

SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU MEDICINSKOG CENTRA U ZAJEČARU

ODREĐJIVANJE AUTOANTITELA NA RECEPTORE ZA TIREOTROPIN

Nebojša Paunković, Džejn Miladinović, Olga Pavlović

UVOD

Danas je poznato da je Bazedovljeva bolest autoimuna porodična bolest uslovljena poremećajem celularnog i humoralnog imuniteta (Volpe R.1976)⁹. Neposredan uzrok hipertireoze je delovanje »tireostimulirajućih imunoglobulina« (TSI), za koje se danas zna da predstavljaju autoantitela na receptore za TSH (Orgiazzi J.1982; Volpe R.1976)^{6,9}. Mada sva TSH-receptorska antitela nemaju tireostimulantni karakter (Arikawa K.1985)¹, praktično, u imunogenoj hipertireozici (M.Basedowi) ovi pojmovi su sinonimi.

Odredjivanje antireceptorskih TSH antitela vrši se radioreceptorskim testom. Njegove komponente su membrane tireocita, »obeleženi« TSH (I-125) i neobeleženi inhibitor (u ovom slučaju antitela koja se dokazuju).

Klinički značaj nalaza antitela na TSH receptore u hipertireozici bi bio kod: diferenciranja imunogene (M.Basedowi) od neimunogene hipertireoze (regionalna i diseminovana tireoidna autonomija)(Becker W.1985)², pokušaja predskazivanja recidiva kod bolesnika u remisiji (Becker W.1986)³ ili ishoda terapije (Sauvage Ph. 1984)⁸ i dr.

U ovom radu mi smo pokušali da sagledamo kakav je značaj njihovog testiranja u obolelih od hipertireoze.

METOD RADA

Ukupno smo ispitali 275 osoba, od toga 30 eutireoidnih, 85 sa imunogenom hipertireozom pre početka lečenja, 58 bolesnika u toku terapije metimazolom, 58 u remisiji hipertireoze i 44 bolesnika koje smo kontinuirano pratili kroz remisiju.

Autoantitela na TSH receptore odredjivali smo radioreceptorskim testom, TRAK assay, Henning. Uz pažljiv rad, interassay varijabilnost nije prelazila 10%. Pozitivnim smo smatrali nalaze iznad 15 a graničnim između 10 i 15 J/l. Ukupno smo uradili 575 ovakvih testova. Sem toga, svi su bolesnici savesno dijagnostično obradjeni (doziranje hormona, primena radiojodnih testova, scintigrafija štitnjače, po potrebi ehosonografija i aspiraciona citologija, odredjivanje drugih tireoidnih autoantitela) i klinički kontrolisani.

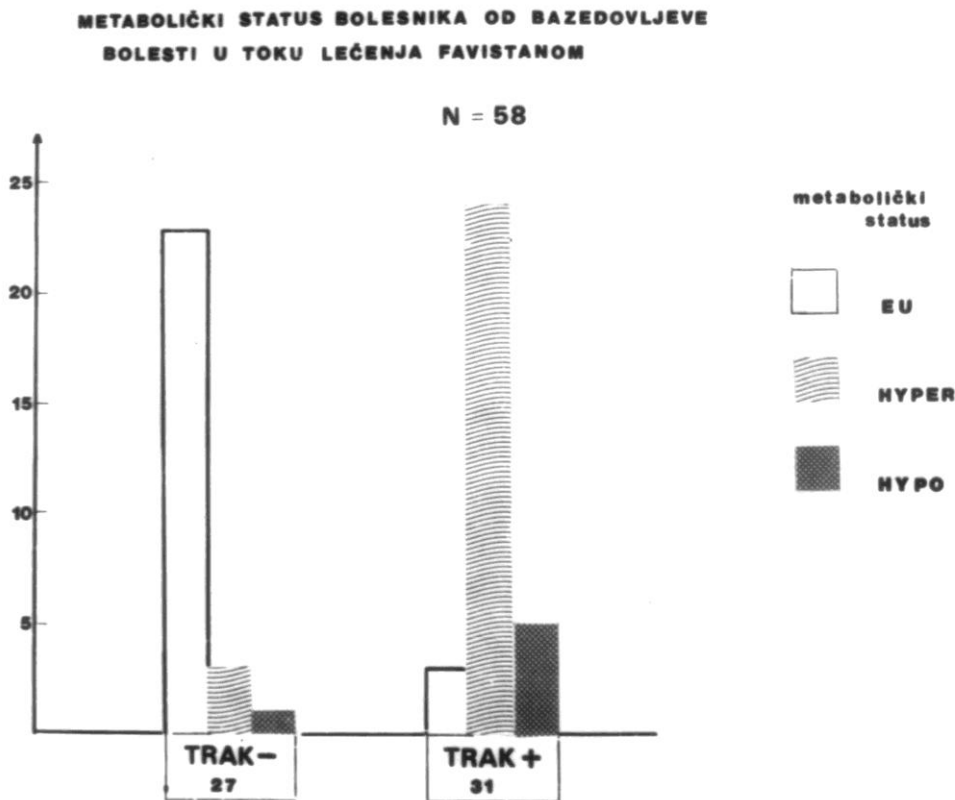
REZULTATI

U grupi od 30 eutireoidnih osoba (20 sa difuznom ili nodoznom strumom, 10 zdravih) nije bilo pozitivnih nalaza.

Grupa od 85 nelečenih bolesnika od hipertireoze (svi sa »difuznom toksičnom strumom«, manje ili više izraženom oftalmopatijom) sastojala se od dve podgrupe: 50 sa prvom pojavom bolesti i

35 sa recidivom posle predhodnog trajanja remisije najmanje 6 meseci. Incidenca antireceptorskih antitela bila je 74%, podjednaka u obe podgrupe.

Posebno je kontrolisana grupa od 58 bolesnika koji su se nalazili pod terapijom metimazolom. Svi su pre početka lečenja imali pozitivan nalaz autoantitela. Kod 32 je došlo u toku terapije do negativizacije ovog nalaza, dok se u 26 održavao pozitivan. Bolesnici su bili najmanje 6 meseci pod terapijom. Metabolički status u toku mesečnih (ili češćih) kontrola je procenjivan klinički, često određivanjem koncentracije tireoidnih hormona (kod kliničkog nalaza hipometaboličkog stanja obavezno su određivani T_4 i TSH). Rezultati ove procene su prikazani na grafikonu 1.



Kod sledećih 50 bolesnika, ranije lečenih zbog hipertireoze metimazolom a sada u remisiji najmanje 6 meseci, izvršeno je određivanje antireceptorskih antitela. Nalaz je bio negativan u 56 (97%), graničan u 1 i pozitivan u 1.

Praćenje koncentracije antitela i metaboličkog statusa vršeno je u grupi od 44 bolesnika. U prvoj podgrupi ove grupe od 24 bolesnika, praćenje je započeto na kraju terapijske kure metimazolom (trajala 18-24 meseca). Druga podgrupa se sastojala od 20 bolesnika čije je praćenje započeto iz perioda remisije (nalaz antitela na završetku predhodnog terapijskog ciklusa nije bio poznat). Ishod kod ovih bolesnika prikazan je na tabeli 1.

Tabela 1 PRAĆENJE TOKA HIPERTIREOZE NAKON ZAVRŠETKA LEČENJA FAVISTANOM

Dužina lečenja 18-24 mes.	Dužina praćenja 6-18 mes
GRUPA I (N = 24) Praćena od ukidanja Th	GRUPA II (N = 20) Praćena kroz remisiju (TRAK na ukidanju Th nepoznat)
TRAK pozitivan 4 Recidiv svi (2 do 6 meseci)	TRAK pozitivan 3 Recidiv 2; remisija 1 (3 mes.) (18 mes)
TRAK negativan 20 Recidiv 2 (6 i 9 mes)	TRAK negativan 17 Recidiv 2 (7 i 9 mes)

DISKUSIJA

Rezultati ovog ispitivanja mogli bi da se rezimiraju na sledeći način:

Incidenca antireceptorskih TSH antitela u nelečenoj hipertireozii (»struma diffusa toxica«) je 74%. Nalaz je nešto niži nego što ga neki autori saopštavaju u novijoj literaturi (Becker W.1986; Kozak B.1985; Sauvage Ph.1984)^{3,5,8}, niži je i nego naša prva zapažanja (Paunković N.1986)⁷ ali je identičan sa podacima koje citira proizvođač u svežem dokumentacionom materijalu, a na osnovu izveštaja nekoliko nemačkih klinika (Henning, 1987)⁴. Verovatno je da bi incidenca bila veća da je testiranje nekih negativnih nalaza bilo obnovljeno pre terapije. Postoji mogućnost da i jedan deo bolesnika sa negativnim nalazom antitela pripada neimunogenoj hipertireozii (diseminovana tireoidna autonomija) koja se ne može uvek lako odeliti od Bazedovljeve bolesti (Kozak,1985)⁵.

Bolesnici u stabilnoj remisiji hipertireoze imaju negativne nalaze ovih antitela. Njihova pojava u bolesnika u remisiji predskazuje recidiv hipertireoze.

Bolesnici u kojih se pod terapijom metimazolom nalaz tireoreceptorskih antitela održava pozitivnim, predstavljaju terapijski problem: njihovo metaboličko stanje se teško održava eutireoidnim, najčešće je povremeno hipertireoidno, a deo njih (16% u ovom radu) pokazuje sklonost ka ulasku u hipotireozu čak i kada se održavaju male doze (10 mg/dan) metimazola. Ovo zapažanje zahteva dalje istraživanje (određivanje podvrsta receptorskih antitela).

Bolesnici kojima se nalaz antitela održava i na ukidanju terapije, kandidati su za brzo recidiviranje bolesti.

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja potvrda su sličnim, ne tako brojnim izveštajima iz literature. Smatramo da je vrlo korisno češće primenjivanje ovog testa u dijagnostičnom i kontrolnom postupku kod obolelih od hipertireoze. Dajemo sugestiju domaćim proizvođačima radiofarmaceutika da pokušaju da ovaj test uvrste u svoj proizvodni program.

LITERATURA

- 1 Arikawa K., Ischikawa Z., Yoshida T., et al.: Blockin type antithyrotropin receptor antibody in patients with nongoitrous hypothyroidism: Its incidence and characteristics of action, J Clin Endocrinol Metab, (1985), 60:953-959.

- 2 Becker W., Reiners Ch., Borner W.: Immunologische Kriterien zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen, Therapie Woche, (1985), 35:1167-1176.
- 3 Becker W., Borner W.: Therapeutische Konsequenzen aus der Pathogenese der Hyperthyreose, Die Medizinische Welt, (1986), 37:649-653.
- 4 Henning: TRAK-Assay, Prilog uz prospekt, Berlin, 1987.
- 5 Kozak B., Lauterbach W., Ledda R., et al.: Sonographic patterns and TSH-receptor autoantibody titers in immunogenic and non-immunogenic thyrotoxicosis before and after radioiodine therapy, European Nuclear Medicine Congress, London, 1985.
- 6 Orgiazzi J., Madec A.M.: Stimulateurs thyroïdiens autres que la TSH, Ann Endocr (Paris), (1982), 43:509-519.
- 7 Paunković N., Miladinović J., Pavlović O.: Determination of TSH-receptor autoantibodies in different phases of Graves-Basedow disease. European Nuclear Medicine Congress, Goslar, 1986.
- 8 Sauvage Ph., Coster P., Avalos E., et al.: Design of evaluation of an assay of thyroid stimulating immunoglobulines (TSI), . European Nuclear Medicine Congress, Helsinki, 1984.
- 9 Volpe R.: The aetiology of thyroid disease, In: Rational Diagnosis of Thyroid Disease (Proceedings of the Bernstein Workshop), 1976, Verlag H.Egermann, Vienna, (1977), 9-41.

25 godina Endokrinološke sekcije SLD, Beograd, 1987.