

616.441-097.5

VÝSKYT ANTITYREOGLOBULINOVÝCH A ANTIMIKROSOMÁLNÍCH PROTILÁTEK U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Kpt. MUDr. Miroslav PRŮCHA, MUDr. Pavel PŘEUCIL
Oddělení klinické a experimentální imunologie, Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)
Oddělení nukleární medicíny, Ústřední vojenská nemocnice, Praha
(náčelník: genmjr. doc. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Onemocnění štítné žlázy patří k nejčastěji se vyskytujícím endokrinopatiím. Podstatnou část tyreopatií tvoří gnoseologické jednotky s účastí autoimunitní složky. Detekce protilátek proti antigenům štítné žlázy přispívá k přesnější diagnostice a monitorování průběhu onemocnění. Předkládáme naše výsledky při detekci protilátek proti tyreoglobulinovému a mikrosomálnímu antigenu a jejich korelace s klinickou diagnózou.

Materiál a metody

Bylo vyšetřeno 34 osob-pacientů endokrinologické poradny, z toho 29 žen, 5 mužů, ve věku od 20 do 80 let. Soubor nemocných byl podle diagnóz rozdělen do 6 skupin:

1. chronická lymfocytární tyreoiditida (LT) cytologicky verifikovaná
2. subakutní tyreoiditida (ST) nebo stav po subakutní tyreoiditidě
3. idiopatický myxedém (IM)
4. struma, cytologicky benigní (SB)
5. karcinom štítné žlázy
6. tyreotoxikóza (TX)

Cytologické vyšetření bylo provedeno u všech nemocných s ST a SB. Punkce byla rovněž provedena u 2 pacientů se SB, u nemocného s Ca štítné žlázy

a u 2 pacientů s TX. V době punkce štítné žlázy a odběru krve na přítomnost protilátek byli pacienti, s výjimkou části tyreotoxikóz, klinicky a laboratorně eutyroidní. Všichni nemocní byli vyšetřeni na přítomnost protilátek proti tyreoglobulinovému a mikrosomálnímu antigenu. Vyšetření bylo provedeno na setech fy Wellcome Thymune-T a Thymune-M metodou nepřímé hemaglutinace. Ve skupině LT bylo tyreoidálními hormony léčeno 8 nemocných. Ve skupině ST byly hormony štítné žlázy podávány 4 nemocným, 2 pacienti brali přitom kortikoidy. Všichni pacienti s tyreotoxikózou užívaly carbimazol. Bez medikamentózní terapie byla nemocná s IM a skupina pacientů s diagnózou SB.

Výsledky a diskuse

Přítomnost protilátek proti antigenům štítné žlázy je zaznamenána v tabulce 1.

Ve skupině 11 pacientů s diagnózou chronické LT jsme prokázali pozitivní titr antityreoglobulinových protilátek u 2 nemocných, což činí 18,1 %. Pozitivní titr protilátek proti mikrosomálnímu antigenu byl nalezen u 4 pacientů, tj. 36,3 %.

Ve skupině pacientů s TX jsme našli pozitivní titr antityreoglobulinových protilátek u 1 pacienta (12,5 %), antimikrosomálních protilátek u 4 pacientů (50 %). U jednoho nemocného s idiopatickým myxe-

Tabulka 1

	n	anti-T	anti-M
Chronická lymfocytární tyreoiditida	11	2	4
Subakutní tyreoiditida	7	–	–
Idiopatický myxedém	1	1	1
Ca štítné žlázy	1	–	–
Tyreotoxikóza	8	1	4
Benigní struma	6	–	–

anti-T-protilátky proti tyreoglobulinu

anti-M-protilátky proti mikrosomálnímu antigenu

démem jsme našli pozitivní titr protilátek proti tyreoglobulinu a mikrosomálnímu antigenu.

U pacientů s diagnózou subakutní tyreoiditidy, Ca štítné žlázy a benigní strumy jsme nezaznamenali pozitivitu těchto protilátek.

Do kategorie autoimunitních onemocnění štítné žlázy patří především Gravesova choroba a různé formy chronické autoimunitní tyreoiditidy. U těchto onemocnění rozlišujeme 5 hlavních skupin antigenů, proti kterým vznikají autoprottilátky: tyreoglobulin, mikrosomální antigen, povrchový antigen koloidu, antigen tyreotropinového receptoru, tyroxin a trijódtyronin (1). Úloha jednotlivých typů protilátek v patogenezi onemocnění není dosud uspokojivě vysvětlena. V roce 1956 Roitt poprvé popsal protilátky proti tyreoglobulinu u pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou. Tyreoglobulinový antigen je glykoprotein m. v. 660 000, který se nalézá v tyreoidálních folikulech. Antityreoglobulinové protilátky samotné nepoškožují tyreoidální buňky, ale způsobují poškození tvorbou imunitních komplexů a aktivací komplementového systému (2) nebo v kombinaci s mononukleáry jsou příčinou na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (3). Antityreoglobulinové protilátky jsou polyklonální s výskytem ve všech imunoglobulinových třídách (4). Jejich vznik nemusí vždy vést ke zvýšení jejich hladiny v séru. Ve vysokých titrech jsou detekovány zejména u Hashimotovy tyreoiditidy a Gravesovy choroby, zatímco u onemocnění štítné žlázy bez účasti autoimunitní složky, jako subakutní tyreoiditidy, benigní eufunkční strumy a tumorů štítné žlázy jsou nalézány podstatně méně často a v nižších titrech (5). Procento pozitivních výsledků závisí na použité metodě. Při radioimunostanovení je zachyceno vyšší procento pozitivních výsledků než při metodě hemaglutinační (6).

Mikrosomální antigen je glykoprotein lokalizovaný v apikální části cytoplazmy a plazmatické membráně folikulárních buněk. Byl vysloven předpoklad, že mikrosomální antigen je totožný s lidskou tyreoidální

peroxidázou, protože její antigenní determinanty reagují s antimikrosomálními protilátkami (7). Antimikrosomální protilátky jsou komplement fixující a vykazují cytotoxickou aktivitu proti tyreoidálním buňkám (8). Jejich titr dobře koreluje s cytologickými nebo histologickými nálezy u LT, i když jejich negativita tuto diagnózu nevylučuje (9). V našem souboru LT jsme prokázali pozitivní titr protilátek proti tyreoglobulinu u 2 pacientů, antimikrosomálních protilátek u 4 pacientů. Protilátky jsme neprokázali u 7 nemocných. Tito pacienti byli léčeni tyreoidálními hormony. Uvádí se, že tyreoidální hormony a tyreostatika snižují počet antigenních determinant včetně počtu T lymfocytů uvnitř štítné žlázy (10). Tímto mechanismem může dojít k negativizaci pozitivního titru protilátek v průběhu dlouhodobé léčby hormony štítné žlázy (11). Antimikrosomální protilátky jsou detekovány především u pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou, idiopatickým myxedémem a Gravesovou chorobou. Přítomnost antimikrosomálních protilátek je ve srovnání s antityreoglobulinovými protilátkami senzitivnějším ukazatelem autoimunitního poškození štítné žlázy (12, 13). Srovnání jejich titru je důležité v diferenciální diagnostice mezi LT a ST. Subakutní tyreoiditida je onemocněním neznámého původu, u kterého se předpokládá virová etiologie, přestože dosud nebyly podány přesvědčivé důkazy (14). I když klinický obraz ST bývá většinou přesvědčivý, vyskytují se i případy, kdy je struma pouze mírně palpačně citlivá a je třeba odlišit odeznívající ST od LT. Také naši nemocní se ST neměli ani v jednom případě pozitivní titr protilátek proti tyreoglobulinu a mikrosomálnímu antigenu. Stanovení těchto protilátek může být určitým přínosem v odlišení imunogenní a neimunogenní TX. U toxického adenomu se antityreoglobulinové ani antimikrosomální protilátky nevyskytují, u imunogenní TX mohou být pozitivní. V současné době je samozřejmě dána přednost stanovení specifických protilátek proti TSH receptoru, vyšetření je však drahé a pro většinu pracovišť nedostupné. Vysoký titr protilátek jsme našli u nemocného s IM, což nepřekvapuje, protože IM je výsledkem autodestrukce chronické autoimunitní tyreoiditidy.

Studium úlohy autoprottilátek v patogenezi onemocnění štítné žlázy ještě není ukončeno stejně jako u celého spektra autoimunitních chorob. Rovněž není objasněna úloha autoprottilátek za fyziologických podmínek. Antityreoglobulinové protilátky jsou in vitro produkovány periferními lymfocyty zdravých osob při stimulaci pokewed mitogenem stejně jako bez této stimulace (15). Hemaglutinační metoda jejich průkazu představuje screeningovou, dostupnou, na materiální vybavení nenáročnou metodu s poměrně dobrými parametry specifity a sensitivity. Přitom je nutno vzít v úvahu omezení této metody ve srovnání s radioimuno nebo enzymoimunostanovením.

Souhrn

Podstatnou část tyreopatií tvoří onemocnění štítné žlázy s účastí autoimunitní složky. Autoři předkládají

své výsledky při zjišťování výskytu antityreoglobulinových a antimikrosomálních protilátek u pacientů z endokrinologické poradny. K detekci autoprotilátek byly použity komerčně vyráběné soupravy fy Wellcome využívající metodu nepřímé hemaglutinace.

Literatura

1. PINCHERA, A. et al.: Thyroid antigens involved in autoimmune thyroid disorders. In *Autoimmunity in Thyroid Diseases*, Klein, E. and Horster, F. A., Eds. Schattauer, Stuttgart 1979, s. 49–54.
2. KALDERON, A. E. – BOGAARS, H. A.: Immune complex deposits in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Am. J. Med.*, 63, 1979, s. 729–734.
3. ROSE, N. R.: The thyroid gland as source and target of autoimmunity. *Lab. Invest.*, 52, 1985, s. 117–124.
4. HAY, F. C. – TORRIGIANI, G.: The distribution of anti-thyroglobulin antibodies in the immunoglobulin G subclasses. *Clin. exp. Immunol.*, 15, 1973, s. 517–523.
5. MORI, T. – KRISS, J. P.: Measurements by competitive binding radioassay of serum antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33, 1971, s. 688–689.
6. PINCHERA, A. et al.: Interference of serum thyroglobulin in the radioassay for serum antithyroglobulin antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45, 1982, s. 1077 až 1082.
7. MARIOTTI, S. et al.: Comparison of serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65, 1987, s. 987 až 993.
8. PULVERTAFT, R. J. V. – DONIACH, D. – ROITT, I. M.: Cytotoxic effects of Hashimoto's serum on human thyroid cells in tissue culture. *Lancet*, 2, 1959, s. 214–216.
9. HAWKINS, B. D. et al.: Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet*, 11, 1980, s. 1057–1062.
10. TRUNECKÁ, J. et al.: Protilátky proti thyroglobulinu a mikrosomálnímu antigenu. *Vnitř. Lék.*, 34, 1988, s. 46–53.
11. HAYSHI, Y. et al.: Long term clinical, immunological, and histological follow-up study patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61, 1983, s. 1172–1178.
12. PINCHERA, A. et al.: Significance of thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. In: *Autoimmunity and the thyroid*, Walfish, P. G., Wall, J. R., Volpe, R., Eds. Academic Press, New York 1985, s. 139–143.
13. MARIOTTI, S. et al.: Comparison of radioassay and hemagglutination methods for anti-thyroid microsomal antibodies. *Clin. exp. Immunol.*, 34, 1978, s. 118–122.
14. NĚMEC aj.: *Diagnostika chorob štítné žlázy*. Praha, Avicenum 1988. 173 s.
15. BENVENISTE, P. – ROW, V. V. – VOLPE, R.: Studies of the immunoregulation of thyroid autoantibody production in vitro. *Clin. exp. Immunol.*, 61, 1985, s. 274–278.