

Nebojša Paunković*, Džejn Paunković*, Kosta Nikolić**

TRAb NEGATIVNI ENTITETI HIPERTIREOIDNOG SINDROMA – NAŠA ISKUSTVA U TOKU POSLEDNJIH 5 GODINA

Sažetak: U toku poslednjih pet godina, od kada smo prešli u privatnu praksu, nastavili smo sa određivanjem antitela na receptore za TSH. Do sada smo uradili 775 testova i obradili 260 bolesnika. Koristili smo TRAb human, BRAHMs. Istraživanje smo primenili na 192 bolesnika od nelečene imunogene hipertireze i 37 od iste bolesti u remisiji. Kako je predmet ovog istraživanja bio TRAb negativna tireotoksikoza, detaljno smo obradili ovu grupu. Najviše je bilo 13 bolesnika sa Plummer-ovom bolešću (4 sa toksičnim adenomom, 7 sa polinodoznom toksičnom strumom i 2 sa diseminovanom tireoidnom autonomijom), 9 sa destrukcijom tireoideje (8 sa bezbolnim tireoiditisom, 1 sa postpartalnim tireoiditisom i 1 sa tireoidnim infarktom) i 5 sa amiodaronom uslovljenom hipertireozom. Dijagnoze su postavljane na bazi kliničkih znakova i simptoma, koncentracije „slobodnog” tiroksina i „ultrasenzitivnog” TSH, ehosonografije štitaste žlezde i scintigrafije sa Tc 99m pertehnetatom. Na kraju je analizirana vrednost pojedinih metoda u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnozi pojedinih entiteta TRAb negativne hipertireoze.

UVOD

Hipertireoza (hipertireoidizam) je u principu povećana funkcija štitaste žlezde. Ona može da bude posledica pojačanog rada čitave žlezde (difuzna hipertireoza),

* Poliklinika „Paunković“ Zaječar, Služba za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru, Timočke bune 4. E-mail: npaunkovic@sezampro.rs

** Služba za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra u Zaječaru, Rasadnička b.b. Zaječar

ili samo jednog njenog dela – fokalna hipertireoza. Što se tiče prirode same bolesti, može da bude autoimuna, tj. izazvana antitelima na TSH receptor, ili autonomna, tj. posledica autonomnog rada delova tkiva (toksični adenom, multifokalna tireoidna autonomija, diseminovana tireoidna autonomija). Sem ovih poremećaja, često se u toku destrukcije tireoidnog tkiva (destruktivni tireoiditisi, bolni i bezbolni) javlja povećana koncentracija tireoidnih hormona u krvi (hipertiroksinemija), što nekada može da imitira pojačanu funkciju štitnjače. Najzad, usled pojačanog unosa joda u organizam, najčešće lekova sa visokim sadržajem joda (amiodaron), takođe može da se javi visoka koncentracija tireoidnih hormona.

Donedavno je autoimuna hipertireoza imala pozitivan nalaz antitela na TSH receptore u oko 75 do 90% slučajeva, tj. bila je lažno negativna u 10-25% (1,2,3,4,5,6). Uvođenjem TRAB druge generacije, praktično više nema TRAB negativnih bolesnika. Naime, svi TRAB pozitivni bolesnici imaju autoimunu hipertireozu, Graves- Bazedovljevu bolest (7,8,9).

U toku poslednjih 5 godina smo jednoj većoj grupi bolesnika, sa povišenim tiroksinom u krvi, uz maksimalno suprimiran TSH, određivali i antitela na TSH receptore. Prikazujemo rezultate ove studije.

METODE

Ispitivani bolesnici

Ispitivanje smo uradili u 260 osoba. Od toga broja bilo je 33 muškarca i 227 žena. Najmlađi bolesnik imao je 17 godina a najstariji 76. Grupa se sastojala od 245 bolesnika sa raznim vrstama hipertireoidnog sindroma i 15 eutireoidnih bolesnika (11 bez strume, 4 sa nodoznom strumom), koje smo koristili kao kontrolnu grupu.

Metode ispitivanja

Svi su bili klinički pregledani od strane iskusnog tireoidologa. Svima je određena koncentracija „slobodnog” tiroksina i TSH, najmanje dva puta. I FT4 i TSH su određivani fluoroimunološkom (FT4) i fluoroimunometrijskom metodom (TSH ultra) kompletima firme Walac, Finska. Karakteristike kompleta, normalne vrednosti i druge performanse objavili smo ranije (10).

Svi bolesnici su bili i ultrazvučno pregledani (aparatus firme Siemens sa sondom od 7.5 MHz), a većini bolesnika je urađena i scintigrafija štitaste žlezde (kamera Open Diacam Siemens, obeleživač Tc 99m pertechnetate). Scintigrafija je rađena u Službi nuklearne medicine, od strane iskusnog nuklearca (dr Kosta Nikolić).

Antitela na receptore za TSH određivali smo imuno-luminescentnom metodom firme BRAHMS, sada Thermo, sa kojom imamo dugogodišnje iskustvo (11,12). Kao pozitivne vrednosti smo smatrali one iznad 2 IU/l, mada su u ovom radu svi bili preko 3–4.

REZULTATI

Rezultate ispitivanja smo prikazali tabelarno i grafički, a za one koji su predstavljeni slikama (scintigrafije, ehosonografija) odabrali smo pojedine primere za ilustraciju. Kao predmet studije izabrani su samo bolesnici koji su bili TRAb negativni.

Tabela 1. Struktura bolesnika po dg, ukupan broj testiranih i ukupan broj TRAb testova

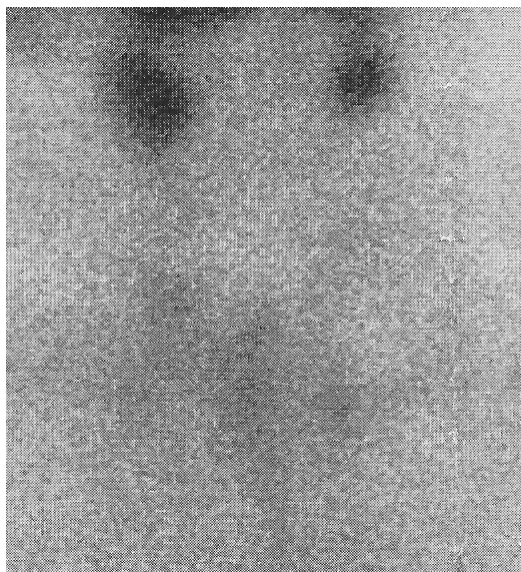
M.B.- Graves	Ad tox	SNT	tranz	tireoid	infarkt	amiod	Eutireoze	Svega pacijen	Svega testova
181 nelečeni 31 remisija	4	9	8	1	1	5	11 bez str. 4 sa str.	260 m ž 33 227	775

Tabela 2. Struktura bolesnika sa TRAb negativnom hipertireozom

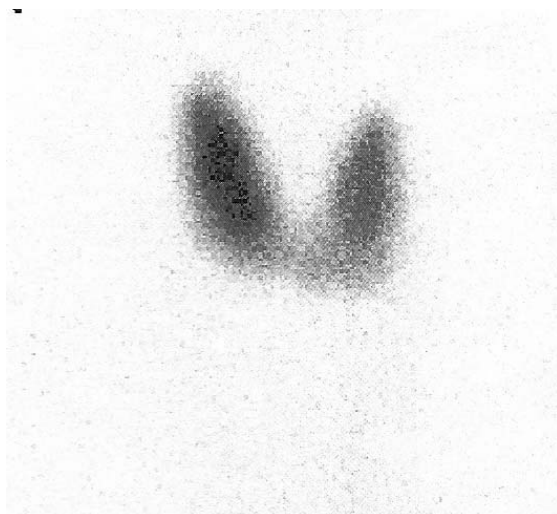
Adenoma tox	Str nod tox	Dis tireoid aut	Destruk tireoid	Amiodaron	Svega
4	7	2	8+1+1	5	28



Slika 1. Scintigram, ehosonogram i laboratorijski rezultati bolesnice sa Bazedovljevom bolešću TSH 0.01 mU/l; FT4 78 pmol/l; TRAb 77 IU/l



*Slika 2. Scintigram i rezultati hormona i TRAb kod jedne bolesnice sa destruktivnim tireoidizmom u fazi tranzitorne hipertireoze
UTSH 0.01 mU/l; FT4 76 pmol/l; TRAb 0.4 IU/ml*



*Slika 3. Scintigram štitaste žlezde i rezultati hormona i TRAb kod jednog bolesnika sa diseminovanom tireoidnom autonomijom
TSH 0.05 mU/l; FT4 16.8 pmol/l; TRAb 0.9 IU/l*

DISKUSIJA

Ogroman napredak dijagnostičke tehnologije u tireoidnoj patologiji u posljednjih 10-ak godina išao je nažalost daleko ispred znanja u ovoj oblasti. Danas gotovo da nema doma zdravlja koji nema mogućnosti da radi ehosonografiju štitaste žlezde i određivanje "svih" in vitro parametara: od hormona (ukupnih i slobodnih) pa do svih imunoloških i tumorskih markera. Često takvu dijagnostiku indikuju lekari koji nemaju edukaciju iz tireološke endokrinologije, hirurzi, sa svojim „minimumima obrade“, lekari opšte prakse, pa i sami pacijenti. Kada se dobije neki rezultat nastane prava panika da li su rezultati normalni, danas kompjuteri sami bolduju ili naglase da je rezultat izvan normalnog opsega. Često se i pre postavljanja dijagnoze već određuje terapija. Praktično povišen T4 znači pojačan rad štitaste žlezde, a ovaj opet zahteva lek tiastat za njegov tretman. Naravno, postupak treba da bude obrnut: pacijent se javlja lekaru zbog tegoba koje ima, lekar na osnovu znakova i simptoma bolesti obavlja (ili određuje da se obavi) najracionalniju primenu dijagnostičkih metoda, najzad postavlja dijagnozu i određuje terapiju.

Na našem terenu (jod suficitnom ili sa korigovanim jodnim deficitom) (13), najčešći entitet hipertireoidnog sindroma je Graves-Basedow-ljeva bolest, posle nje dolazi Plummer-ova bolest sa svojim podgrupama (toksični adenom, multinodozna toksična struma, sa mikronodoznom varijantom i vrlo retko diseminovana toksična autonomija). Ovo sve spada u grupu tireotoksikoza, tj. ima za uzrok pojačanu funkciju štitaste žlezde. Destruktivni tireoiditisi (bolni i bezbolni) u jednoj fazi svoje evolucije prolaze kroz tranzitornu hipertireozu. Najzad, amiodaronom indukovane hipertireoze se ne razlikuju mnogo od destrukcije drugim činiocima (virusima, autoantitelima) ali imaju znatno duži tok.

Mi smo u ovoj kliničkoj studiji pokazali da od 209 bolesnika sa aktivnom hipertireozom, kojima smo određivali antitela na TSH receptore njih 28 (13%) imaju „TRAb negativnu hipertireozu“, odnosno nemaju Graves-Basedow-ljevu bolest. Njih 13 imaju Plummer-ovu bolest, 9 tranzitornu hipertireozu (u toku bezbolnog tireoiditisa 8, i jedan u toku postpartalnog), 5 indukovane amiodaronom, 1 izazvan raspadom u toku hemoragične infarceracije (14). Ovde se radi samo o bolesnicima koji su u nekoj fazi tretmana smatrani za imunogenu hipertireozu, odnosno određivanjem TRAb je ova bolest isključena. Jasno ispoljen toksični adenom ili subakutni, De Quervain-ov tireoiditis, nisu zahtevali određivanje TRAb, njihova klinička slika i primena znatno jevtinijih metoda (scintigrafija, SE) bili su dovoljni za dijagnostiku. Takođe, ovaj rad se ne može posmatrati ni sa epidemiološkog aspekta: činjenica da smo imali 181 bolesnika sa aktivnom (nelečenom) Graves-ovom bolešću, a samo 13 sa autonomnom hipertireozom, ne može da posluži za izvlačenje zaključaka o zastupljenosti tih entiteta. O tome smo precizno objavili podatke iz tireoidnog registra koji se vodio kod nas (za Region Timočke Krajine) od 1970. do 2005. godine (15).

LITERATURA

- Becker W, Reiners Ch, Borner W. Immunologische Kriterien zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen, *Therapie Woche*, 1985, 35:1167–1176.
- Becker W, Borner W. Therapeutische Konsequenzen aus der Pathogenese der Hyperthyreose, *Die Medizinische Welt*, 1986, 37:649–653.
- Henning. TRAK-Assay, Prilog uz prospekt, Berlin, 1987.
- 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.
- Orgiazzi J, Madec A.M. Stimulateurs thyroïdiens autres que la TSH, *Ann Endocr (Paris)*, 1982, 43: 509–519.
- Paunković N., Miladinović J., Pavlović O. Determination of TSH-receptor autoantibodies in different phases of Graves-Basedow disease. *European Nuclear Medicine Congress*, Goslar, 198.
- 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.
- 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.
- Morgenthaler NG. New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Curr Opin Endocrinol* 1999; 6: 251–260.
- Paunković J., Paunković N. Određivanje koncentracije TSH senzitivnim i ultrasenzitivnim metodama. Sastanak podružnice SLD, Pirot, 1996. Predavanje po pozivu.
- Paunkovic N, Paunkovic J. Diagnostic sensitivity of two radioreceptor assays (TRAK-Assay and TRAK dyno human) for detection of TSH-receptor antibodies. *Nuclear Medicine Review* 2003; 6 (2): 119–122, 2003.
- Paunkovic J., Paunkovic N. Does Autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* 2006, 38: 48–52.
- Paunkovic J., Aleksic Z., Mitov A., Aleksic A., Paunkovic N. The research of iodine status in East Serbia (Tmok region) – thyromobil project. *Journées Internationales d'endocrinologie clinique*, Paris, 2002, poster 13.
- Paunković N., Paunković Dž. Tranzitorna hipertireoza kao posledica hemoragičnog tireoidnog infarkta u toku tromboembolijske bolesti – prikaz bolesnika. *Medicinski glasnik* 2009; 14 (30): 7–10.
- Paunkovic N., Paunkovic J. The follow-up of incidence of autoimmune hyper and hypothyroidism in Eastern Serbia during 24 years, *ETA meeting, Edinburgh*, 2003. p. 100, abstr P-132.