

АНТИТЕЛА НА TSH-РЕЦЕПТОРЕ У ДИФЕРЕНЦИЈАЛНОЈ ДИЈАГНОЗИ ХИПЕРТИРЕОЗА

А. Диклић, Д. Настић, Р. Јанковић, В. Живаљевић, И. Пауновић,
М. Хавелка, С. Татић, М. Кадић, Н. Димитријевић

Хипертироидизам је чест поремећај и јавља се код 1-2% одраслог становништва. Најчешћи узроци су аутоимуна дифузна токсична струма (Graves-Basedow-а болест), затим аутономна неаутоимуна нодозна и полинодозна струма (Plummerова болест). Терапијски приступи код ова два основна типа нису идентични. У нашим условима, у постављању дијагнозе се изузетно ретко користи одређивање антитела на рецепторе за TSH.

Циљ рада је да се утврди значај антитела на рецепторе за TSH код различитих облика хипертиреозе.

Материјал: Ова проспективна клиничка студија обухвата 77 одабраних болесника са хипертиреозом, оперисаних у Центру за ендокрину хирургију у периоду од 1996-1998 (60 болесника са Graves-Basedow-ом болешћу, 8 са токсичним аденомима и 9 са полинодозном токсичном струмом). Контролну групу чини 26 болесника који су оперисани у истом периоду због разних обољења штитасте длезде, без хипертиреозе.

Методe: Анализе су обухватале одређивање антирецепторских TSH антитела у серуму непосредно пре операције. За анализу су коришћени комерцијални китови TR-Ab француске фирме CIS-bio-international: радиорецепторски есеј чија је основа свињски TSH-рецептор за који се компетитивно везују рецепторска антитела испитиваног серума и говеђи TSH обележен помоћу J125.

Резултати: Повишене вредности антитела на рецепторе за TSH ($>11\text{U/l}$) нађене су код 4-8/60 болесника са Gravesovом болешћу (80%), 1/8 са токсичним аденомом (12%), 2/9 са полинодозном токсичном струмом (22%), 5/22 болесника са дегенеративном нетоксичном струмом (23%) и код 1/4 болесника са нетоксичним аденомима (25%). Са модификованим граничним вредностима $>26\text{U/l}$, повишене вредности антитела на рецепторе за TSH нађене су код 43/60 болесника са Gravesovом болешћу (72%), док у осталим групама није било позитивних налаза. Код болесника са Gravesovом болешћу претходно је проведена медикаментна преоперативна припрема тиростатицима.

Дискусија

У интерпретирању резултата нивоа антитела на рецепторе за TSH (TRAb), значајан је податак да је већина наших испитаника била преоперативно припремана антитироидним лекаментима да би се постигло еутироидно стање оптимално за извођење оперативног поступка. Терапија антитироидним лековима праћена је смањењем титра тироидних антитела, посебно антирецепторских антитела (Pinchera и сар. 1969)¹. Преоперативне вредности антитироидних антитела код наших болесника одрадавају ниво антитела после проведене медикаментозне преоперативне припреме. Не располадемо подацима о томе колике су вредности антитела биле пре започињања медикаментозног лечења. Модемо само да претпоставимо да су биле веће него преоперативно одређене вредности.

Преоперативно одређивање нивоа антитела на рецепторе за TSH има вишеструки значај.

Одређивање антирецепторских антитела је врло специфично за аутоимуно етиологију тироидне болести. У том смислу, повишен ниво ових антитела може да представља користан тест у диференцијалној дијагнози различитих врста хипертиреозе (Batz и сар. 1990)². Тако на пример, повишен титар TRAb код хипертиреозе са асиметрично увећаном штитастом длезом указивао би на асиметричну Gravesovu болест, а практично би искључио могућност токсичног аденома или токсичне полинодозне струме. Преоперативно позитивни повишени налази TRAb нађени су код 80% болесника са Gravesovom болешћу (48/60), потпуно обрнуто у контролним групама између 12 и 25%.

Преоперативно негативни налази TRAb код 20 % пацијената са Gravesovom болешћу побуђују посебну падњу. Како ниво TRAb у току конзервативне терапије тиростатицима одрадава позитиван ефекат медикаментозног лечења, нормални негативни налази TRAb код наших пацијената са Gravesovom болешћу могу бити последица повољног учинка преоперативне медикаментозне терапије тиростатицима. Међутим, могуће је да се међу аутоимуним дифузним токсичним Gravesovim струмама нађе и ретка неаутоимуна дифузна токсична аутономна струма или Leclerova болест, која се наслеђује аутозомно доминантно и има склоност да рецидивира. Како није аутоимуног порекла, тако ова форма није праћена ни другим аутоимуним манифестацијама које су карактеристичне за Gravesovu болест. Сумња на ову врсту хипертиреозе указивала би на потребу радикалније ресекције или пак тоталне тироидектомије.

На могућност постоперативног рецидива и потребу радикалније операције указује ви-

сок преоперативни титар антитела на рецепторе за TSH као и израдена орбитопатија (Winsa и сар. 1995)³.

Тачно утврђивање врсте хипертиреозе има значај у хируршком лечењу у преоперативној припреми и планирању оперативног поступка. Начин преоперативне припреме у многоне зависи од врсте хипертиреозе. Код токсичних аденома хипертиреоза је обично слабијег интензитета, метаболички поремећаји су блади, нема аутоимуних манифестација и преоперативна припрема је једноставнија. Код дифузне токсичне струме метаболички поремећаји су по правилу израдени, хипертиреоза теда, тироидна длезда хиперваскуларизирана, што повећава оперативни ризик и отежава операцију, тако да преоперативна припрема код Gravesove болести има много већи значај и подразумева смањење продукције тироидних хормона медикаментима, блокирање њиховог неповољног дејства на кардиоваскуларни систем бетаблокаторима, а у циљу смањења хиперваскуларизације у завршној припреми користе се и јодиди (Lugolov раствор - solutio Iodi aquosa или Калијум јодид).

Gravesova болест у извесним случајевима, спонтано или под малим дозама медикамента, уђе у ремисију, која може да буде и трајна. Ниво антирецепторских антитела се смањује у току терапије која доводи до побољшања и ремисије. Уколико у току конзервативне терапије ниво антирецепторских антитела остане висок, мала је вероватноћа да ће се постићи ремисија болести и већ после неколико месеци болести, болеснику се саветује операција на штитастој длезди као радикалнији облик лечења (Vidal и сар. 1988⁴, Feldt-Rasmussen 1999⁵).

Антитела на рецепторе за TSH нису у функционалном смислу специфична, као што су то, на пример, тиростимулативна антитела у позитивном смислу или тиростимулативно блокирајућа антитела у негативном смислу. Тако је разумљиво да високе преоперативне вредности TRAb указују како на ризик постоперативног рецидива хипертиреозе уколико је њихово дејство претедно стимулативно, тако и на могућност настанка постоперативног хипотироидизма што указује или на блокирајуће дејство антитела или на деструктивни ефекат аутоимунуног процеса у остатку тироидног ткива. Код наших болесника преоперативне вредности TRAb су у позитивној корелацији са постоперативном хипотироидозом, са вероватноћом $p < 0,014$.

Преоперативно одређивање антитела омогућује касније праћење динамике антитела као показатеља динамике аутоимунуног процеса у циљу процене ризика од настанка рецидива болести (Sugino и сар. 1999)⁶.

ЗАКЉУЧАК

Повишен ниво антитела на TSH рецепторе указује на аутоимуну карактер болести. Одређивање антитела на рецепторе за TSH је високо специфичан и селективан тест у дијагностици аутоимунуног хипертироидизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pinchera A., Liberti P., Martino E., Fenzi G. F., Grasso L., Rovis I., Baschieri L.: Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29:231, 1969.
2. Batz O., Zahn C., Klaua M., Hellthaler G. [Classification of hyperthyreosis using enzyme immunoassays for the detection of membrane and thyroglobulin antibodies]. *Z. Med. Lab. Diagn.* 1990;31(8):417-20.
3. Winsa B., Rastad J., Akerstrom G., Johansson H., Westermarck K., Karlsson F. A.: Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur. J. Endocrinol.* 1995 Apr;132(4):406-12.
4. Vidal E., Antoine E., Nadalon S., Cevallos R., Bournaud E., Vandroux J. C., Bordessoule D., Loustaud V., Weinbreck P., Liozon F. [Antithyrotropin receptor antibodies in a series of Basedow's disease].

se]. *Ann. Med. Interne. (Paris)* 1988;139(5):331-5.

5. Feldt-Rasmussen U.: Antithyroid drug therapy: predictive parameters. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 1999 Apr;93 Suppl 1:53-5.
6. Sugino K., Ito K., Ozaki O., Mimura T., Iwasaki H., Wada N.: Postoperative changes in thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin level in patients with Graves' disease: is subtotal thyroidectomy a suitable therapeutic option for patients of childbearing age with Graves' disease? *World J. Surg.* 1999 Jul;23(7):727-31.