

OCENA PRVIH REZULTATOV DOLOČANJA INHIBICIJE VEZAVE 125-J TSH NA MEMBRANSKE RECEPTORJE

OUR INITIAL EXPERIENCES WITH TB II INDEX (THYROTROPIN BINDING
INHIBITORY IMMUNOGLOBULIN) MEASURING

Budihna N., Pavlin K.

Abstract — We studied the presence of positive TBII index (thyrotropin binding inhibitor IgG) in 48 healthy individuals, 121 patients with Graves' disease, 38 patients with hyperthyrosis with diffuse goiter without positive tg and microsomal autoantibodies, 13 hyperthyreotic patients with thyroid autonomy and 47 patients with various thyroid disorders. TBII index was positive in 72 % of untreated patients with Graves' disease, 67 % of untreated patients with diffuse goiter without positive tg and microsomal autoantibodies and in none of those with toxic adenoma. For the diagnosis of immunogenicity of hyperthyreosis the calculated specificity of TBII was 96 %, sensitivity 72 % and predictive value 87 %.

UDC: 616.44-002-073:539.163:612.444

Key words: thyroid diseases, thyrotropin, radioligand assay

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 319—322, 1985

Uvod — Izkazano je, da so imunoglobulini, ki stimulirajo funkcijo ščitnice (TSI) dokazljivi pri večini bolnikov z nezdravljeno imunogeno hipertirozo (Fenzi et al 1978; Bech 1983; Chong Shing Teng et al 1980; Atkinson, Kendall-Taylor 1981). TSI dokazuje bodisi direktno z merjenjem enega od produktov tirocita ali indirektno z ugotavljanjem odstotka inhibicije vezave TSH po dodatku testnega seruma (TBII). Slednja metoda poleg TSI določa tudi blokirajoča protitelesa. Dolgotrajno zdravljenje z metimazolom zniža koncentracijo TSI v serumu bolnikov (Bliddal et al 1983), kar naj bi imelo pomen za napoved remisije hipertiroze (Pinchera et al 1982). Rezultati avtorjev se glede na uporabljeno metodo razlikujejo. Nekateri celo ugotavljajo, da med stopnjo hipertiroze in koncentracijo TSI oziroma TBII ni zadostne korelacije (Schleusner, Kotula 1983; Bech 1983). Želeli smo na lastnem materialu ugotoviti diagnostični pomen določanja TBII ob uporabi komercialno dostopnega kompleta reagentov.

Material in metode — a) Preiskovanci. Pregledali smo 48 zdravih in 219

bolnikov, ki se pri nas zdravijo ali pa so bili prvič pri nas zaradi bolezni ščitnice. Diagnozo smo pri bolnikih postavili na osnovi kliničnega pregleda, scintigrafije ščitnice, določitve ščitničnih hormonov, TBG in v nekaterih primerih tudi TSH. Skoraj pri vseh bolnikih smo določili tudi mikrosomska (mikr.) in tiroglobulinska (tg) avtoprotitelesa. Pri zdravih preiskovancih smo izključili bolezen ščitnice na osnovi kliničnega pregleda in določitve hormonov T₃, T₄, pT₄ (prosti tiroksin), TBG in TSH. Vsem preiskovancem smo določili TBII indeks. Na osnovi rezultatov vseh preiskav, razen TBII indeksa, smo bolnike razvrstili v 7 skupin:

1. 48 zdravih
2. 14 bolnikov z navadno difuzno golšo
3. 30 bolnikov z evtirozo ali hipotirozo ob limfocitnem tiroiditisu
4. 13 hipertirozikov z avtonomno golšo
5. 3 bolnike z endokrino oftalmopatijo brez hipertiroze
6. 38 bolnikov s hipertirozo ob difuzni golši brez pozitivnih tg ali mikr. avtoprotiteles
7. 121 bolnikov s hipertirozo z difuzno golšo. Od tega 38 bolnikov z oftalmopatijo

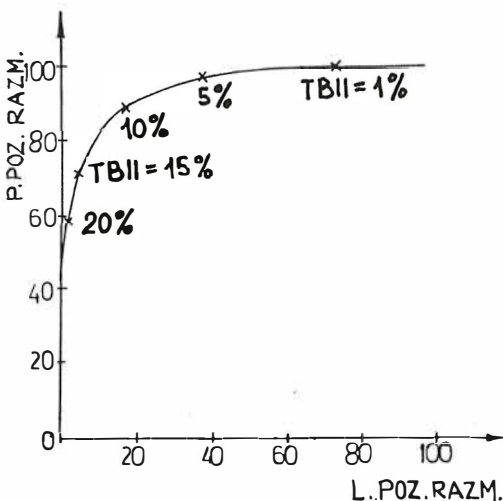
v aktivni fazi bolezni ali v remisiji med oziroma pred terapijo, ki so imeli pozitivna mikr. ali tg protitelesa.

Razen posameznih primerov hipertirotikov, ki so bili zdravljeni s perkloratom, so vsi, ki so bili zdravljeni s tirostatiki jemali metimazol (Favistan). Nekaj bolnikov je dobilo terapevtsko dozo 131-J, nekateri so bili operirani po metodi subtotalne, ena bolnica pa totalne strumektomije.

b) Merjenje indeksa TBII — Metoda TBII je bila podrobno opisana (Schewrig, Smith 1982). Načelo metode določanja TBII je kompeticija med 125-J govejim TSH in IgG seruma preiskovanca za vezavo na receptorje membran svinjskih tirocitov. Reagente smo nabavili kot komplet pri tvrdki Hennig (naziv kompleta je TRAK Hennig).

Rezultate izražamo v odstotkih oziroma v obliki indeksa inhibicije vezave TSH na membranske receptorje po odštetju nespecifične inhibicije kontrolnega, normalnega seruma. Normalna vrednost TBII indeksa je od 0 % do 15 %. Določili smo jo na osnovi ROC krivulje (slika 1). Pozitivni so tisti, ki imajo vrednost večjo od 15 %. Koeficient variacije v seriji je $\pm 0,4$ %, med serijama pa $\pm 5,6$ %.

c) Koncentracijo T4, T3, pT4, TBG in TSH v serumu smo določili po standard-



Slika 1 — Razmerje pravilno pozitivnega razmerja proti lažno pozitivnemu razmerju (ROC)
Fig. 1 — Receiver operating curve

nih radioimunskih metodah. Tg in mikr. avtoprotitelesa smo določili z metodo hemaglutinacije. Rezultate smo ocenjevali z oziroma na norme lastnega laboratorija. Scintigram ščitnice smo vršili na kameri gama ali vrstičnem scintigrafu po aplikaciji ^{99m}Tc ali ^{131}J .

d) Statistična obdelava podatkov — Računali smo poprečne vrednosti in standardno deviacijo TBII indeksa pri posameznih skupinah. Kjer je bilo število preiskovancev dovolj veliko, smo računali signifikantnost razlik po Studentovem testu. Računali smo odstotek pozitivnih TBII indeksov v posameznih skupinah. Računali smo ROC krivuljo oziroma razmerje pravilno pozitivnega razmerja proti lažno pozitivnemu razmerju. Izračunali smo specifičnost, senzitivnost in napovedno vrednost pozitivnega TBII indeksa za diagnozo imunogene hipertiroze.

Rezultati — Skupina 1 (zdravi). Poprečna vrednost TBII indeksa je: $\bar{x} = 7,06$ % $\pm 4,19$ %. Razpon vrednosti je od 0 % do 17 %. 4 % zdravih preiskovancev je imelo pozitiven indeks.

Skupina 2 (bolniki z navadno golšo). Skupina se ni statistično pomembno razlikovala od skupine normalnih. Razpon TBII je bil od 0 % do 12 %. 100 % bolnikov je bilo negativnih.

Skupina 3 (bolniki z limfocitnim tiroiditisom). Skupina se je statistično signifikantno razlikovala od skupine z imunogeno hipertirozo ($P < 0,005$). Razpon vrednosti je bil od 0 % do 76 %, pozitivnih je bilo 3 % bolnikov.

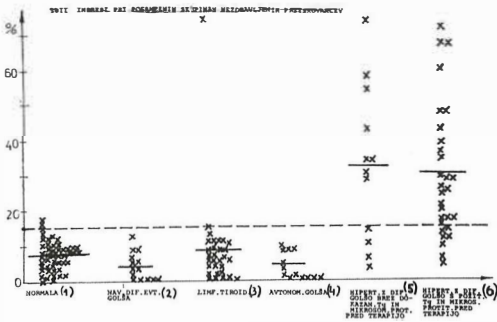
Skupina 4 (bolniki s hipertirozo z avtonomno golšo). Skupina se je statistično signifikantno razlikovala od skupine hipertiroz z difuzno golšo s pozitivnimi in negativnimi tg in mikr. avtoprotitelesi ($P < 0,005$). Razpon indeksa je znašal od 0 % do 9 %, 100 % bolnikov je bilo negativnih.

Skupina 5 (endokrina oftalmopatija brez hipertiroze). En bolnik je imel pozitiven (24 %), 2 bolnika sta imela negativen (8 % oziroma 4 %) TBII indeks.

Skupina 6 (hipertiroza z difuzno golšo brez pozitivnih tg ali mikr. avtoprotite-

lesi). 67 % bolnikov je imelo pozitiven TBII indeks (razpon od 6 % do 74 %).

Skupina 7 (hipertiroza z difuzno golšo in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi z ali brez endokrine oftalmopatije). Pozitivnih je bilo 72 % bolnikov, razpon vrednosti indeksa TBII je bil 6 % do 72 %. 2—3 mesece po začetku zdravljenja s tirostatikom je bilo pozitivnih 37,5 % preiskovancev, razpon vrednosti TBII indeksa je bil od 0 % do 79 %, statistično se skupina ni razlikovala od skupine pred zdravljenjem. Hipertirotski te skupine so se statistično signifikantno razlikovali od skupine normalnih ($P < 0,005$), ni pa se skupina razlikovala od skupine 6 (slika 2). Skupine hipertirotskih z difuzno golšo in pozitivnimi avtoprotitelesi med zdravljenjem po 2 mesecih do 10 let med seboj in od skupine pred zdravljenjem, se niso statistično signifikantno razlikovale.



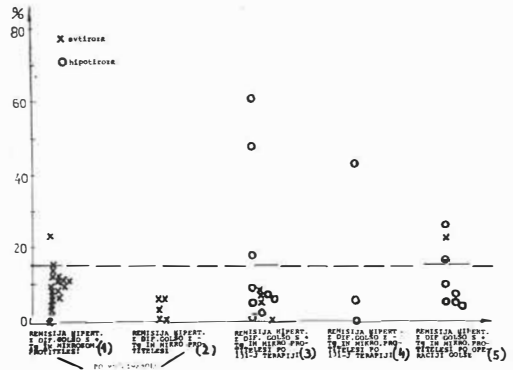
Slika 2 — TBII indeksi pri posameznih skupinah nezdravljenih preiskovancev

Fig. 2 — TBII indexes in normals (1), patients with diffuse goiter (2), patients with lymphocytic thyroiditis (3), toxic nodular goiter (4), hyperthyroidism with diffuse goiter without positive Tg and microsomal autoantibodies before therapy (5), hyperthyroidism with diffuse goiter and positive Tg and microsomal autoantibodies before therapy (6)

Skupina 7 — 19 bolnikov z remisijo hipertiroze po tirostatskem zdravljenju (slika 3) je imelo razpon TBII indeksa od 0 % do 23 %, 5,2 % preiskovancev je bilo pozitivnih. Remisija je trajala najmanj 5 mesecev in največ več od 2 let. Vrednosti TBII indeksa se glede na trajanje remisije med seboj niso razlikovale. Skupina se je signifikantno razlikovala od skupine z nezdravljeno hipertirozo z difuzno golšo in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi.

Skupina 7 — 13 bolnikov z remisijo hipertiroze po ¹³¹J zdravljenju. Razpon vrednosti TBII indeksa je bil od 0 % do 61 %, 23 % preiskovancev je bilo pozitivnih, 69 % preiskovancev je bilo hipotirotskih (slika 3). Skupina se je signifikantno razlikovala od skupine z nezdravljeno hipertirozo in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi ($0,01 < P < 0,025$).

Skupina 7 — 8 bolnikov z remisijo hipertiroze z difuzno golšo in pozitivnimi tg ali mikr. avtoprotitelesi po operaciji golše. 37 % bolnikov je bilo pozitivnih, razpon vrednosti je znašal od 4 % do 31 %. Po operaciji je minilo najmanj 2 meseca, največ več kot 2 leti. 85 % preiskovancev je bilo hipotirotskih (slika 3). Skupina se je statistično signifikantno razlikovala od skupine nezdravljene hipertiroze s pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi ($0,01 < P < 0,025$). S tem, da smo upoštevali vse hipertirotske bolnike z difuzno golšo in pozitivnimi tg ali mikr. avtoprotitelesi z endokrino oftalmopatijo z ali brez nje, pred zdravljenjem kot bolne, skupino zdravih, skupino z navadno evtirotsko golšo, limfocitnim tiroiditisom, hipertirozo z avtonomno golšo kot TBII »zdrav«, smo izračunali specifičnost 96 %, senzitivnost 72 % in napovedno vrednost 87 % za diagnozo imunogene hipertiroze.



Slika 3 — Vrednosti TBII indeksa med remisijo hipertiroze

Fig. 3 — TBII indexes during remission of hyperthyroidism with diffuse goiter and positive Tg and microsomal autoantibodies (1) and negative autoantibodies after methimazole therapy (2), after ¹³¹J therapy with positive (3) and negative (4) Tg and microsomal autoantibodies, after operation with positive Tg microsomal autoantibodies (5)

Diskusija in zaključek — Naši rezultati se približno ujemajo s podatki v literaturi glede odstotka pozitivnih TBII indeksov pri imunogeni hipertirozi pred terapijo (Schiferdecker et al 1983, Bliddal et al 1983). Tudi naši bolniki z remisijo imunogene hipertiroze po operaciji ali radiojodni terapiji imajo podoben odstotek pozitivnih kot jih navaja literatura (Schiferdecker et al 1983), razlikuje pa se odstotek TBII pozitivnih bolnikov v remisiji po tirostatskem zdravljenju tako, da je pri naših bolnikih bistveno nižji. Ker je naša študija le delno prospektivna, smo isto populacijo bolnikov spremljali le 3 mesece po začetku zdravljenja. Opazili smo zmeren, a statistično nesignifikanten padec poprečne vrednosti TBII indeksa, vendar izrazit padec odstotka pozitivnih. Zanimivo je, da skupina bolnikov, ki so že več let zdravljeni s tirostatiki, ne kaže upadanja poprečne vrednosti in števila odstotka pozitivnih TBII indeksov. Tudi ta podatek, ki je v skladu s podatki v literaturi, navaja, da so bolniki z recidivom hipertiroze v 91 % pozitivni (Chopra, Solomon 1983). Visok odstotek visoko pozitivnih bolnikov v naši skupini kaže, da pri njih ni pričakovati spontane remisije med zdravljenjem s tirostatiki. Skupine bolnikov v remisiji po radiojodni terapiji oziroma operaciji, imajo signifikantno višje vrednosti TBII indeksa kot skupina v remisiji zaradi tirostatske terapije.

TBII indeks se je pri naših skupinah bolnikov izkazal kot visoko specifičen in zadovoljivo občutljiv za diagnozo imunogene hipertiroze. Skupina naših hipertirotikov z difuzno golšo brez oftalmopatije ali dokazanih tg in mikr. avtoprotitelesi ima zelo visok odstotek značilno pozitivnih TBII indeksov, kar kaže, da je spričo visoke specifičnosti te preiskave, verjetno tudi ta skupina v večini primerov imunogeno hipertirotična. Ugotovili smo, da je za diagnozo imunogenosti hipertiroze določanje TBII indeksa zanesljivejše od določanja ščitničnih tg in mikr. avtoprotiteles in kliničnega pregleda.

Povzetek

Analizirali smo glede na prisotnost inhibicije vezave TSH na membranske receptorje svinjskih tirocitov (TBII), s kompletom reagentov firme Hennig (TRAK ASSAY), serume 48 zdravih preiskovancev, 14 bolnikov z difuzno evtirotično

golšo, 30 bolnikov z limfocitnim tiroiditisom, 13 s hipertirozo ob avtonomni golši, 3 z endokrino oftalmopatijo, 38 s hipertirozo z difuzno golšo brez tg in mikr. avtoprotiteles in 121 bolnikov s hipertirozo z ali brez endokrine oftalmopatije in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi. 72 % slednjih z nezdravljeno hipertirozo je imelo pozitiven TBII indeks. 67 % bolnikov z nezdravljeno hipertirozo ob difuzni golši brez pozitivnih tg in mikr. avtoprotitelesi je imelo pozitiven TBII indeks. Vsi bolniki s hipertirozo ob avtonomni golši so imeli negativen TBII indeks. Izračunali smo 96 % specifičnost, 72 % senzitivnost in 87 % napovedno vrednost TBII indeksa za diagnozo imunogenosti hipertiroze.

Literatura

1. Atkinson S., Kendall-Taylor P.: The stimulation of thyroid hormone secretion in vitro by thyroidstimulating antibodies. *J. Clin. endocrinol. metab.* 53: 1263—1266, 1981.
2. Bech K.: Immunological aspects of Graves' disease and importance of thyroid stimulating immunoglobulins. *Acta endocrinol.* 103 suppl. 254; 7—38, 1983.
3. Bliddal H., Bech K., Siersbaek-Nielsen K., Früs T.: The prognostic value of parallel measurements of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins (TBII) and thyroid adenylate cyclase stimulating antibodies (TSAb) in Graves' disease after longterm antithyroid treatment. *J. endocrinol. Invest.* 6: 259—262, 1983.
4. Chong Shing Teng, Yeung R. T. T., Khoo R. K. K., Alagaratnam T. T.: A prospective study of the Changes in Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive Iodine. *J. Clin. endocrinol. and Metab.* 50: 1005—1009, 1980.
5. Chopra I. J., Solomon M. D.: Pathogenesis of hyperthyroidism. *Ann. Rev. Med.* 34: 267—281, 1983.
6. Fenzi G., Macchia E., Bartalena L., Mazzanti F., Baschieri L., De Groot L. V.: Radioreceptor assay of TSH: its use to detect thyroid-stimulating immunoglobulins. *J. Endocrinol. Invest.* 1: 17—23, 1978.
7. Pinchera A., Fenzi G. F., Machia E., Bartalena L., Mariotti S., Monzani F.: Thyroid-stimulating immunoglobulins. *Hormone Res.* 16: 317—328, 1982.
8. Schewrig G., B. Rees Smith: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. *Clinical endocrinol.* 17: 409—417, 1982.
9. Schiferdecker E.: First experiences with a new TSH receptor antibody test kit. V. Advance abstract of papers XIV. *Acta endocrinologica congress Stockholm Sweden.* 1983; 108.
10. Schleusener H., Kotulla P.: Die Bestimmung schilddrüsenstimulierender Antikörper. *Deutsche Med. Wschr.* 108: 967—970, 1983.

Naslov avtorice: Budična Nataša, zdravnica, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetna klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.