

UTVRĐIVANJE POUZDANOSTI POZITIVNOG I NEGATIVNOG NALAZA TRAB U KRVI ZA DIJAGNOZU AUTOIMUNSKOG HIPERTIROIDIZMA

Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Vladimir Mitov¹, Miljan Jović²,
Služba za nuklearnu medicinu, Internistička služba¹,
Služba hitne medicinske pomoći²,
Zdravstveni centar Zaječar

VALUE OF POSITIVE AND NEGATIVE TRAB FINDINGS IN DIAGNOSING OF AUTOIMMUNE HYPERTHYROIDISM

Aleksandar Aleksic, Zeljka Aleksic, Vladimir Mitov¹, Miljan Jovic²,
Nuclear medicine service, Internal medicine service¹,
Emergency department²,
Health center Zajecar

SAŽETAK

Uvod: Graves-Basedow-ljeva bolest (GB) definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Incidenca ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1%, a četiri do pet puta je češća kod žena, što važi i za većinu autoimunih bolesti. Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imune aberacije i verovatno minimalne promene u ciljnom organu međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje.

Antitela na TSH receptore štitaše žlezde (TSH-R-AT) imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimune hipertireoze (Graves-Basedow-ljeve bolesti). Ova autoantitela svojim stimulatornim efektom (tireostimulantna antitela) nakon vezivanja za TSH receptor, mogu da izazovu pojačanu sintezu i sekreciju tiroidnih hormona. Tireostimulantna antitela produkuju B limfociti dominantno locirani u štitaše žlezdi. Određivanje nivoa ovih antitela moglo bi da bude diferencijalno dijagnostički značajno u hipertiroidnom sindromu (autoimuna hipertireoza, destruktivni tiroiditis, jatrogena hipertiroksinemija, autonomne forme hipertireoze), jer bi njihov nalaz u krvi mogao da potvrdi autoimunu etiologiju hipertireoze.

Pacijenti i metode: U studiji je ispitano prospektivno i delom retrospektivno, 149 pacijenata, 109 ženskog pola (Ž) i 40 muškog (M), uzrasta od 5 do 78 godina, u periodu od 1982 - 2007. Bilo je 96 pacijenata sa GB, a kontrolnu grupu (KG) činilo je 53 pacijenta - 21 sa hipertiroidizmom druge etiologije i 32 pacijenta na terapiji amiodaronom, sa i bez kliničke disfunkcije tiroidne žlezde. Svi pacijenti su sa područja Timočkog regiona koje je područje sa dovoljnim unosom joda. TRAb je meren radioreceptorskom metodom (TRAK assay i DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 9U/L i 1 IU/L redom.

Nivo TRAb/hTRAb u statističkoj analizi izražavan je rangom (od R0 - R3). Pozitivnim TRAb smatrali smo rang-nivoa R2 i R3 (TRAb > 15 IU/L). Pozitivnim hTRAb smatrali smo rang nivoa R1, R2 i R3 (hTRAb > 2 IU/L).

ABSTRAKT

Introduction: Graves disease is defined as hyperthyroidism with diffuse goiter caused by immunogenic disturbances. Incidence of the disease in general population could be up to 1%, and four to fivefold more frequent in female, as it is fact for most autoimmune diseases. Etiology is multifactor. Environmental influences, immune aberrations and probably minimal changes in target organ, interact in the frame of genetically predisposition. It could be that some infective agencies (e.g. Viruses) may play role to some extent, as well as ingested iodine, stress and smoking.

TSH receptor antibodies have crucial pathogenesis importance in development and maintenance of autoimmune hyperthyroidism (Graves disease). These autoantibodies by their thyrostimulating activity (thyrostimulating autoantibodies), after binding to TSH receptor, can cause increased thyroid hormone production and release. Thyrostimulating autoantibodies are made by B lymphocytes located dominantly in thyroid gland. Measurement of its level could be of differential diagnostic value in thyrotoxic syndrome (autoimmune hyperthyroidism, destructive thyroiditis, iatrogenic hyperthyroxinaemia, autonomic forms of hyperthyroidism), for only autoimmune hyperthyroidism is followed with their increased levels.

Aim: To identify sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of TRAb level in the serum for diagnosis of Graves disease.

Patients and methods: We studied prospectively and partly retrospectively, 149 patients, 109 female and 40 male patients, 5 to 78 years old in the period from 1982 to 2004. There were 96 patients with Graves disease. Control group consisted of 53 patients - 21 with thyrotoxicosis of other etiology and 32 patients on amiodarone therapy, with or without thyroid dysfunction. All patients are from Timok region with sufficient iodine supply. TRAb is measured with radioreceptor assay (TRAK assay and DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) with normal values up to 9 U/L and 1 IU/L respectively. Level of TRAb/hTRAb in statistical analysis is expressed as rank (from R0 to R3). We consider R2 and R3 positive for TRAb (TRAb over 15 U/L), and R1, R2 and R3 positive for hTRAb (hTRAb over 2

Uobičajenim formulama izračunata je senzitivnost, specifičnost, prediktivna vrednost pozitivnog testa i prediktivna vrednost negativnog testa za TRAb/hTRAb.

Rezultati: Dobijena senzitivnost (Sn) TRAb testa je 80%, specifičnost (Sp) 100%, prediktivna vrednost pozitivnog testa (PP) 100% i prediktivna vrednost negativnog testa (NP) 83%.

Dobijena senzitivnost (Sn) hTRAb testa je 94%, specifičnost (Sp) 100%, prediktivna vrednost pozitivnog testa (PP) 100% i prediktivna vrednost negativnog testa (NP) 94%.

Zaključak: Detekcija i merenje TSH-R AT u serumu je vrlo senzitivna metoda za otkrivanje obolelih od Graves-Basedow-ljeve bolesti i jedini visoko specifični in vitro metod za diferencijalnu dijagnozu raznih vrsta hipertiroidizama. Klinički značaj razlikovanja raznih vrsta hipertiroidizama korišćenjem ovog in vitro esejaja ogleda se u izboru adekvatne terapije za ove entitete.

Cljučne reči: TRAb, tireotoksikoza, Graves-ova bolest.

UVOD

Graves-ova bolest (GB) definiše se kao hipertiroidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja.

Spada u stanja sa verovatno najvećim brojem naziva i eponima: egzoftalmusna struma, toksična difuzna struma, Bazedovljeva bolest, Parijeva bolest, primarni hipertiroidizam, autoimunski hipertiroidizam...(1).

Ocenjuje se da je incidenca Graves-ove bolesti oko 23/100 000 opšte populacije, iako postoje ocene učestalosti i do 1% stanovništva. U područjima sa normalnim snabdevanjem jodom Graves-ova bolest je najčešći vid hipertiroidizma. Prevalenca utvrđenog hipertiroidizma je oko 4-5 puta veća kod žena nego kod muškaraca, tipično kod žene uzrasta od 30-60 godina života (2).

Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imunski poremećaji i verovatno minimalne promene u ciljnom organu, međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje.

Antitela na TSH receptore štitaste žlezde (TSH-R-AT) imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunske hipertireoze (Graves-Basedow-ljeve bolesti).

TSH-R antitela imitiraju najveći broj dejstava TSH. Akumulacija joda, sinteza i oslobađanje jodotironina i sinteza DNA i rast ćelija (3,4). Predpostavlja se da vezivanje ovih poliklonalnih autoantitela za epitope receptora dovodi do različitih efekata - hipertiroidizma, strume, hipotiroidizma, inhibicije tiroidnog rasta, oftalmopatije i drugih ekstratiroidnih manifestacija (5,6,7).

IU/L). Other diagnostic modalities we used were thyroid ultrasound, radioiodine uptake test, technetium pertechnetate uptake test and thyroid scintigraphy using technetium pertechnetate.

Results: We found sensitivity of 94%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and negative predictive value of 94% for hTRAb assay. Corresponding results for TRAb assay were: sensitivity 80%, specificity 100%, positive predictive value 100% and negative predictive value of 83%.

Conclusion: Detection and measurement of TSH receptor antibodies in serum is very sensitive method for diagnosing Graves disease and only very highly specific in vitro method for differential diagnosis of various forms of thyrotoxicosis. Clinical value of differentiating various forms of thyrotoxicosis lays in adequate therapeutic choice for different entity.

Key words: TRAb, thyrotoxicosis, Graves disease

Incidenca TSH-R antitela u serumu pacijenata sa Graves-ovom boleću u momentu dijagnoze prema raznim izveštajima je 70-100% (8).

Od 2000. godine na raspolaganju nam je druga generacija humanih TRAb (h-TRAb) esejaja. Sa preporučenom graničnom (engl. cut-off) vrednošću h-TRAb esejaja od 2 IU/L specifičnost je 100%. Mnogi izveštaji potvrđuju bolju senzitivnost uz očuvanu specifičnost, druge generacije TRAb esejaja u odnosu na prvu generaciju testova i predlažu njihovu upotrebu u kliničkoj praksi kako bi se minimizirala incidenca TRAb-negativne Graves-ove bolesti (9-20).

PACIJENTI I METODE

U studiji je ispitano prospektivno i delom retrospektivno, 149 pacijenata, 109 ženskog pola (Ž) i 40 muškog (M), uzrasta od 5 do 78 godina, u periodu od 1982 - 2004. Bilo je 96 pacijenata sa GB, a kontrolnu grupu (KG) činilo je 53 pacijenta - 21 sa tireotoksikom drugie etiologije i 32 pacijenta na terapiji amiodaronom, sa i bez kliničke disfunkcije tiroidne žlezde (TŽ). Svi pacijenti su sa područja Timočkog regiona koje je područje sa dovoljnim unosom joda (2). Starost pacijenata u kontrolnim grupama u poređenju sa grupama pacijenata na terapiji amiodaronom ne razlikuje se statistički značajno.

Klinički pregled pacijenata obuhvatao je inspekciju i palpaciju tiroidne žlezde, merenje pulsa, utvrđivanje prisustva ili odsustva tremora, procenu kvaliteta kože, merenje telesne mase, kao i inspekciju očnih jabučica i očnih kapaka u cilju utvrđivanja prisustva tiroidne oftalmopatije (TO).

Dijagnoza tireotoksikoze postavljena je na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda i utvrđivanja

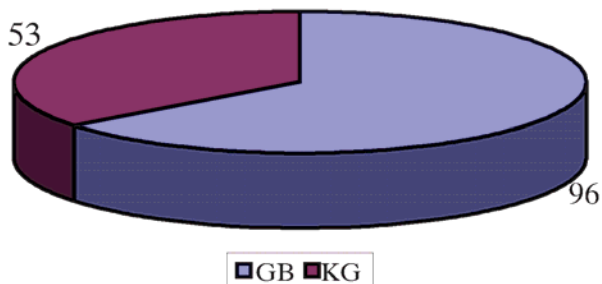
DG	BROJ PACIJENATA	PROS.STAROST	SD	MIN	MAX	M	Ž
GB	96	40,13	12,5	5	75	18	78
PLT	13	45,46	13,84	24	67	8	5
AUTON	8	45,62	17,64	24	74	0	8
AMD	32	57,78	11,16	29	78	14	18

Tabela 1. Struktura ispitanika. DG - dijagnoza, GB - Graves-ova bolest, PLT - painless tiroiditis, AUTON - autonomni hipertiroidizam, AMD - pacijenti na terapiji amiodaronom, PROS. - prosečna, SD - standardna devijacija, MIN - minimalna starost, MAX - maksimalna starost, M - muškarci, Ž - žene.

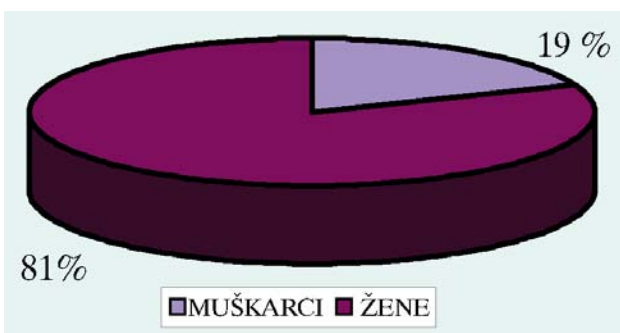
znakova hipermetabolizma. Potvrda hipertiroidizma dobijena je utvrđivanjem suprimiranih nivoa TSH i/ili povišenih nivoa ukupnih tiroidnih hormona (TH) ili njihovih slobodnih frakcija.

Za diferencijalnu dijagnozu tireotoksikoze koristili smo utvrđivanje prisustva/odsustva ekstratiroidnih manifestacija autoimunskog hipertiroidizma, prisustva/odsustva difuznog i nodoznog uvećanja tiroidne žlezde, kao i navedene *in vivo* testove - test fiksacije radiojodom (RAIU), test vezivanja pertehnetata (TcU), scintigrafiju tiroidne žlezde i ehosonografiju tiroidne žlezde. Struktura ispitanika prikazana je u tabeli 1 i slici 1 i 2.

ISPITANICI



Slika 1. Struktura ispitanika. GB - Graves-ova bolest, KG - kontrolna grup



Slika 2. Struktura prema polu obolelih od GB

IN VITRO I IN VIVO TESTOVI

Serumi pacijenata za određivanje nivoa tiroidnih hormona i TSH, kao i nivoa TRAb čuvani su zamrznuti (ispod -20°C) do analize. Nivo ukupnih tiroidnih

hormona, TT4 i TT3 određivan je RIA metodom (RIA TT4 i RIA TT3 Institut za nuklearne nauke "Vinča"), sa opsegom normalnih vrednosti 51.5-160 nmol/L za TT4 i 1.33-3.1 nmol/L za TT3. Nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona određivan je metodom DELFIA (DELFI FT4 i DELFIA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland). Opseg normalnih vrednosti slobodnih frakcija tiroidnih hormona su 9.25-25 pmol/L za FT4 i 3.5-9.0 pmol/L za FT3. TSH je meren ultrasenzitivnom DELFIA metodom (DELFI hTSH Ultra Wallac Oy, Turku, Finland) sa referentnim opsegom od 0.1-4 mU/L. TRAb je meren radioreceptorskom metodom (TRAK assay i DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 9U/L i 1 IU/L redom. Pozitivnim TRAb smatrali smo rang nivoa R2 i R3 (TRAb > 15 IU/L). Pozitivnim hTRAb smatrali smo rang nivoa R1, R2 i R3 (hTRAb > 2 IU/L) tabela 2.

RANG	hTRAb (U/L)	TRAb (U/L)
R0	<2	0-9
R1	2-4	10-15
R2	5-15	16-50
R3	> 15	> 50

Tabela 2. Nivo hTRAb/TRAb izražen rangom od 0-3

Merenje fiksacije radiojoda (¹³¹I) vršeno je posle 3 i/ili 24 sata od peroralne primene oko 10 μCi (0.37 MBq) Na¹³¹I scintilacionom sondom sa kristalom NaI (Tl), 3x3 inča i divergentnim kolimatorom pravolinijskog skenera Pho/Dot Scanner, Nuclear Chicago. Opseg referentnih vrednosti fiksacije radiojoda je 8-20% za 3 sata i 20-45% za 24 sata. Kratki test fiksacije ^{99m}TcO₄⁻ (TcU) izvođen je na gama kameri PHO/GAMMA IV Searle Radiographics sa LPP kolimatorom, tako sto se posle intravenske primene oko 1.5-2 μCi (50-80 MBq) tehnecijum pertehnetata, kontinuirano merila radioaktivnost nad TŽ u toku 5 minuta. Korišćen je program HISTO i iz regiona od interesa nad TŽ dobijena je kriva aktivnost/vreme, a TcU se izračunava iz odnosa priraštaja (slope) aktivnosti izraženog u impulsima u sekundi i aktivnosti nad graničnikom A koji deli

završetak "vaskularne" faze od početka rane akumulacije. Priraštaj se meri u linearnom delu krive omeđenom graničnikom A i graničnikom B, koji se postavlja na kraj linearnog priraštaja (najčešće oko 3. minuta). Izračunavanje je vršeno množenjem proizvoda priraštaja i aktivnosti nad A sa 1000. Vrednosti iznad 5 su povišene, a ispod 1 snižene. Scintigrafija TŽ rađena je posle 15-20 minuta po intravenskoj primeni oko 1 mCi (37MBq) tehnećijum-pertehnetata (^{99m}TcO₄⁻) na gama kameri Simens Diacam. Svi *in vivo* i *in vitro* testovi rađeni su u nuklearnomedicinskoj laboratoriji Zdravstvenog centra u Zaječaru.

STATISTIČKA ANALIZA

Starost pacijenata, dužina trajanja terapije tirosupresivnim lekovima (TL), dužina trajanja remisije, vrednosti ukupnih i slobodnih tiroidnih hormona i TSH po grupama su izraženi kao srednja vrednost±SD ili medijana - Me (za vrednosti čiji je koeficijent varijacije veći od 30%). Razlika između srednjih vrednosti i medijana je analizirana korišćenjem studentovog t-testa i medijana testa.

Nivo TRAb/hTRAb u statističkoj analizi izražavan je rangom (od R0 - R3), tabela 2.

Uobičajenim formulama izračunata je senzitivnost, specifičnost, prediktivna vrednost pozitivnog tetsa i prediktivna vrednost negativnog testa za TRAb/hTRAb:

SENZITIVNOST

$$Sn = TP/TP+LN$$

SPECIFIČNOST

$$Sp = TN/TN+LP$$

PREDIKTIVNA VREDNOST POZITIVNOG TESTA

$$PP = TP/TP+LP$$

PREDIKTIVNA VREDNOST NEGATIVNOG TESTA

$$NP = TN/TN+LN$$

TP-tačno pozitivni, LN-lažno negativni, TN-tačno negativni, LP-lažno pozitivni.

REZULTATI

Prosečni nivoi TRAb/hTRAb, za ukupnu grupu, kao i prema rangovima nivoa TRAb/hTRAb kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću na početku bolesti (PB), prikazani su u tabeli 3. Kod 13 pacijenata sa Graves-ovom bolešću na početku bolesti meren je nivo i TRAb i hTRAb. Kod 10 pacijenata oba su bila pozitivna. Kod tri pacijenta, kod kojih je TRAb bio negativan, hTRAb je bio pozitivan (R2).

Kod svih pacijenata sa drugim vrstama hipertiroidizama TRAb/hTRAb su bili negativni. Takođe, kod drugog dela kontrolne grupe - pacijenata na terapiji amiodaronom, TRAb/hTRAb su bili negativni.

Dobijena senzitivnost (Sn) TRAb testa je 80%, specifičnost (Sp) 100%, prediktivna vrednost pozitivnog testa (PP) 100% i prediktivna vrednost negativnog tetsa (NP) 83%.

Dobijena senzitivnost (Sn) hTRAb testa je 94%, specifičnost (Sp) 100%, prediktivna vrednost pozitivnog testa (PP) 100% i prediktivna vrednost negativnog tetsa (NP) 94%, kao što je prikazano sledećim podacima.

$$\begin{aligned} \text{TRAb Sn} &= 36/36+9=0.8 & \text{Sn} &= 80\% \\ \text{Sp} &= 44/44+0=1 & \text{Sp} &= 100\% \\ \text{PP} &= 36/36+0=1 & \text{PP} &= 100\% \\ \text{NP} &= 44/44+9=0.83 & \text{NP} &= 83\% \\ \text{hTRAb Sn} &= 52/52+3=0.94 & \text{Sn} &= 94\% \\ \text{Sp} &= 45/45+0=1 & \text{Sp} &= 100\% \\ \text{PP} &= 52/52+0=1 & \text{PP} &= 100\% \\ \text{NP} &= 45/45+3=0.94 & \text{NP} &= 94\% \end{aligned}$$

DISKUSIJA

Graves-ova bolest, specifična autoimunska bolest, razlikuje se od svih ostalih autoimunskih bolesti po tome što je prati hiperfunkcija ciljnog organa, a ne oštećenje.

PB – TRAb					PB – hTRAb			
R0	R1	R2	R3		R0	R1	R2	R3
5	4	12	24	N	3	4	24	24
3,4-9	11,2-14,6	16,8-43	49,6-350	OPSEG	0,8-1,6	2,1-4	4,3-14,6	15,6-113
2,85	10,5	26,45	133,16	PROSEK	1,07	2,285	8,85	39,38
0,82	0,38	10,29	89,99	SD	0,46	0,82	3,36	29,58
2,65		21,7	89,5	MEDIANA	0,8			25,1

Tabela 3. Prosečan nivo TRAb/hTRAb prema rangu nivoa na početku bolesti (PB) kod pacijenata sa GB. N - broj pacijenata, SD - standardna devijacija.

Kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću postoji mnoštvo subpopulacija TSH-R antitela, svako sa različitom biološkom aktivnošću (stimulacija TSH-R, inhibicija vezivanja TSH, stimulacija tiroidnog rasta) i različitim fizikohemijskim svojstvima.

TSH-R antitela, posebno stimulišuća TSH-R antitela prisutna su u serumu pacijenata sa Graves-ovom bolešću čak i kada su oni eutiroidni, pre ispoljene bolesti, što ukazuje na to da kliničkom ispoljavanju bolesti prethodi period subkličičke faze kod većine pacijenata. Određivanje koncentracije TSH-R antitela važno je za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva Graves-ove bolesti (21).

In vitro metode koje se zajednički nazivaju radioreceptorski eseji mere imunoglobuline koji inhibišu vezivanje TSH na TSH-Receptore. (TBII). Ovim testovima nije moguće utvrditi tireostimulantnu aktivnost (1). Kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću, TRAb i radiojodna fiksacija su tipično znatno povišeni. Nasuprot tome, snižen TRAb i nizak RAIU nalaze se kod skoro svih pacijenata sa tranzitornim destruktivnim tiroiditisima kao što su subakutni tiroiditis (SAT) i *painless* tiroiditis (22,23,24).

Utvrđivanjem značaja kombinovanih testova tiroidnih autoantitela u diferencijalnoj dijagnozi između Graves-ove bolesti i hipertiroidizma kod Hašimotove bolesti, nađeno je da je nivo TRAb značajno viši kod Graves-ove bolesti nego kod Hašimotove bolesti dok je nivo antitela na tiroidnu peroksidazu (TPOAb) i tireoglobulinska antitela (TGAb) kod Hašimotove bolesti bio znatno viši nego kod Graves-ove bolesti. Nađena je pozitivna korelacija između nivoa TRAb i FT3, i nivoa FT3 i difuznog i simetričnog uvećanja tiroidne žlezde (25).

Klinička dijagnoza diseminovane tiroidne autonomije može se postaviti samo isključivanjem Graves-ove bolesti. U obe bolesti scintigrafski nalaz je isti, a klinički se mogu razlikovati prisustvom ili odsustvom endokrine oftalmopatije (EO) ili TRAb. Pojavom nove generacije radioreceptorskih eseja, (DYNO test TRAb human) oko 1/5 pacijenata prethodno klasifikovanih u diseminovanu tiroidnu autonomiju bivaju TRAb pozitivni (26).

TRAb i TSAb su korisni u dijagnozi i praćenju eutiroidne Graves-ove bolesti i trebalo bi ih pratiti kod pacijenata sa egzoftalmusom nepoznatog porekla (27).

Opisani su slučajevi razvoja ili recidiva Graves-ove bolesti posle *painless tiroiditisa*. Senzitivnim hTRAb esejom otkriven povišen nivo ovih antitela na početku *painless tiroiditisa* kod pacijenata sa istorijom Graves-ove bolesti. Destrukcija tiroideje u *painless tiroiditisu* može izazvati recidiv Graves-ova bolesti kod pacijenata sa ranijim postojanjem Graves-ove bolesti (28).

Slično, autoimuna hipertireoza može se desiti nekoliko meseci posle radiojodne terapije funkcionalne tiroidne autonomije. Za ovo može biti odgovorna preegzistirajuća subkličička Graves-ova bolest koja bi se mogla otkriti vrlo osjetljivim TRAb esejima (29).

Visoka incidenca TRAb-a u polinodoznoj toksičnoj strumi u jednoj studiji mogla bi delom odražavati preklapanje između Graves-ove bolesti i polinodozne toksučne strume kod nekih pacijenata (1). h-TRAb esej trebalo bi koristiti kod svih pacijenata sa netipičnom polinodoznom toksičnom strumom kako bi se Graves-ova bolest odvojila od neautoimunog hipertiroidizma, a u cilju izbora odgovarajuće terapije za te pacijente (30,31).

Opisan je pacijent sa tranzitornom tireotoksikozom, lako povišenim testom fiksacije radiojodom i testom vezivanja pertehnetata, simptomima sličnim subakutnom tiroiditasu i histološkim promenama sa izraženom ćelijskom destrukcijom i granulo-matoznim inflamatornim promenama, a kod koga su TRAb i TSAb bili pozitivni. Nivo ovih AT se normalizovao više meseci po završetku terapije glikokortikoidima. Autori smatraju da je porast TcU i RAIU bio zbog prisustva TRAb i TSAb a tok bolesti kod ovog pacijenta liči na neonatalnu GB (1).

Rezultati naših istraživanja potvrđuju visoku senzitivnost (80% i 94%), specifičnost, prediktivnu vrednost pozitivnog testa i prediktivnu vrednost negativnog testa (83% i 94%) za TRAb i hTRAb redom. Dobijena je veća senzitivnost i veća prediktivna vrednost negativnog testa za hTRAb esej novije generacije, dok su specifičnost i prediktivna vrednost pozitivnog testa bile 100% za oba eseja.

Dobijena senzitivnost (Sn) hTRAb testa je 94%, specifičnost (Sp) 100%, prediktivna vrednost pozitivnog testa (PP) 100% i prediktivna vrednost negativnog testa (NP) 94%.

S obzirom na to da su našu kontrolnu grupu činili pacijenti sa klinički dokazanim neimunskim hipertiroidizmom i pacijenti (bez kliničke tiroidne disfunkcije) sa srčanim aritmijama na terapiji amiodaronom (32), smatramo da smo dopunili raspoložive literaturne podatke o visokoj specifičnosti hTRAb eseja.

h-TRAb esej bi trebalo koristiti kod svih pacijenata sa netipičnom polinodoznom toksičnom strumom (PTS) kako bi se GB odvojila od neautoimunskog hipertiroidizma, a u cilju izbora odgovarajuće terapije za te pacijente.

Činjenica da je difuzna struma prisutna kod više od 1/3 naših pacijenata sa neautoimunskim hipertiroidizmom, i da su klinički znaci oftalmopatije odsutni kod skoro 2/3 naših ispitanika sa Graves-ovom bolešću,

ukazuje na diferencijalno dijagnostičku neophodnost TRAb/hTRAb eseja, kao jedinog *in vitro* specifičnog dijagnostičkog testa za Graves-ovu bolest.

ZAKLJUČAK

Detekcija i merenje TSH-R AT (TRAb) u serumu je vrlo senzitivna metoda za otkrivanje obolelih od GB i jedini visoko specifični *in vitro* metod za diferencijalnu dijagnozu raznih vrsta hipertiroidizama. Klinički značaj razlikovanja raznih vrsta hipertiroidizama korišćenjem ovog *in vitro* eseja ogleda se u izboru adekvatne terapije za ove entitete.

SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

DDG-diferencijalna dijagnoza
DTA-diseminovana tireoidna autonomija
EGB-eutiroidna Graves-ova bolest
EO-endokrina oftalmopatija
FT3-slobodni trijodtironin
FT4-slobodni tiroksin
GB-Graves-ova
GK-glikokortikoidi
HB-Hašimotova bolest
hTRAb-humana TSH receptorska antitela
KG-kontrolna grupa
K-S TES-Kolmogorov-Smirnov test saglasnosti
LN-lažno negativni
LP-lažno pozitivni
M-muškarci
Me-medijana
NP-negativna prediktivna vrednost
PB-početak bolesti
PP-prediktivna vrednost pozitivnog testa
PT-painless tiroidit
PTS-polinodozna toksična struma
RAIU-radiojodna fiksacija
RIA-radioimuni esej
RRA-radioreceptorski esej
SAT-subaktni tiroidit
SD-standardna devijacija
Sn-senzitivnost
TBII-imunoglobulini koji inhibišu vezivanje TSH na TSH-R.
TcU-kratki test fiksacije
TL-tireosupresivni lekovi
TN-tačno negativni

TO-tiroidna oftalmopatija
TP-tačno pozitivni
TSAb-tireostimulišuća antitela
TSH-tireostimulišući hormon
TT3-ukupni trijodtironin
TT4-ukupni tiroksin
TŽ-tiroidna žlezda
Ž-žene

LITERATURA

1. Aleksić A, Aleksić Ž. Klinički značaj TSH receptorskih autoantitela. Timočki medicinski glasnik, 2004; 29 (3): 193-205.
2. Aleksić A. Značaj određivanja TSH receptorskih antitela za diferencijalnu dijagnozu prognozu hipertireoze. Magistrska teza, Medicinski fakultet, Niš, 2005.
3. Harrison LC, Leedman PJ. The thyroid stimulating hormone receptor in human disease. Clin Biochem 1990;23:43-8.
4. Dumont JE, Takeuchi A, Lamy F. Thyroid control: an example of a complex cell regulation network. Adv Cyclic Nucleotide Res 1981;14:479-89.
5. Chambard M, Verrier B, Gabrion J. Polarization of thyroid cells in culture: evidence for the basolateral localization of the iodide "pump" and the thyroid stimulating hormone receptor-adenyl cyclase complex. J Cell Biol 1983;96:1172-7.
6. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. Endocr Rev 1984;5:309-55.
7. Burman KD, Baker JR. Immune mechanisms in Graves disease. Endocr Rev 1985;6:183-232.
8. Ginsberg J, Von Westarp C. Clinical applications of assays for thyrotropin-receptor antibodies in Graves disease. Can Med Assoc J 1986;134:1141-7.
9. Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Evaluation of the 2nd generation radio-receptor assay for anti-TSH receptor antibodies (TRAb) in autoimmune thyroid diseases. Comparison with 1st generation and anti-thyropoxidase antibodies (AbTPO). Q J Nucl Med 2001;45(1):115-9.
10. Massart C, Orgiazzi J, Maugendre D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. Clin Chim Acta 2001;304(1-2):39-47.
11. Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Clinical applications of the 2nd generation assay for anti-

- TSH receptor antibodies in Graves' disease. Evaluation in patients with negative 1st generation test. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(1):25-8.
12. Meller J; Schreivogel I; Bergmann A; Morgenthaler N; Hufner M; Becker W. Clinical implications of a new TSH receptor antibody assay (DYNOTest TRAKhuman) in autoimmune thyroid diseases. *Nuklearmedizin* 2000;39(1):14-8.
 13. Meller J; Schreivogel I; Bergmann A; Morgenthaler N; Hufner M; Becker W. Predictive value of thyrotropin receptor antibodies using the second generation TRAb human assay after radioiodine treatment in Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2003;42(2):63-70.
 14. Schott M; Feldkamp J; Bathan C; Fritzen R; Scherbaum WA; Seissler J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Res* 2000;32(10):429-35.
 15. Zophel K; Wunderlich G; Koch R; Franke WG. Measurement of thyrotropin receptor antibodies (TRAK) with a second generation assay in patients with Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2000;39(4):113-20.
 16. Costagliola S; Morgenthaler NG; Hoermann R; Badenhop K; Struck J; Freitag D; Poertl S; Weglohner W; Hollidt JM; Quadbeck B; Dumont JE; Schumm-Draeger PM; Bergmann A; Mann K; Vassart G; Usadel KH. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):90-7.
 17. Cardia MS; Lima N; Knobel M; Medeiros-Neto G. Evaluation of a coated-tube assay for antithyrotropin receptor antibodies in patients with graves' disease and other thyroid disorders. *In Process Citation* Thyroid 2004;14(4):295-300.
 18. Da Costa CR; Ross MS; Johnstone AP. Modulation of Graves' disease autoantibody stimulation of recombinant human thyrotrophin receptor. *Clin Chim Acta* 2003;336(1-2):39-44.
 19. Zimmermann-Belsing T; Nygaard B; Rasmussen AK; Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):173-7.
 20. Morgenthaler NG; Hodak K; Seissler J; Steinbrenner H; Pampel I; Gupta M; McGregor AM; Scherbaum WA; Banga JP. Direct binding of thyrotropin receptor autoantibody to in vitro translated thyrotropin receptor: a comparison to radioreceptor assay and thyroid stimulating bioassay. *Thyroid* 1999; 9(5):466-75.
 21. Aleksić A, Aleksić Ž, Mitov V, Jović M. Procena značaja nivoa TSH receptorskih antitela za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva Graves-ove bolesti. *Medicinski časopis* 2007, 2: 24-32.
 22. Mori K; Ito S. Differential diagnosis of transient destructive thyroiditis from hyperthyroid Graves' disease. *Nippon Rinsho* 1999;57(8):1899-903.
 23. Paunković N, Paunković J. The significance of TSH receptor antibodies and thyroid microsomal antibodies in Graves' disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998;10:13-17.
 24. Hu YM; Liu W; Lu GH. Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves's disease and Hashimoto's hyperthyroidism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83(11):940-2.
 25. Meller J; Jauho A; Hufner M; Gratz S; Becker W. Disseminated thyroid autonomy or Graves' disease: reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay. *Thyroid* 2000;10(12):1073-9.
 26. Kubo T; Toki J; Kado Y; Kurihara M; Moriwake T; Kanzaki S; Seino Y. Thyroid-stimulating antibody in a patient with euthyroid Graves' disease. *Endocr J* 2000;47(2):197-201.
 27. Iitaka M; Morgenthaler NG; Momotani N; Nagata A; Ishikawa N; Ito K; Katayama S; Ito K. Stimulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibody production following painless thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):49-53.
 28. Dunkelmann S; Wolf R; Koch A; Kittner C; Groth P; Schuemichen C. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;19:1619-7070.
 29. Wallaschofski H; Orda C; Georgi P; Miehle K; Paschke R. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. *Horm Metab Res* 2001;33(8):504-7.
 30. Meng W. Diagnosis of hyperthyroidism. *Diagnostik der Hyperthyreose. Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001;95(1):51-60.
 31. Fujii S; Miwa U; Seta T; Ohoka T; Mizukami Y. Subacute thyroiditis with highly positive thyrotropin receptor antibodies and high thyroidal radioactive iodine uptake. *Intern Med* 2003;42(8):704-9.
 32. Aleksić Ž, Aleksić A, Mitov V, Jović M. Terapija amiodaronom i markeri tiroidnog autoimuniteta. *Medicinski časopis* 2007, 2: 7-18.