

ZDRAVSTVENI CENTAR, NUKLEARNA MEDICINA, ZAJEČAR

PREDIKTIVNA VREDNOST NALAZA ANTITELA NA RECEPTORE ZA TSH ZA POJAVU RECIDIVA AUTOIMUNE HIPERTIREOZE LEČENE TIREOSUPRESIVNIM LEKOVIMA

N.Paunković, J.Paunković

UVOD

Danas je široko prihvaćeno da antitela na receptor za TSH (TSH-R Ab, TRAb) imaju patogenetsku ulogu u Graves-ovoj bolesti (1,2). Određjivanje ovih autoantitela u kliničkoj praksi se najčešće koristi za potvrdu dijagnoze neonatalnih tireoidnih disfunkcija (3,4,5), kao i za predikciju odgovora na medikamentno lečenje hipertireoze (3,6,7,8,9,10,11). Redje se koristi za diferencijalnu dijagnozu pojedinih vrsta hipertireoze (8,12,13) ili za potvrdu eutireoidne endokrine oftalmopatije (14).

Cilj ove naše studije bio je da procenimo kolika je klinička korist pozitivnog nalaza TRAb na početku i na kraju medikamentnog lečenja autoimune hipertireoze za predikciju recidiva bolesti.

METODE

Pacijenti

Ispitivanje je započeto u periodu 1986-1988 godine, na 185 bolesnika od Graves-ove bolesti. Bilo je 158 ženskih i 27 muških pacijenata, prosečne životne dobi 42,7 godina (st.dev. 12,7 godina). Oko 60% obolelih imalo je ispoljenu oftalmopatiju, njih 30% je nije imalo dok kod 9% ovaj podatak nije bio posebno notiran u dokumentaciji. Blizu 20% nije imalo uvećanu štitastu žlezdu, dok se kod ostalih nalazila difuzno uvećana struma stadijuma I-III. U tri pacijenta istovremeno je postojao i »vruć« a u dva »hladan« nodus.

Dijagnostičke metode

U prvih pet godina za potvrdu dijagnoze hipertireoze vršeno je određjivanje ukupnih tireoidnih hormona (RIA). Od 1990 koristimo određjivanje slobodnih tireoidnih hormona i ultrasenzitivnog TSH (DELFIJA Pharmacia). Antitela na TSH receptore određjivana su TBII metodom (TRAK-assay, Henning, kasnije BRAHMS). Kao pozitivan računat je nalaz preko 14 U/l. Svim bolesnicima radjena je i scintigrafija štitaste žlezde, a većini i ^{131}I ili $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertehnetate »uptake« testovi.

Dizajn studije

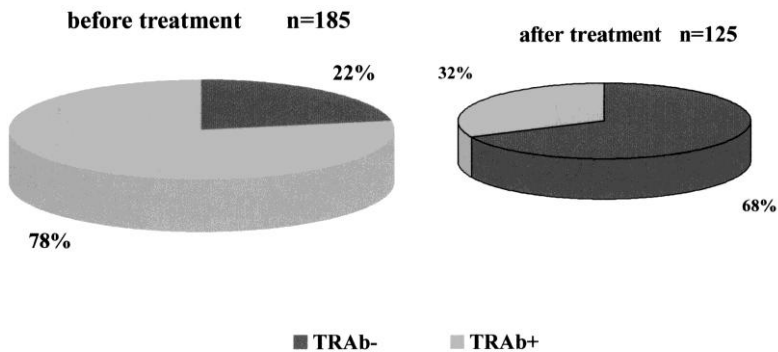
Pre početka lečenja bolesnicima su određjeni hormoni i TRAb. Lečenje je započeto sa 60 mg dnevno methimazola (Favistan) ili redje sa 300 mg propilthiouracila. Primenjivana je »titraciona« metoda (podešavanje doze leka metaboličkom statusu pacijenta). Lečenje je trajalo 18 do 20 meseci. Nekoliko puta u toku ovog perioda određjivani su hormoni i antitela. Iz tehničkih razloga, na ukidanju terapije, TRAb je određjen samo kod 125 bolesnika. Praćenje bolesnika nastavljeno je do pojave prvog recidiva a kod bolesnika u stabilnoj remisiji od 5 do

12 godina. Izračunat je relaps rate za sve lečene bolesnike a posebno je vršena evaluacija ovog parametra sa nalazima TRAb na početku, odnosno na kraju perioda lečenja.

REZULTATI

Pre početka lečenja TRAb je bio pozitivan kod 78% . Po završetku lečenja (određen kod 125 bolesnika) pozitivan nalaz TRAb se održao kod 32% (grafikon 1).

TRAb in patients with Graves' disease before and at the end of medicament treatment



Relaps rate bio je gotovo podjednake učestalosti kod TRAb negativnih i TRAb pozitivnih (tabela 1).

Tabela 1. Procenat recidiva u odnosu na nalaze TRAb pre početka terapije

	TRAb NEGATIVNI		TRAb POZITIVNI		
	recidiv	%	svoga	recidiv	%
svoga	22	58	147	90	61

Analiziranjem relapse rate u odnosu na nalaz TRAb na ukidanju terapije dobijaju se visoko značajne razlike (tabela 2).

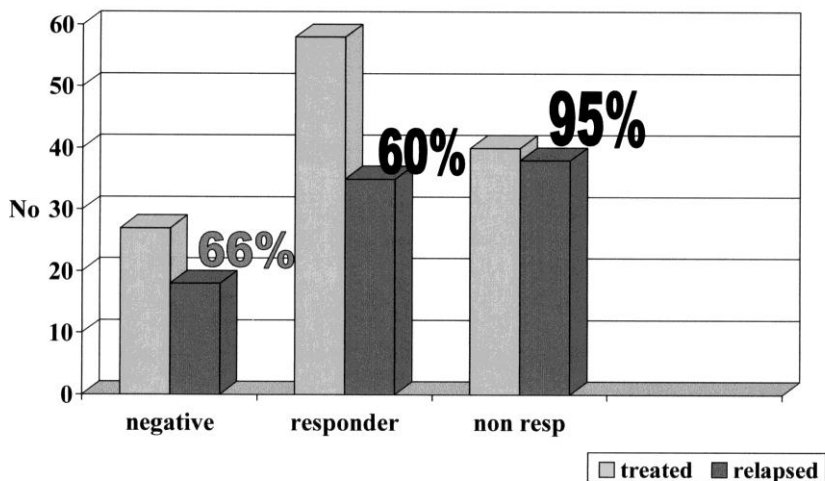
Tabela 2. Procenat recidiva u odnosu na nalaze TRAb na kraju terapije

	TRAb NEGATIVNI		TRAb POZITIVNI		
	recidiv	%	svoga	recidiv	%
svoga	53	62,4	40	38	95

Posebno je analizirana vrednost nalaza TRAb kod 125 bolesnika na početku i na kraju medikamentnog lečenja. Bolesnici sa negativnim TRAb pre terapije imaju negativne nalaze TRAb i na kraju, dok od 98 pacijenata sa pozitivnim nalazom TRAb na početku, njih 58 imaju negativan nalaz na ukidanju terapije. Ovu grupu smo nazvali »responders« za razliku od

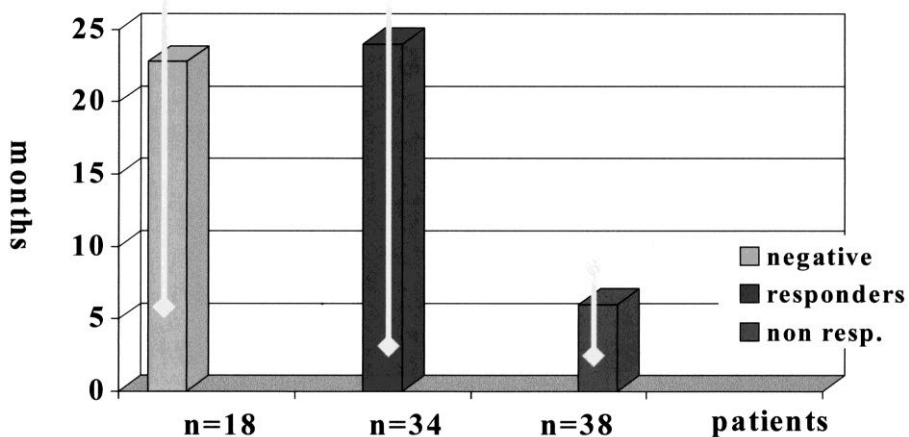
preostalih 40. Relaps se javio u 72,8% pacijenata iz ove grupe u celini ali se relaps rate jasno razlikovao u grupama »responders« i »non-responders« (grafikon 2).

**Relapse rate
in patients with Graves' disease
medicamentlv treated. in relation to TRAb**



Pokušana je analiza trajanja prve remisije kod bolesnika sa relapsom. Zbog kliničkih osobenosti pojave relapsa, ove nalaze ipak prikazujemo sa rezervom (grafikon 3).

**Duration of the first remission in patients with
relapsed Graves' disease**



Najzad, u grupi »respondera« kod njih 25 (od ukupno 58) mogla je da se registruje pojava prvog negativnog nalaza TRAb. Interval se kretao od 2,64 do 12,24 meseca (mean +- 2 SD).

DISKUSIJA

Mada je ova studija imala za cilj samo procenu vrednosti pozitivnog nalaza TRAb za predikciju relapsa nakon medikamentnog lečenja Graves-ove bolesti, diskutovaćemo prvo neka druga zapažanja.

Korišćenje ove metode za diferenciranje imunogene od neimunogene hipertireoze nije bez zamerke. Kod pacijenata koji na osnovu kliničkih i drugih nalaza (radioizotopski testovi) najverovatnije imaju Graves-ovu bolest, incidenca TRAb (senzitivnost) je samo 78%. Ovi nalazi su slični u nekim drugim zapažanjima (12,15) mada su manji od naših ranijih izveštaja na manjem broju pacijenata (16,17). Mada ova nedovoljno visoka senzitivnost može da se tumači metodološkom tehnikom (merenje »ometanja vezivanja obeleženog TSH«, TBI, a ne prave stimulacije TSH receptora) ne treba isključiti ni mogućnost pogrešno posavljene dijagnoze Graves-ove bolesti. U grupi od 41 bolesnika sa TRAb negativnim nalazom, samo njih 13 ima klinički ispoljenu oftalmopatiju, čak 17 je nema, uz 9 gde ovaj klinički znak nije bio označen. Ovo se jako razlikuje od istog nalaza u grupi TRAb permanentno pozitivnih »non-responders« gde od 38 pacijenata 28 ima oftalmopatiju, samo 6 je nema uz 4 neoznačena nalaza! Ovde treba istaći i da je TRAK-assay izuzetno precizan i reproducibilan pribor reagenasa što ga za sada čini nezamenjivim za rutinska testiranja, mada su u najavi još kvalitetniji pribori (18).

Pojava sniženja do negativizacije pozitivnih TRAb nalaza kod medikamentno lečenih pacijenata, ove deli na »respondere« i »non-respondere« (10,19). Ovde se ne bismo upuštali u komentar da li je sniženje TRAb posledica »imunosupresivnog« delovanja antitireoidnih lekova (10,20,21,22) ili je ta pojava sekundarni fenomen uslovljen sniženjem koncentracije tireoidnih hormona u krvnoj cirkulaciji (23). Ipak, ako se posmatra grupa koju smo mi označili nazivom »non-responders« (trajno pozitivan TRAb), prihvatili bismo prvu hipotezu: kod njih se medikamentnom terapijom duže održavaju normalne vrednosti tireoidnih hormona dok nalaz TRAb ostaje pozitivan.

Najzad, rezimirali bismo nalaze »užeg dela« studije. Bolesnici kod kojih je TRAb negativan na početku medikamentnog lečenja ispoljiće relaps u 58%. Ovo je gotovo isto kao i u inicijalno TRAb pozitivnih pacijenata (relaps rate 61%). U ovoj studiji mi nismo posebno analizirali kvantitativne podatke za TRAb kao što su činili neki drugi autori (6,15,24). Nasuprot ovom zapažanju o nedovoljnoj predikciji nalaza TRAb na početku lečenja, održavanje pozitivnosti TRAb posle dugotrajne medikamentne terapije siguran je znak najave recidiva i to u vrlo kratkom vremenskom periodu. Bolesnici sa ovim nalazom nisu ispoljili imunološku konverziju TRAb (»non-responders«) i ne mogu se medikamentnim lečenjem (na način koji je primenjen) uvesti u dugotrajnu remisiju.

Ovi naši nalazi potvrđuju ona mišljenja koja ukazuju na skromnu ulogu nalaza TRAb pre početka lečenja ali ističu vrlo visoku prediktivnu vrednost (preko 95%) pozitivnog nalaza TRAb posle višemesečne primene medikamentne terapije (11,20,25). Praktično, održavanje pozitivnih nalaza TRAb duže od 12 meseci primene antitireoidnih lekova nalaže promenu načina lečenja. Ovakvih bolesnika u ovoj studiji bilo je 32%, što je u saglasnosti sa još nekim izveštajima (15). U narednom periodu, ova istraživanja dopunićemo sledećim:

procenom incidence pozitivnih nalaza TRAb u nelečenih bolesnika od Graves disease. Naša zapažanja u toku poslednje godine ukazuju na značajan porast senzitivnosti TRAK-assay.

procenom nastanka relaps rate, odnosno učestalosti i dužine remisije bolesnika kod kojih bi se obustavila medikamentna terapija nakon normalizacije TRAb, i

pokušajem konverzije TRAb većim, »imunosupresivnim« dozama antitireoidnih lekova uz supstituciju tiroksinom.

REFERENCES

- 1 Bernet V, Burman K Autoimmune Thyroid Disease, In: Rich R.R. et al. *Clinical Immunology – Principles and Practice*, Mosby, St.Louis 1996.
- 2 Kasagi K, Tamai H, Morita T, Hidaka A, Hatabu H, Misaki T, Iida Y, Ishihara T, Ikekubo K, Kuma K, Konishi J 1989 Role of thyrotropin receptor antibodies in the development of hyperthyroidism: Follow-up studies on nine patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1189-1194.
- 3 McKenzie JM, Zakarija M 1989 The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 69:1093-1096.
- 4 McKenzie JM, Zakarija M 1992 Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 2:155-159.
- 5 Zakarija M, McKenzie JM, Eidson MS 1990 Transient neonatal hypothyroidism: Characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1239-1246.
- 6 Wilson R, McKillop JH, Pearson DWM, Cuthbert GF, Thomson JA 1985 Relapse of Graves' disease after medical therapy: Predictive value of thyroidal technetium-99m uptake and serum thyroid stimulating hormone receptor antibody levels. *J Nucl Med* 26:1024-1028.
- 7 Morris III JC, Hay ID 1988 Clinical utility of thyrotropin-receptor antibody assay: Comparison of radioreceptor and bioassay methods. *Mayo Clin Proc* 63:707-717.
- 8 Smith BR, McLachlan SM, Furmaniak J 1988 Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocrine Reviews* 9:106-120.
- 9 Harrison LC, Leedman PJ 1990 The thyroid stimulating hormone receptor in human disease. *Clin Biochem* 23:43-48.
- 10 McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SS, Rooke P, Smith BR, Hall R 1980 Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Eng J Med* 30:302-307.
- 11 Gauna AT, Guillen CE, Sartorio GC, Soto RJ 1992 Graves' disease: evolution and prognosis after eight months of treatment with methimazole. *Medicina B. Aires* 52:207-212.
- 12 Becker W, Reiners Ch, Borner W 1985 Immunologische Kriterien zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen. *Therapie Woche* 35:1167-1176.
- 13 Scheindinger P, Joller-Jemelka H, Grob PJ 1985 Schilddrüsenantikörper und ihre diagnostische Bedeutung. *Schweiz Med Wochenschr* 115:1536-1544.
- 14 Kasagi K, Hatabu H, Tokuda Y, Iida Y, Endo K, Konishi J 1988 Studies of thyrotrophin receptor antibodies in patients with euthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 29:357-366.
- 15 Young ET, Steel NR, Taylor JJ, Stephenson AM, Stratton A, Holcombe M, Kendall-Taylor P 1988 Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 66:175-189.
- 16 Paunkovic N, Miladinovic J, Pavlovic O 1986 Determination of TSH receptor autoantibodies in different phases of Graves-Basedow disease. *Nucl Med* 25:A (abstract) 125.
- 17 Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O 1991 Values of TSH receptor autoantibodies (TRAb) in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 25:319-323.
- 18 Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglohner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Schumm-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G, Usadel KH 1999 Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 84:90-97.
- 19 Cho BY, Shong MH, Yi KH, Lee HK, Koh CS, Min HK 1992 Evaluation of serum basal thyrotrophin levels and thyrotrophin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:585-590.
- 20 Li J, Gao H, Xu L 1994 The prognostic value of thyroid stimulating antibodies after antithyroid drug treatment of Graves' disease (Abstr). *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 74:218-220.
- 21 Cooper DS 1984 Antithyroid drugs. *New Engl J Med* 21:1353-1362.
- 22 Orgiazzi J 1987 Management of Graves' hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North A* 16:365-389.
- 23 Volpe R 1981 Aspects immunologique des maladies auto-immunes de la thyroïde. *Ann Endocr (Paris)* 42:169-194.
- 24 Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P 1998 The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 8:119-124.
- 25 Wilson R, Fraser WD, McKillop JH, Thomson JA 1989 The prognostic value of TSH receptor binding and thyroid stimulating antibodies following antithyroid drug treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121:666-670.