

Nebojša Paunković¹ i Džejn Paunković²

KLINIČKA UPOTREBLJIVOST TSH RECEPTORSKIH ANTITELA

Sažetak: Danas je opšteprihvaćeno da su antitela na TSH receptore sa stimulatornim delovanjem glavni etio-patogenetski činilac u Gravesovoj bolesti. I pored toga, određivanje ovih autoantitela nije našlo svoje mesto u kliničkoj praksi. Cilj ovog saopštenja je mesto detekcije TRAb u kliničkom protokolu za dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i praćenje efekata lečenja u menadžmentu Gravesove bolesti.

Za potvrđivanje dijagnoze autoimune hipertireoze potrebno je odrediti TRAb u krvi. Treba koristiti senzitivnu i specifičnu metodu (TRAb human). Ovo posebno važi kod bolesnika bez oftalmopatije.

Za diferencijalnu dijagnozu hipertireoze prema neimunogenim formama: tireoidna autonomija, fokalna i diseminovana, prema destruktivnim tireoiditisima u hipertireoidnoj fazi. Za diferenciranje od kontaminacije jodom i hipertireoidnih stanja izazvanih lekovima sa visokim sadržajem joda – amjodaron.

Za detekciju istovremene pojave imunogene i autonomne forme hipertireoze.

Za praćenje povišenih TRAb i ulaska u remisiju (imunološku) ili najavi recidiva.

Za testiranje kod trudnica i predikciju neonatalne hipo i hipertireoze.

Ključne reči: TRAb, Graves-ova bolest, klinička primena

Abstract: It is generally accepted that antibody to thyrotropin receptor (TRAb) with stimulatory activity is the major pathogenetic factor in Graves' disease. Despite that, determination of these autoantibodies is not a routine analysis in clinical practice. Aim of this paper is analyzing and presenting of some modalities in clinical protocol for diagnosis,

¹ Paunković Nebojša, Poliklinika „Paunković“, Zaječar, npaunkovic@sezampro.rs

² Jane Paunkovic, Megatrend univerzitet, jane.paunkovic@fmz.edu.rs

differential diagnosis and follow-up of treatment in management of Graves' disease.

By these examinations it is possible differentiation between autoimmune and other forms of thyrotoxicosis (autonomous hyperthyroidism, destructive thyroiditis, iodine induced hyperthyroidism etc).

Under influence of antithyroid medicaments elevated TRAb decrease and become negative in real (immune) remission. If TRAb stay positive patients are candidates for relapse – prediction of therapeutic response.

Follow-up of TRAb in pregnant women is important predictive sign for expected thyroid immune disease in newborn infants.

In our opinion, confirmed by presented results, application of TRAb determination in many clinical situations is justified.

Key words: TRAb, Graves' disease, clinical approach

Određivanje antitela na TSH receptore (TRAb) u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi autoimune hipertireoze

Antitela na TSH receptore (TSH R-Ab, TRAb) detektabilna su kod autoimunih formi hipertireoze. Zahvaljujući visokosenzitivnim i specifičnim metodama koje se danas primenjuju u dokazivanju TSH R antitela (1,2), praktično sve autoimune forme su TSH-R Ab pozitivne. Nema lažno negativnih rezultata (3). Drugim rečima, TRAb negativne vrste hipertireoze nisu autoimune – nisu Graves-Bazedovljeva bolest.

Naravno, drugo je pitanje da li je potrebno u *dijagnoznom postupku* Bazedovljeve bolesti svim pacijentima određivati TRAb. Mislimo da je korisno odrediti ih pre početka Th, težina hipertireoze izgleda da korelira sa visinom ovih antitela. Ovu inicijalnu vrednost TRAb koristiti dalje za „follow-up“.

Za *diferencijalnu dijagnozu* praktično, bolesnici od hipertireoze sa oftalmopatijom biće uvek TRAb pozitivni – odnosno imunogena priroda hipertireoze je već potvrđena i bez dokazivanja TRAb.

Međutim, u diferencijalno-dijagnoznom postupku, bolesnicima od hipertireoze ali bez oftalmopatije potrebno je odrediti TRAb, i u slučaju negativnog nalaza isključiti imunogenu hipertireozu – potrebno je ispitati u smislu druge vrste hipertireoze:

Autonomna hipertireoza – toksični adenom, diseminovana tireoidna autonomija – neimunogene forme, TRAb su negativne. (4)

Destruktivni tireoiditisi – bolni i bezbolni, TRAb su negativni.

Hipertireoze izazvane visokim količinama joda ili lekovima koji sadrže jod (Amiodaron) su TRAb negativne. (4)

Kombinovane autoimune i autonomne forme hipertireoze mogu biti TRAb pozitivne i TRAb negativne, zavisi u kojoj se fazi bolesti određuje TRAb, tj. da li je pojava TRAb simultana ili sukcesivna. (5)

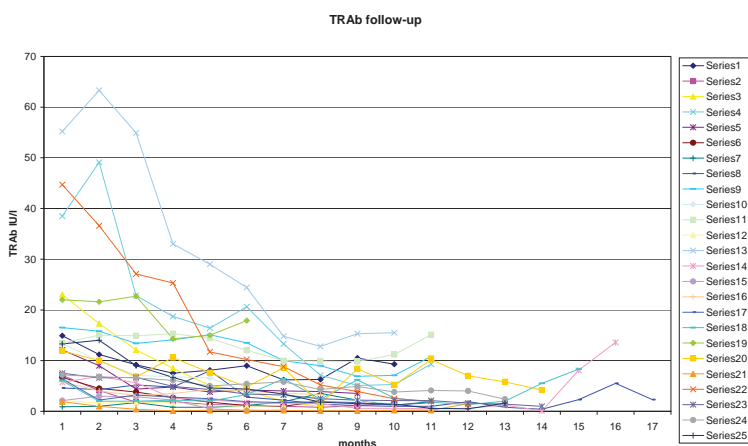
Određivanje TRAb sa ciljem praćenja medikamentnog (tireostatskog) lečenja – „follow-up“

Medikamentno lečenje ima za cilj ulazak u remisiju bolesti. Za praćenje ovog kretanja ka remisiji može da se koristi normalizacija hormona, prethodno povišenog tiroksina (ukupnog ili slobodnog), ili TSH, „ultrasenzitivnog“, prethodno suprimiranog. Posle završetka medikamentnog lečenja, obično 12–18 meseci, nastaje pojava remisije, privremena ili trajna. Ovo je tzv. endokrinološka remisija.

Međutim, ako se želi praćenje imunološke remisije, neophodno je određivanje i praćenje koncentracije antitela na TSH receptore. Nažalost, ova antitela kod svih obolelih se ne gube iz cirkulacije, naime, svi oboleli nisu „imunološki responderi“, mada se koncentracija hormona normalizuje pod terapijom – svi oboleli su „endokrinološki responderi“.

Indikacija sa ciljem terapijskog „follow-up“ vrši se kontinuiranim određivanjem TRAb, obično na 1–2 meseca. Dolazi do postepenog pada, do normalizacije TRAb, dođue samo kod dela pacijenata, tj. samo kod „imunoloških respondera“. Oboleli od ove vrste hipertireoze (Graves), koji nisu responderi, normalizuju kliničke simptome i znake hipertireoze, ali će po ukidanju terapije ponovo ispoljiti bolest, tj. perzistencija TRAb u cirkulaciji ukazuje na očekivanje pojave bolesti, neće nastati „imunološki odgovor“ – predikcija relapsa (6). U praktičnom smislu može se samo odrediti TRAb na početku lečenja, inicijalna vrednost, i pred ukidanje. Ukoliko je tada negativna, može se računati da je pacijent „imunološki responder“. Ovo je, naravno, uprošćen postupak, u principu bolji nego nikakav. Ukoliko je TRAb pozitivan na ukidanju bolest neće ući u remisiju.

Kontinuirano određivane TRAb u toku medikamentne terapije u naših 25 bolesnika prikazali smo na grafikonu 1.



Grafikon 1. Kontinuirano praćenje TRAb u toku medikamentne terapije na 2 meseca kod 25 bolesnika – responderi i neresponderi

Određivanje TRAb u trudnoći

Antitela na TSH receptore, kao i sva IgG antitela, prolaze kroz placentu. U krvi novorođenčeta obično budu pozitivna 20-ak dana. Za to vreme mogu da izazovu razna klinička stanja: neonatalnu hipotireozu (ukoliko spadaju u grupu „blokantnih“ TSH-R antitela), odnosno neonatalnu hipertireozu (ukoliko spadaju u stimulantna TSH-R antitela). Važno je ova stanja razlikovati od urođene atireoze, odnosno od „prave“ hipertireoze, jer su oba stanja tranzitorna. Naime, kongenitalna hipotireoza (detektuje se neonatalnim screeningom TSH) mora da se leči doživotnom supstitucijom tiroksinom, dok je neonatalna hipotireoza tranzitorna, izazvana je samo prisustvom antitela koja su iz cirkulacije majke prošla u cirkulaciju neonatusa, i tamo će biti u tranziciji, dvadesetak dana, i posle toga će se i koncentracije TSH, odnosno tiroksina u krvi deteta, normalizovati. Drugim rečima, ova hipotireoza ne zahteva terapiju.

Slično se odnosi i na neonatalnu hipertireozu: stimulatorna TSH-R antitela prolaskom kroz placentu u krv deteta izazivaju blago povišenje tiroksina u krvi, takođe samo prolazno, odnosno izazivaju imunogenu tranzitornu hipertireozu koja takođe ne zahteva (tireosupresivno) lečenje.

Zaključak

Izneli smo naše mišljenje na osnovu iskustva od preko 35 godina koje imamo u određivanju antitela na receptore za TSH. Kritički smo sagledali ovu metodu i korist koju ona ima u kliničkoj primeni.

Literatura

1. Costagliola S., Morgenthaler NG., Hoermann R., Badenhop 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.
2. Morgenthaler NG., New assay systems for thyrotropin receptor antibodies, *Curr Opin Endocrinol* 1999; 6:251–260.
3. Paunkovic N., Paunkovic J., Aleksic Z., Nikolic D., Aleksic A., TSH-receptor antibodies “negative Graves' disease” – reevaluation of diagnosis, *J Endocrinol Invest* 24 (Suppl to No 6), 2001; 90 (abstr 179). 27th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Warsaw, 2001.
4. Paunkovic J., Paunkovic N., Does Autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis, *Horm Metab Res* 2006, 38:48–52.
5. Paunkovic N., Paunkovic J., Associated Graves' and Plummer's disease, *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 2003; 6(1): 44–47.

6. . Paunkovic J., Paunkovic N, Predictive value of TSH receptor antibodies for relapse in patients with Graves' disease treated by anti-thyroid drugs, *Europ J Nucl Med* 1998; 25(8):1119 (abstr PS-541), Joint Congress of the EANM and WFNMB, Berlin, 1998.
7. Polak M. et al., Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18:289.