

ZDRAVSTVENI CENTAR, SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZAJEČAR,
JUGOSLAVIJA

REEVALUACIJA DIJAGNOZE "TRAb NEGATIVNE GRAVES-OVE BOLESTI"

Paunković N., Paunković J., Aleksić Z.

UVOD

Imunogena hipertireoza (Graves-Bazedovljeva bolest) nastaje kao posledica patološke stimulacije štitaste žlezde (stimulantna autoantitela na receptore za TSH u štitnjači) (1,2,3). Stoga je logično da dijagnostički kriterijum tj. nalaz ovih autoantitela, bude uvek pozitivan u obolelih od neležene imunogene hipertireoze. Ipak u praksi ova autoantitela se detektuju u oko 75-90% obolelih (4,5,6). Osnovni razlog ovoj različitoj dijagnostičkoj senzitivnosti je metod koji se koristi za detekciju autoantitela na receptore za TSH. Radioreceptorski testovi čiji je princip merenje ometanja vezivanja obeleženog TSH na animalne membranske receptore za TSH (TBI testovi) imaju manju dijagnostičku pouzdanost od testova koji procenjuju direktnu stimulaciju (merenje TSAb) u ćelijskim kulturama in vitro (7,8,9). Pored ove metodološke okolnosti može se pretpostaviti da ima i kliničkih nedoslednosti. Naime, u praksi se za dijagnozu Graves-ove bolesti kliničari najčešće zadovoljavaju kliničkim simptomima i znacima hipermetabolizma, povišenim vrednostima tireoidnih hormona (često samo "ukupnih") i u nekim sredinama nalazom ehosonografije štitaste žlezde. Testovi kojima se direktno procenjuje stimulacija (uptake testovi) kao i testovi distribucije eventualno autonomnog hiperfunkcionog tkiva (scintigrafija) više nisu rutinski za postavljanje dijagnoze imunogene hipertireoze. Iz toga se otvara mogućnost da se i druga oboljenja koja su praćena hipertireozom (bezbolni tireoiditis, hipertireoza uzrokovana viškom joda, autonomne forme) proglašavaju za Bazedovljevu bolest. Ovome treba dodati da i u nekim fazama korektno postavljene dijagnoze (subklinička hipertireoza, eutireoidna endokrina oftalmopatija) autoantitela mogu da budu još uvek nedetektabilna.

Cilj ovog našeg ispitivanja je bio da se analizira grupa bolesnika kojima je postavljena dijagnoza Graves-Bazedovljeve bolesti a kod kojih je nalaz antitela na TSH receptore bio negativan.

METODOLOGIJA I PACIJENTI

Materijal (za dijagnostiku):

Za detekciju antitela na TSH receptore (TRAb): TRAK-Assay (BRAHMS, Germany) i TRAK Dyno human, istog proizvođača. Za detekciju »slobodnih« tireoidnih hormona i »ultrasenzitivnog« TSH DELFIA reagensi firme Wallac (Finska). Za scintigrafiju i »uptake« testove ^{99m}Tc pertehnetat dobijen iz generatora proizvodnje Vinča, odnosno ¹³¹I istog proizvođača.

Dijagnostički protokol za Graves-Bazedovljevu bolest:

Prva dijagnoza je postavljena na osnovu kliničkog nalaza (anamneza, hipermetaboličko stanje, palpacija strume) i hormonskog testiranja ("slobodni" tireoidni hormoni i "ultrasenzitivni" TSH). Svim pacijentima pre uvođenja terapije uzeta je krv za određivanje antitela na receptore za TSH receptore (TRAK-Assay).

Svi TRAb negativni pacijenti su retestirani: izvodjenje uptake testova (^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertehnetat) i scintigrafije štitnjače, obnavljanje TRAK-assay u toku prvog meseca, kao i izvodjenje istog testa nove generacije (TRAK Dyno human, BRAHMS) kod nekih bolesnika.

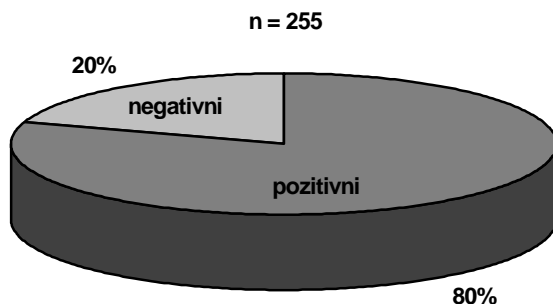
Pacijenti:

Dijagnoza autoimune hipertireoze, na osnovu prvog dijagnostičkog postupka, postavljena je kod 255 bolesnika u periodu 1998-2000 godine. Kod 164 bolesnika radilo se o prvoj pojavi ove bolesti dok je kod 91 bolesnika u pitanju bio recidiv bolesti posle predhodnog medikamentnog lečenja. Odnos žensko-muški bio je 6,8:1. Prosečni uzrast bio je 46 godina (mediana). Najmladja bolesnica imala je 7 godina a najstarija 76.

REZULTATI

Kod 255 pacijenata sukcesivno je postavljena dijagnoza Graves-Bazedovljeve bolesti. Dijagnozu je postavio endokrinolog sa iskustvom u lečenju tireoidnih pacijenata dužim od 10 godina. Kriterijumi za prvu (radnu, verovatnu) dijagnozu su navedeni. Prisustvo oftalmopatije potvrdjivalo je dijagnozu ali je odustvo nije isključivalo.

Kod 204 pacijenta, nalaz TRAb bio je pozitivan a kod 51 negativan (grafikon 1).

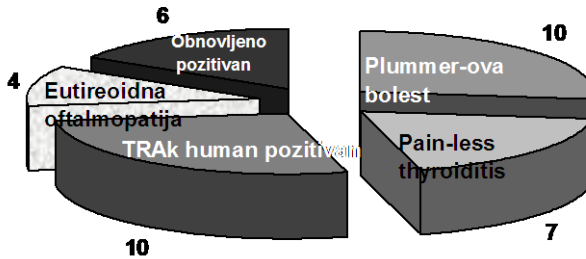


Graf.1 – Struktura nalaza TRAb posle prve dijagnostičke kvalifikacije

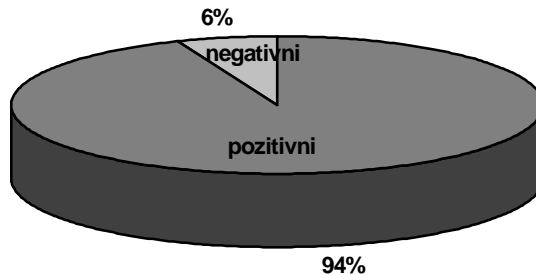
Svi TRAb negativni pacijenti su retestirani: izvodjenje uptake testova (^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertehnetat) i scintigrafije štitnjače, obnavljanje TRAK-assay u toku prvog meseca, kao i izvodjenje istog testa nove generacije (DYNO test human, BRAHMS) kod 24 bolesnika. Na osnovu tih dopunskih nalaza kod pacijenata iz ove grupe («TRAb negativna Bazedovljeva bolest») revidirana je ili dijagnoza ili imunološki (TRAb) status. Struktura ove revizije prikazana je na grafikonu 2.

Definitivno, ako se grupa od 255 bolesnika u početku kvalifikovanih kao imunogena hipertireoza, umanji za 17 (neimunogena hipertireoza) i još za 4 (eutireoidna oftalmopatija), dobiće se korigovan broj od 234 koliko zaista ima bolesnika sa manifestnom autoimunom

hipertireozom. U ovoj novoj grupi umesto predhodno 204 pozitivnih TRAb nalaza, sada ima 220 (6 je bilo pozitivno u obnovljenom, unutar prvog meseca, TRAK-Assay-om, a 10 pozitivno tek uvođenjem testa nove generacije (TRAK Dyno human). Potvrđeno TRAb negativnih bolesnika sa nelečenom imunogenom hipertireozom bilo je 14 (grafikon 3).



Graf.2 – Reevaluacije TRAb negativnih pacijenata



Graf.3 – Struktura nalaza TRAb posle reevaluacije dijagnoze i redetekcije TRAb

DISKUSIJA

Autoimuna hipertireoza (Graves-ova ili Bazedovljeva bolest) neposredno je izazvana aktiviranjem ektopičnog (nehipofiznog) humoralnog činioca sa tireostimulantnim delovanjem (1,2). Danas je opšte prihvaćeno da taj činioc predstavlja autoantitela usmerena na tireocitni receptor za TSH (3,4,5). Dokazivanje ovih autoantitela u cirkulaciji obolelih tehnički nije jednostavno. U principu mogu da se koriste testovi koji mere ometanje »obeleženog« bovinog TSH na receptorsku komponentu tireocita in vitro (radioreceptorski testovi) ili da se meri direktan stimulatorni učinak (generacija cAMP) u stimulisanoj (ispitivanim serumom) ćelijskoj kulturi (bioassay) (6,7,8,9). Ovako komplikovana metodologija je najčešće objašnjenje

kliničarima zašto svi njihovi pacijenti sa »klinički« jasno dokumentovanom imunogenom hipertireozom nemaju pozitivan nalaz ovog etiopatogenetskog činioca.

Mada smo i mi u više navrata prilagođavali i retestirali dijagnostičku vrednost metoda dostupnih za dokazivanje autoantitela na receptore za TSH (6,9,10,11), odnosno za procenu ektopične tireoidne stimulacije, naši rezultati pozitivnosti ovih testova kod klinički postavljene dijagnoze Bazedovljeve bolesti nisu prelazili 85%. Slično nekim drugim autorima (12,13) i mi smo za bolesnike sa TRAb negativnom difuznom toksičnom strumom predpostavljali da imaju »diseminovanu tireoidnu autonomiju«. Ipak, klinički utisak da kod nekih od ovih bolesnika hipertireoza vrlo brzo prolazi, dok se kod drugih na scintigramu često uočavaju »vruće lezije« nalagalo nam je da dijagnoze ovih hipertireoza reevaluiramo. U ovoj reevaluaciji posebnu pažnju smo posvetili radioizotopskim testovima jer je njima relativno lako razlikovati difuzno stimulisane štitaste žlezde od fokalnih hiperfunkcionih zona ili čak suprimiranog tireoidnog tkiva. Naravno, nismo zapostavili ni mogućnost lažno negativnih TRAb nalaza: obnavljali smo negativne vrednosti ili smo primenili retestiranje metodama druge generacije (14,15,16).

Rezultati ovog retestiranja pokazali su da veliki deo ovih bolesnika sa predpostavljenom autoimunom hipertireozom ustvari imaju drugu etiologiju: destruktivni (bezbolni) tireoiditis i autonomnu, uglavnom fokalnu, formu hipertireoze (Plummer-ova bolest). Kod nekih se radilo o eutireoidnoj Graves-ovoj bolesti (endokrina oftalmopatija bez manifestne hipertireoze). Naravno, deo ovih negativnih nalaza bio je posledica metodološke nesavršenosti. Obnavljanjem TRAb testova uspostavili su se pozitivni nalazi a kod jednog, ne malog broja gde je konvencionalni TRAb-Assay sa receptorima porekla svinjskih tireocita bio negativan, primenom specifičnog testa sa humanim receptorima, nalazi su bili jasno pozitivni.

Rezultati ove naše kliničko-metodološke studije daju nam za pravo da zaključimo da diferencijalna dijagnoza hipertireoidnog sindroma nije laka ni za iskusne tireologe. Pozitivan nalaz autoantitela na receptore za TSH u cirkulaciji bolesnika sa hipertireozom u velikom procentu potvrđuje autoimunu prirodu hipertireoze. Kod bolesnika gde je ovaj nalaz negativan treba primeniti kompletan dijagnostički asortiman i uporedno praćenje. Veliki procenat ovakvih bolesnika će ustvari imati neimunogenu hipertireozu, neki će pokazati pozitivne nalaze u toku obnovljenih a pogotovo kvalitetnijih testova, dok će kod malog procenta verovatno postojati neimunogena difuzna hipertireoza – diseminovana tireoidna autonomija?

REFERENCES

- 1 Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 1974; ii:427-430.
- 2 Smith BR, Hall R. Measurement of thyrotropin receptor antibodies. *Methods Enzymol* 1981;74:405-420.
- 3 Bernet V, Burman K. Autoimmune Thyroid Disease, in: Rich R.R, et al. *Clinical Immunology – Principles and Practice*, Mosby, St. Louis, 1996.
- 4 Becker W, Borner W. Therapeutische Konsequenzen aus der Pathogenese der Hyperthyreose. *Die Medizinische Welt* 1986; 37:649-653.
- 5 Vidal E, Antoine E, Nadalon S, et al. Antithyrotropin receptor antibodies in a series of Basedow's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139:331-335.
- 6 Paunkovic N, Miladinovic J, Pavlovic O. Determination of TSH receptor autoantibodies in different phases of Graves-Basedow's disease. *Nucl Med* 1986; 25:A 129.
- 7 Shewring G, Rees Smith B. An improved radioreceptor assay for TSH-receptor antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17:409-417.
- 8 Kasagi K, Konishi J, Arai K, et al. A sensitive and practical assay for thyrostimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:855-862.
- 9 Paunković J.S. Paunković N.D. Nikolić K.: A simple method for measurement of TSH-receptor autoantibodies in thyroid cell suspension. *Europ J Nucl Med* 22 (1995) 932.
- 10 Paunković N. Miladinović J. Pavlović O.: Values of TSH receptor autoantibodies (TRAb) in patients with treated Graves' disease. *Europ J Nucl Med* 16 (1990) 483.

- 11 Paunković J.S. Paunković N.D.: Predictive value of TSH-receptor autoantibodies for relapse in patients with Graves' disease treated by antithyroid drugs. *Europ J Nucl Med* 25(8): 1119 (1998).
- 12 Meller J, Jauho A, Hufner M, Gratz S, Becker W. Disseminated thyroid autonomy of Graves' disease: reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay. *Thyroid* 2000; 10:1073-1079.
- 13 Weetman A.P. Graves' disease by any other name? Guest Editorial, *Thyroid*, 2000;10:1071-1072.
- 14 Morgenthaler NG, Struck J, Weglohner W, Hollidt JM, Bergmann A, Dumon JE. Application of affinity immobilized human recombinant TSH-receptor for the routine measurement of autoantibodies in patients with Graves' disease. *ETA '98, Athens*, Abstract 138.
- 15 Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:90-97.
- 16 Morgenthaler NG. New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Curr Opin Endocrinol* 1999; 6:251-260.

27th Annual Meeting of ETA, Warsaw 2001. *J Endocrinol Invest* 24 (6) suppl p.90