

Романа Мијовић

Катедра за патолошку физиологију,
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду,
Нови Сад, Србија

Значај одређивања тиреоидних антитела у дијагностици ауто-имуних обољења штитасте жлезде

Кључне речи:

аутоимуна обољења
штитасте жлезде,
тиреоидна антитела,
TPOAt, TgAt, TSHR-At

Сажетак

Аутоимуна болест штитасте жлезде је орган-специфична аутоимуна болест, која је последица ћелијског и хуморалног имуног одговора на властито ткиво штитасте жлезде са последичним оштећењем њене функције. Клинички се испољава као Грејвс-Базедовљева болест, имуногена хипертиреоза и Хашимото тиреоидитис, запаљењски процес у ткиву штитасте жлезде. Главни тиреоидни антигени су тиреоглобулин (*Tg*), тиреоидна пероксидаза (*TPO*) и тиреостимулишући рецептор (*TSHR*). Лабораторијска дијагностика ових обољења подразумева одређивање нивоа тиреоидних хормона и *TSH* и, према потреби, одређених тиреоидних антитела. Пошто се она споро развијају, веома је важно дијагностиковати их на време, јер то води лечењу и смањењу последица болести, што је значајно са медицинског и социоекономског аспекта. Још увек се поставља питање који су дијагностички параметри којима можемо тачно и на време поставити дијагнозу аутоимуног обољења штитасте жлезде. Свакако је у дијагностичком процесу незаобилазно мерење нивоа тиреоидних антитела. Приликом одређивања тиреоидних антитела потребно је добро познавати њихове карактеристике, лабораторијску методологију одређивања и клиничку примену добијених резултата. На основу свих спроведених истраживања и многобројних искустава из клиничке праксе, сматра се да постоји велика оправданост широке употребе тиреоидних антитела у диференцијалној дијагностици аутоимуних обољења штитасте жлезде. У првом степену дијагностике требало би одредити ниво антитела на тиреоидну пероксидазу, *TPOAt*, специфична за аутоимуни процес у штитастој жлезди, која су високо позитивна у Хашимото тиреоидитису и Грејвс-Базедовљевој болести. Антитела на *TSHR*, *TSHR-At* одређујемо у диференцијалној дијагностици Грејвс-Базедовљеве болести, те их пратимо у току терапије обољења. Сама тиреоглобулинска антитела, *TgAt*, не могу бити једини дијагностички показатељ аутоимуног процеса у штитастој жлезди.

Увод

Једна од најважнијих улога имуног система јесте успостављање имуне толеранције, тј. спречавање реакције имуног система према властитим структурама ткива и самим тим развој аутоимуних обољења¹. Аутоимуне болести настају услед активације ћелијског или хуморалног имуног одговора на властите структуре ткива, изазивајући његово оштећење^{1,2}. Ова обољења имају још увек у потпуности неразјашњену етиологију, али је познато да она укључује генетску предиспозицију и утицај многобројних спољних фактора околине. Након препознавања аутоантигена од стране *T* лимфоцита, следи активација аутореактивних *T* или *B* ћелија, уз немогућност имуног система да успостави пређашње механизме ауто толеранције^{1,2}.

Аутоимуна болест штитасте жлезде је орган-специфична аутоимуна болест, која настаје услед активације ћелијског и хуморалног имуног одговора на властито ткиво штитасте жлезде са последичним оштећењем њене функције^{1,3}. Клинички се испољава као Грејвс-Базедовљева (*Graves-Basedow*) болест, имуногена хипертиреоза са или без орбитопатије и Хашимото (*Hashimoto*) тиреоидитис, хронични прогресијентни запаљењски процес у ткиву штитасте жлезде. Иако различити клинички и морфолошки, ови ентитети су етиопатогенетски уско повезани^{1,3}. Будући да аутоимуна обољења штитасте жлезде имају високу инциденцију, њихова етиопатогенеза, дијагностика и терапијски приступ и даље су предмет интензивних мултидисциплинарних истраживања у областима имунологије, молекуларне биологије, ендокринологије.

Хашимото тиреоидитис је веома често обољење и сматра се да око 2% популације болује од ове болести, од тога 95% жена, а само 5% мушкараца. Болест се јавља у свим животним добима, али преваленција расте у старијем животном добу. Инциденција појаве овог обољења је 5 новооболелих на 1.000 здравих особа. Етиопатогенеза је свакако генетска предиспозиција уз придружене факторе околине, који током живота потпомажу развој ове болести². Клинички се испољава као атрофични тиреоидитис или хипертрофична форма са струмом. Функција жлезде може бити различита у зависности од фазе болести у којој се дијагностикује, а то је еутиреоидна, хипертиреоидна или, најчешће, хипотиреоидна. Хистолошки се обољење карактерише опсежном инфилтрацијом лимфоцита, који делују цитотоксично и воде деструкцији тиреоцита⁴.

Грејвс-Базедовљева болест је аутоимуно обољење са инциденцијом од 8 новооболелих на 10.000 здравих, с тим да се однос оболелих жена и мушкараца креће између 5:1 и 10:1. Најчешће се јавља између четврте и шесте деценије живота⁵. Етиопатогенеза овог обољења није у

потпуности разјашњена, али се сматра да је у основи утицај фактора околине у генетски предиспонираних особа^{2,3}. Клинички се испољава као хипертиреоза са дифузном струмом, са или без орбитопатије и дермопатијом^{2,5}.

Тиреоидни антигени

Главни тиреоидни антигени су тиреоглобулин (*Tg*), тиреоидна пероксидаза (*TPO*) и *TSH* рецептор (*TSHR*). Наравно, постоје и други као што су натријум-јодни транспортер (*NIS*) и мегалин, али није са сигурношћу утврђен њихов клинички значај⁶.

Тиреоглобулин је протеин који се састоји од два идентична полипептидна ланца, синтетише се у тиреоциту и прекурсор је синтезе тиреоидних хормона³. У одређеној количини *Tg* се налази изван тиреоцита у циркулацији и доступан је имунокомпетентним ћелијама, али постоји периферна толеранција на овај антиген. Здраве еутиреоидне особе имају одређену количину тиреоглобулинских антитела (*TgAb*) која је мерљива; *Tg* је веома хетерогена молекула, која у току синтезе тиреоидних хормона трпи посттранслацијске модификације, као што су јодинација, гликозилација и сулфурација, што утиче на имуногеност молекуле, мењајући је^{6,8}.

Тиреоидна пероксидаза је ензим неопходан у свим фазама синтезе тиреоидних хормона; *TPO* је хемогликопротеин веома сложене структуре који је везан за апикалну површину тиреоцита, већи део је екстраћелијски а мањи је трансмембрански и смештен интраћелијски. Постоје различите тродимензионалне форме *TPO*, а разликују се и према степену гликозилације и везивању хема^{6,7}. Ниски нивои антитела на *TPO* (*TPOAb*) су присутни у циркулацији здраве еутиреоидне особе и мерљиви су високоосетљивим имунометријским методима. Зофел (*Zophel*) и сарадници су 2003. године извели проспективну студију на 1.295 еутиреоидних, одраслих здравих испитаника. Користећи високоосетљиве имунометријске методе, открили су да 98,6% испитаника има ниске, али детектабилне нивое ових антитела. Дошли су до закључка да је нормално низак ниво *TPOAb* присутан у здравих особа, а без присутне аутоимуне болести штитасте жлезде⁹.

Тиреостимулишући рецептор - *TSHR* се налази на мембрани тиреоцита, а *TSH*, везујући се за њега, остварује стимулишуће ефекте на раст и функцију ткива штитасте жлезде; *TSHR* сматрамо главним аутоантигеном у Грејвс-Базедовљевој болести, јер је у основи овог обољења стварање антитела на *TSHR* (*TSHRAb*). Везујући се за рецептор, ова антитела имитирају стимулативно дејство *TSH*¹⁰.

Лабораторијска дијагностика аутоимуних обољења штитасте жлезде свакако игра веома важну улогу у њиховом откривању. Стога, при сумњи на постојање ових

обољења обавезно одређујемо нивое тиреоидних хормона и *TSH* ради процене функцијског стања штитасте жлезде, те према потреби нивое одређених тиреоидних антитела.

Аутоимуна обољења штитасте жлезде се споро развијају, дуго остају непрепозната и самим тим не лечена. Непознат је период од иницијалног догађаја који претходи настанку болести до њеног клиничког испољавања. Веома је важно дијагностиковати их на време, јер то води лечењу и смањењу последица, што је значајно с медицинског и социоекономског аспекта. Још увек се поставља питање који су то дијагностички параметри којима можемо тачно и на време поставити дијагнозу аутоимуног обољења штитасте жлезде. Свакако је у том процесу неопходно мерење нивоа тиреоидних антитела, али је потребно добро познавати њихове карактеристике, лабораторијску методологију и клиничку примену добијених резултата.

Тиреоидна антитела

Иако је услед високе хетерогености молекуле *Tg* било тешко стандардизовати тестове за њихово одређивање, *TgAt* се данас одређују веома сензитивним имунометријским анализама⁸. Први проблем у свакодневном раду приликом одређивања нивоа *TgAt* и интерпретације добијених резултата је њихова ниска специфичност због високе интерференције са нивоом *Tg*. Други проблем је висока преваленција *TgAt* у здравих особа без тиреоидне дисфункције и до 11% у општој популацији, а познато је да је титар *TgAt* у порасту код особа старијих од 60 година¹¹. Због тога *TgAt* не могу бити једини параметар за дијагностику аутоimunних обољења штитасте жлезде у подручјима са довољно јода. Сматра се да није неопходно мерити *TgAt* у овим подручјима, јер особе које имају позитивна *TgAt* а негативна остала тиреоидна антитела, веома ретко испољавају тиреоидну дисфункцију⁸. Јасне су препоруке за клиничку употребу мерења нивоа *TgAt*. Њихово одређивање је индиковано у подручјима са дефицитом јода када болесник има струму, а сумња се на аутоимуно обољење штитасте жлезде⁸. Такође је индиковано код болесника са диферентованим тиреоидним карциномом увек приликом мерења нивоа *Tg* због могуће високе интерференције *Tg* и *TgAt* ради правилне интерпретације резултата. Преваленција *TgAt* у ових болесника је и до 25%. Након тоталне тиреоидектомије, серијска мерења *TgAt* могу бити показатељ постојања остатка тиреоидног ткива, функционих метастаза или рецидива тумора^{8,11}. Према досадашњим истраживањима, повишен ниво *TgAt* има 70-80% болесника са Хашимото тиреоидитисом и 30-40% болесника са Грејвс-Базедовљевом болешћу¹².

До 1985. године могуће је било говорити само о микрозомалним антителима, а тек тада је изолована

TPO као део микрозома, а самим тим су детектована и *TPOAt*. Данас се *TPOAt* одређују високоосетљивим и специфичним стандардизованим имунометријским анализама⁶; *TPOAt* су веома специфичан показатељ одвијања аутоимуног процеса у штитастој жлезди. Познато је да ова антитела нису само маркер аутоимуног процеса, већ су и цитотоксична тако да су одраз деструкције ткива штитасте жлезде. Повишен ниво *TPOAt* налази се у преко 95% болесника са Хашимото тиреоидитисом и у преко 80% болесника са Грејвс-Базедовљевом болешћу⁸. Препоруке за одређивање *TPOAt* се првенствено односе на постављање дијагнозе аутоимуног обољења штитасте жлезде, увек у свакој новооткривеној хипотиреози или хипертиреози. Такође, мерење ових антитела је увек индиковано код болесника са повишеним нивоом *TSH*, до 10 *mIU/L*, без обзира на нормалан ниво тиреоидних хормона. На овај начин можемо поставити сумњу на постојање Хашимото тиреоидитиса још у фази супклиничке хипотиреозе. У том случају је оправдано праћење кретања нивоа *TPOAt* и *TSH* сваких 6 месеци¹¹. Код болесника са струмом, независно од биохемијских показатеља тиреоидне функције, индиковано је мерење *TPOAt*. Многа истраживања су показала да су управо ова антитела она која прва порасту приликом развоја аутоимуног обољења жлезде, те као тако осетљив показатељ има смисла одређивати их у првом степену дијагностике. Преваленција у здравих еутиреоидних особа креће се од 0% до 3%, док у старијих преко 60 година може износити и до 12%. Оно што је још увек неразјашњено јесте значај повишеног нивоа антитела у особа са нормалним T_3 , T_4 и *TSH*, те постоји дилема да ли је овај налаз предиктиван за настанак аутоимуног обољења штитасте жлезде. Викам (*Wickham*) кохорт студија је указала на значајно повишен ризик развоја хипотиреозе код жена са повишеним нивоом *TPOAt*¹¹. У сваком случају, једном нађен повишен ниво *TPOAt* у особа без тиреоидне дисфункције свакако треба, уз евалуацију функцијског статуса штитасте жлезде пратити у интервалима од око 6 месеци, а посебно ако особе имају позитивну породичну анамнезу за аутоимуно обољење или већ болују од неке друге аутоимуне болести. Једном измерена *TPOAt* у болесника са Хашимото тиреоидитисом нема потребе серијски мерити и пратити у каснијем току обољења¹¹. Студије које су пратиле вредности *TPOAt* у току лечења Грејвс-Базедовљеве болести, указале су на то да без обзира на снижење њиховог нивоа у току тиреосупресивне терапије, она нису показатељ функцијског стања штитасте жлезде, већ само маркер аутоимуног процеса у жлезди^{13,14}, те не могу бити предиктивна за ток и исход обољења¹³. Пошто се сматрају фактором ризика за развој тиреоидне дисфункције у трудноћи и развој постпарталног тиреоидитиса, као и за настанак опстетричких компликација и неуспех *in*

vitro фертилизације, индиковано је одређивање *TPOAt* у трудноћи¹¹. Процењује се да се у око 5% до 9% трудница развија постпартални тиреоидитис, који је повезан с повишеним нивоом *TPOAt* у раној трудноћи¹⁵. Постпартални тиреоидитис се развија у чак 50% жена с повишеним нивоом *TPOAt*¹⁵. Након овог обољења остаје велика могућност каснијег развоја неког од аутоимунних обољења штитасте жлезде. Неке земље су због тога усвојиле одређивање *TPOAt* у првом и трећем триместру трудноће, а обавезним се сматра његово мерење пре започињања *in vitro* фертилизације¹¹. Ова антитела су фактор ризика за настанак хипотиреоидизма у терапији литијум карбонатом и амиодароном, тако да је њихово одређивање индиковано у току терапије овим лековима¹¹.

Постоје три врсте *TSHRAnt* која делују на *TSHR* - симулишућа, која имитирају дејство *TSH* на тиреоцит, затим блокирајућа, која се везују за рецептор и ометају везивање и дејство *TSH*, и неутрална, која се везују уз мале фрагменте рецептора и не ометају физиолошко дејство *TSH*¹¹. Задатак лабораторијске дијагностике је био стварање есеја који би разлучио све три компоненте *TSHRAnt* понаособ, али, нажалост, ови тестови још увек нису у рутинској употреби. Данас се *TSHRAnt* могу одредити на два начина: *компетитивним тестовима*, који су осетљиви и специфични тестови, али не дају могућност да разлучимо да ли су антитела стимулативна или инхибишућа, што им је наравно недостатак; друга врста су *биолошки есеји*, који одређују *TSHRAnt* у култури ћелија са могућношћу да се одреди биолошка активност антитела^{6,8}. Постоје јасне препоруке одређивања

TSHRAnt, будући да је *TSHR* главни аутоантиген у Грејвс-Базедовљевој болести, те је самим тим налаз *TSHRAnt* најспецифичнији дијагностички показатељ овог обољења. Повишен ниво *TSHRAnt*¹¹ има 98% болесника са Грејвс-Базедовљевом болешћу. Новија истраживања указују да се ниво *TSHRAnt* у току тиреосупресивне терапије снижава, што може бити индикативно за ремисију болести, те се препоручује њихово праћење у току тиреосупресивне терапије^{16,17,18}. У неких пацијената са Хашимото тиреоидитисом детектује се, такође, повишен ниво *TSHRAnt*, од 0% до 20% зависно од изведене студије, али су истраживања помоћу биотестова показала да су то неутрална и блокирајућа антитела¹¹.

На основу спроведених истраживања и многобројних искустава из клиничке праксе, сматра се да постоји велика оправданост широке употребе тиреоидних антитела у диференцијалној дијагностици аутоимунних обољења штитасте жлезде. У првом степену дијагностике требало би одредити *TPOAt*, која су специфични показатељ аутоимунног процеса у жлезди, високо позитивна у Хашимото тиреоидитису и Грејвс-Базедовљевом обољењу, а доступна су рутинском раду великог броја лабораторија. *TSHRAnt*, иако технички захтевнија и мање доступна, одређују се и прате у току Грејвс-Базедовљеве болести. Сама *TgAt* не могу бити једини дијагностички показатељ аутоимунног процеса у штитастој жлезди, али је њихово мерење неопходно у болесника са диферентованим тиреоидним карциномом и то увек заједно са мерењем нивоа тиреоглобулина (*Tg*).

Romana Mijović

Department of Pathophysiology,
Medical faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Importance of thyroid autoantibodies estimation in autoimmune thyroid disease diagnostics

Key words:

autoimmune thyroid disease,
thyroid autoantibodies,
TPOAb, TgAb, TRAb

Abstract

Autoimmune thyroid disease is an organ specific autoimmune disease. It is a consequence of cell-mediated and humoral immune response toward the own thyroid tissue which leads to alteration of thyroid function. Clinical forms of autoimmune thyroid disease are Graves disease and Hashimoto thyroiditis. Main thyroid antigens are thyroglobulin (Tg), thyroid peroxidase (TPO), and thyrotropin receptor. Laboratory diagnostics of autoimmune thyroid disease consider estimation of thyroid hormones and TSH levels and autoantibodies to thyroid antigens. From medical and socioeconomic aspects, it is very important to estimate the diagnosis of these diseases on time. It is still a question, which are the appropriate diagnostic parameters for their estimation. Estimation of thyroid autoantibodies is inevitable during this diagnostic process. We must know the characteristics of thyroid autoantibodies itself, laboratory methodology and clinical application of obtained results. First step should be estimation of autoantibodies to thyroid peroxidase (TPOAb), highly specific for autoimmune process in thyroid gland and highly positive in Hashimoto thyroiditis and Graves disease. Autoantibodies to thyrotropin receptors (TRAb) are highly specific diagnostic marker for Graves disease and should be followed up during the course of disease. TgAb itself, can't be unique diagnostic parameter in autoimmune thyroid disease diagnosis.

Литература

References

1. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. *Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases*. Endocrine Reviews 2007;28(5):492-520.
2. Ђурица С, Трбојевић Б, Милошевић ДП, Марковић Н. *Аутоимунска болест тиреоиде - клинички облици испољавања*. Срп Арх Целок Лек 2005;133 (1):16-24.
3. Swain M, Swain T, Kumar Mohanty B. *Autoimmune thyroid disorders - an update*. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2005;20(1):9-17.
4. Милошевић ДП, Ђурица С, Давидовић М, Стевић Р, Рајић М, Марковић Н. *Супклинички и манифестни хипотиреоидизам као последица аутоимунске болести штитасте жлезде*. Срп Арх Целок Лек 2005;133 (1):34-39.
5. Brent GA. *Graves' disease*. N Engl J Med 2008;358:2594-605.
6. Sinclair D. *Analytical aspects of thyroid antibodies estimation*. Autoimmunity 2008;41(1):46-54.
7. McDonald DO, Pearce SHS. *Thyroid peroxidase forms thionamide - sensitive homodimers: relevance for immunomodulation of thyroid autoimmunity*. J Mol Med 2009;87:971-80.
8. Трбојевић Б, Ђурица С. *Дијагноза аутоимунске тиреоидне болести*. Срп Арх Целок Лек 2005;133 (1):25-33.
9. Zophel K, Saller B, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Wilde J, Mann K, Franke WG. *Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects :implications for the definition of TPOAb reference intervals*. Clin Lab 2003;49(11-12):591-600.
10. Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. *Thyrotropin receptor - associated diseases: from adenomata to Graves disease*. J Clin Invest 2005;115:1972-83.
11. Sinclair D. *Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies*. Ann Clin Biochem 2006;43:173-83.
12. Pinchera A, Marino M, Fiore E. *The significance of thyroid antibody measurement in clinical practice*. Thyroid International 2003;3:3-10.
13. Guilhem I, Massart C, Poirier JY, Maugendre D. *Differential evolution of thyroid peroxidase and thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease: Thyroid peroxidase antibody activity reverts to pretreatment level after carbimazole withdrawal*. Thyroid 2006;16:1041-44.
14. Мијовић Р, Ђурић Н, Аврамовић Р. *Кретање TPOAt и TgAt током лечења Грејвсове болести радиојодном и медикаментном терапијом*. Journal of Medical Biochemistry 2008;27(2):288.
15. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. *Best practice no 184 - Screening for thyroid disease in pregnancy*. Journal of Clinical Pathology 2005;58:449-52.
16. Capelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, Pirola I, De Martino E, Rosei EA. *Prognostic Value of Thyrothropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 Months Prospective Study*. Endocrine Journal 2007;54(5):713-20.
17. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Nordling MA, Lundell G, Torring O. *TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study*. European Journal of Endocrinology 2008;158:69-75.
18. Алексић АЗ, Алексић ЖП, Митов ВМ, Јовић МЈ. *Поузданост одређивања нивоа антитела за TSH рецепторе за дијагнозу и прогнозу аутоимунског хипертиреоидизма*. Војносанит Прегл 2009;66(10):779-84.

Примљен • Received: 16. 02. 2011.
Прихваћен • Accepted: 16. 03. 2011.