (anti-Tg antibody) is considerably higher in patients suffering from Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT, chronic autoimmune thyroiditis, autoimmune hypothyroidism). While the TSH receptor antibodies (TRAbs) are common in the patients suffering from GD, they are relatively rare and infrequent in HT patients. This fact may indicate that TRAbs are more specific than other antibodies. In fact, TRAbs as one of the most important autoantibodies against the different thyroid antigens, are a set of the heterogeneous group of antibodies that based on the function, fall into three categories, including TSHR-stimulating antibodies (TSAbs), TSHR-blocking antibodies (TBAs), and the neutral antibodies (no effect on receptor). TSAbs and TBAs result in overproduction and reduction of intracellular cAMP respectively. Therefore the induction of the relevant signaling pathways can be the cause of different clinical symptoms in the form of hyperthyroidism or hypothyroidism consecutively. The extra-thyroidal effects of TRAbs as the extra-thyroid GD manifestations, such as ophthalmopathy and dermopathy, often have an effect on the eyes as well as the skin with the relatively well-known immunological mechanisms of the antibodies functions. Hashimoto encephalopathy is an extra-thyroidal effects of anti-TPO that provokes the central nervous system. On the other hand, anti-TPO like anti-Tg can affect the reproductive organs of women and lead to infertility by an unknown mechanism. Moreover, the circulating antibodies against the thyroid antigens can also be detected in other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA), type I diabetes (T1DM) and celiac disease (CD). In this review article, the most important types of thyroid autoantibodies, their essential immunological processes in AITD as well as the main and important clinical extra-thyroidal manifestations of them have been discussed and reviewed.

Keywords: autoantibodies, autoimmune diseases, graves' disease, hashimoto's thyroiditis, thyroid.