

**Az új, TSH receptor stimuláló autóantitestet mérő
módszer klinikai hasznosságának vizsgálata. Egy hazai
multicentrikus tanulmány**

Toldy E., Lőcsei Z.

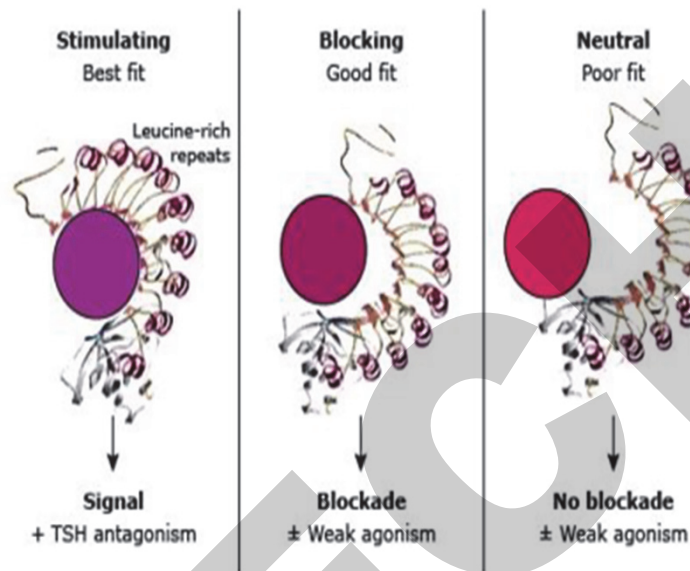
Diagnosztikai Intézet, Egészségtudományi Kar, Pécsi Tudomány Egyetem,
Általános Belgyógyászati Osztály, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház,
Szombathely

TSH receptor autoantitestek

- *TSH receptor*: G protein transzmembrán receptor, a TSH kötődés aktiválja a cAMP és phospholipase C utat. Ektodomainból leváló subunit kerül a keringésbe.
- 1956. (*Adams: Abnormal responses in the assay of thyrotropin*): TSH-szerű stimulátor található a Graves betegekben bioassay-vel. LATS= egy antitest! (*Meek 1964*)

TSH receptor elleni antitestek (TR-Ab, TRAK)

40

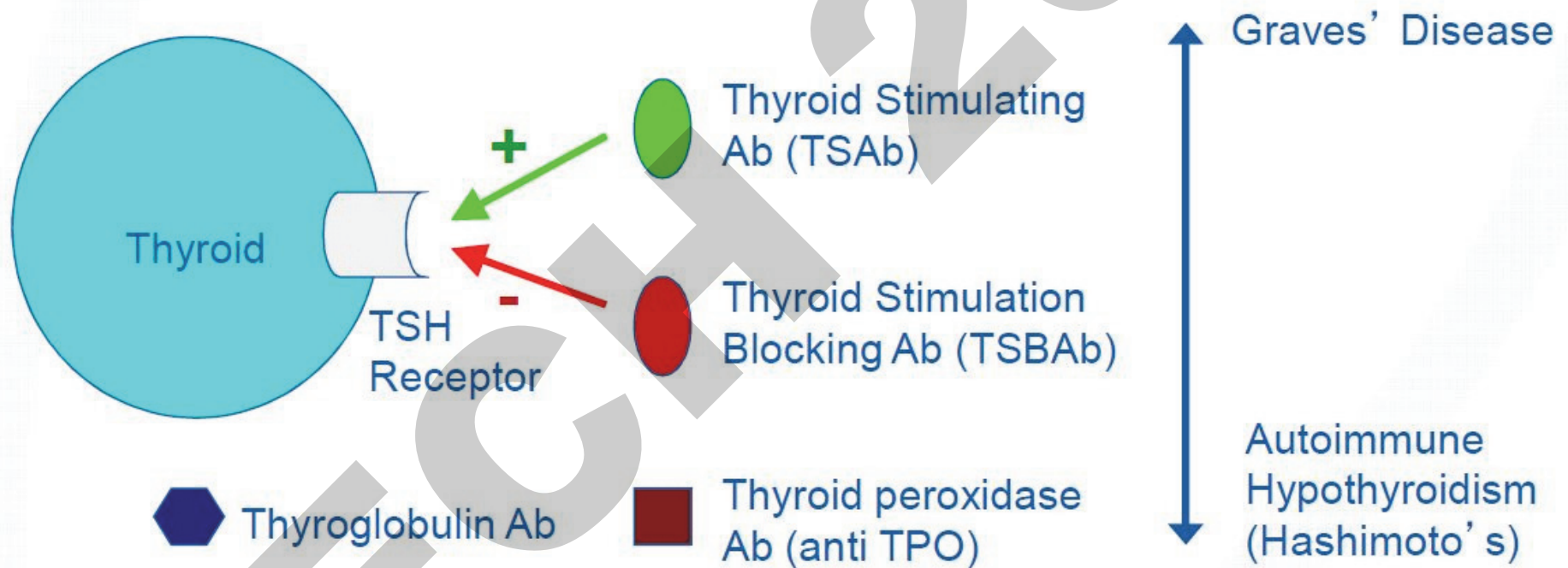


- **Stimuláló-(TSAb)**
- **Blokkoló- (TBAb)**
- **Neutrális-Ab** - funkciója még nem tisztázott

Úgy tűnik különböző –TSH-tól eltérő -helyeken kötnek, de hasonló az affinitás és gyakran lehet overlap epitop.

-Mindegyik jelen lehet ugyanazon betegben, arányuk idővel változhat, ezáltal befolyásolva a betegség súlyosságát, lefolyását. (pl: Takasu 2012. *J. Thyroid Res*)

Bioassays?



TSH receptor elleni antitestek meghatározása

Bioassay

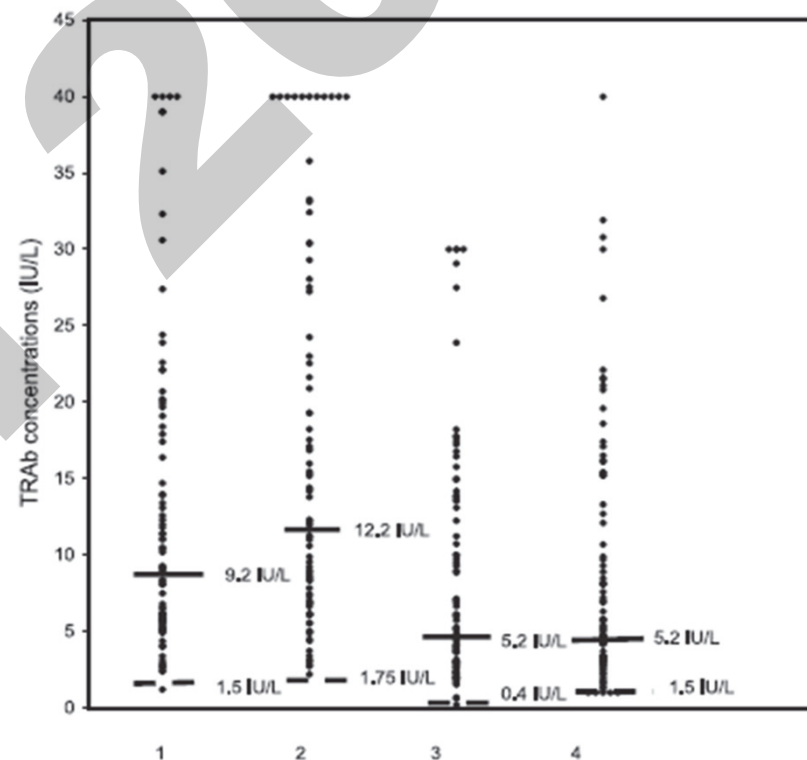
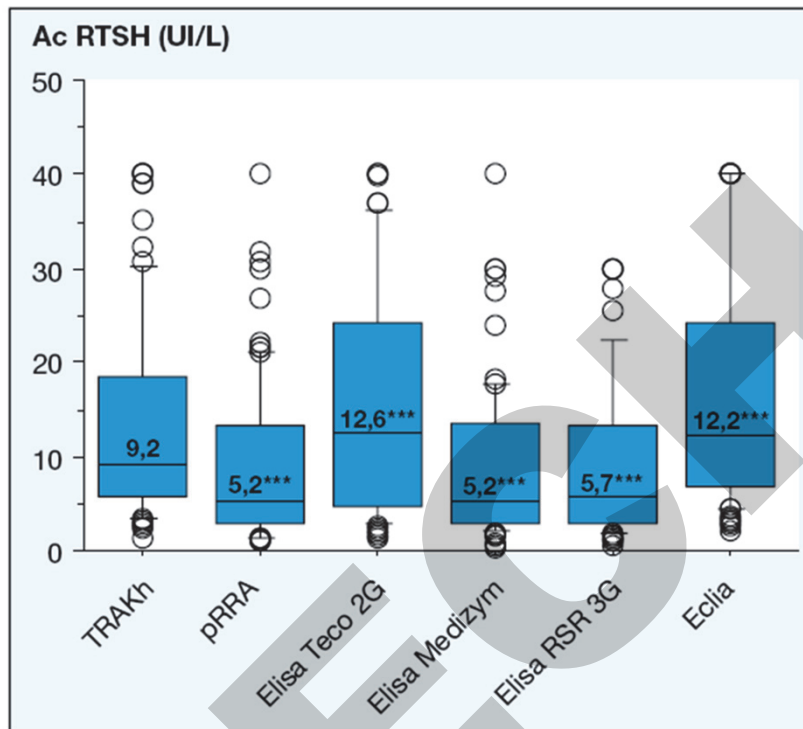
- Mostanában funkcionális assay-k, CHO sejt transzekálva humán vagy chimera TSH receptorral. cAMP vagy luciferase mérés.
- Jelenlegiek chimera humán/patkány LH TSHR. Kiváló szenzitivitás úgy a diagnosztikában mint a terápia követésben (Giuliani 2012. JCEM)

Immunassay

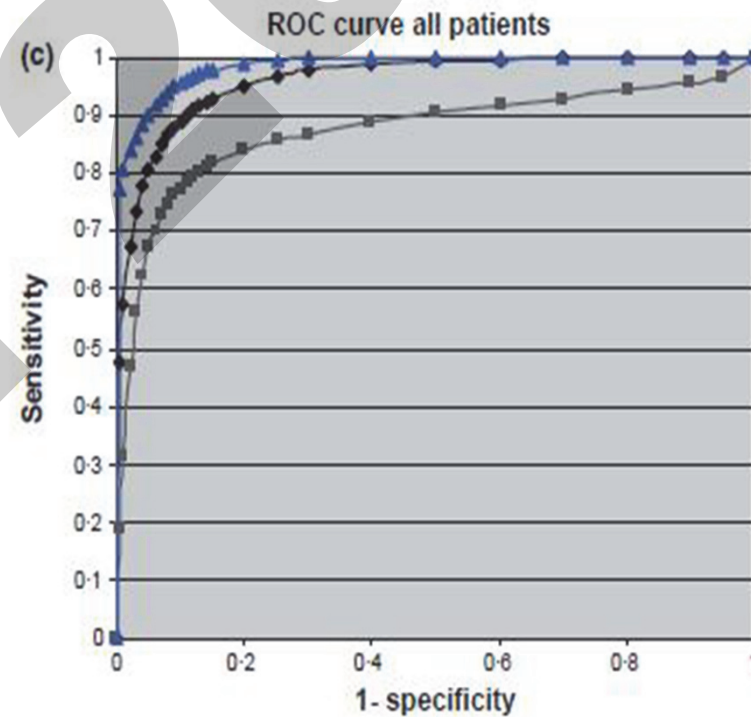
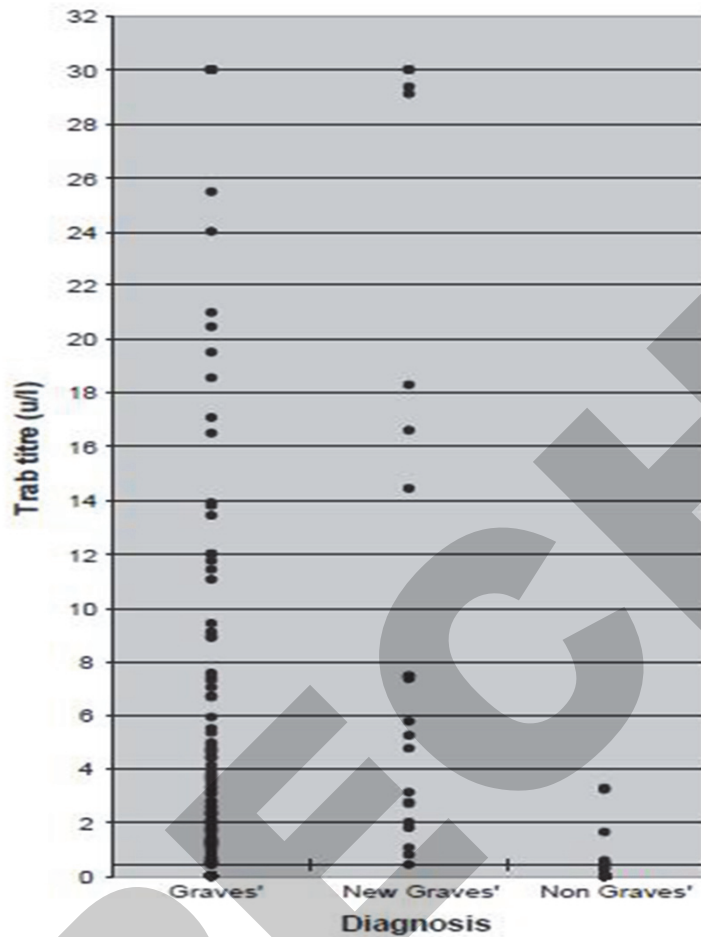
- 1990-től második generációs assay-k, immobilizált sertés- vagy humán recombináns TSH receptor.
- 2003-tól a 3. generációs módszerek. Monoclonalis antitest. Jó korreláció a bioassay módszerekkel, automatizáció. Azonban interassay CV 10%-nál nagyobb, azonos referencia kalibrátor ellenére.

Intermetódus variabilitás az antitest mérésben

eltérő beteg, analitikai módszer, TSHR receptor(humán v disznó)



Theodoraki 2011 (Clin. Endocr): szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV mind 96% körül



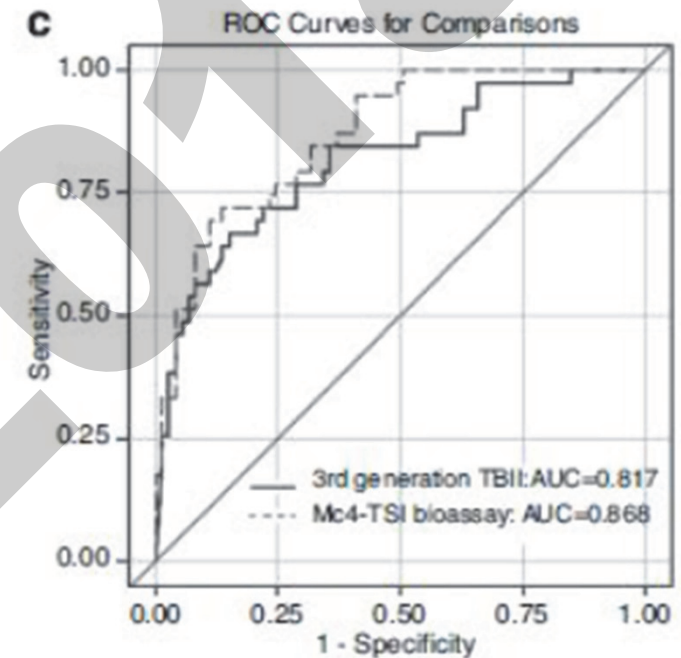
Relevance of TSH-receptor antibody levels in predicting disease course in Graves' orbitopathy:

comparison of the third-generation TBII assay and Mc4-TSI bioassay

Table 2 Cutoff value for the prediction of severe Graves' orbitopathy course of the third-generation TBII and Mc4-TSI bioassay using Youden method

	<i>TBII assay</i> ≥ 10.67 IU/l	<i>TSI bioassay</i> $\geq 555.10\%$
	% (95% CI)	% (95% CI)
Sensitivity	66.7 (51.9–81.5)	69.2 (54.7–83.7)
Specificity	84.9 (76.7–93.1)	89.0 (81.9–96.2)
AUC	0.817 (0.732–0.902)	0.868 (0.803–0.934)

Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; TBII, thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin; TSI, thyroid-stimulating immunoglobulin.



Jang et al. 2013

Clinical characteristics of Graves' orbitopathy in patients showing discrepancy between levels from TBII assays and TSI bioassay

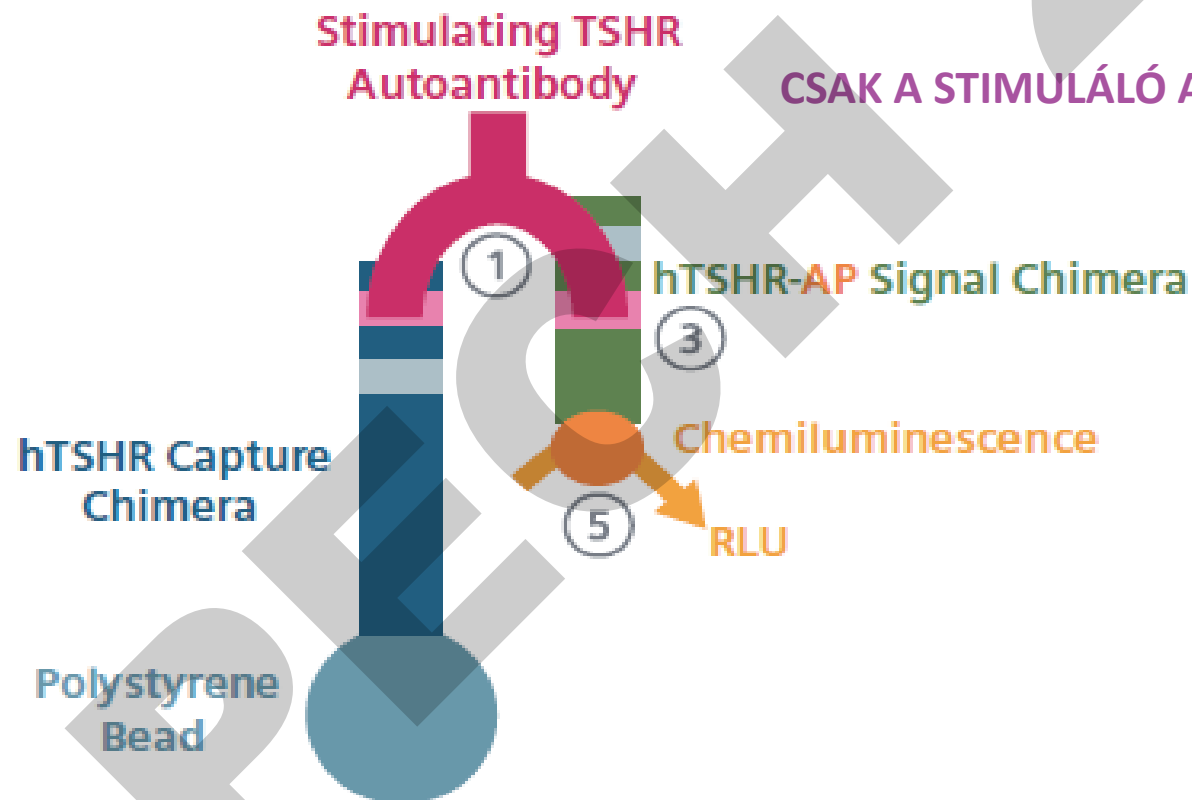
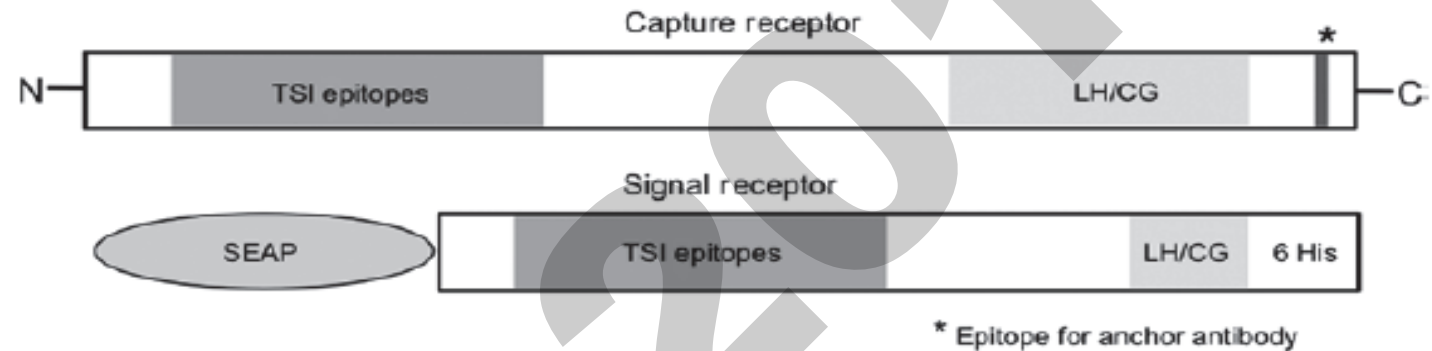
Jang SY1, Shin DY, Lee EJ, Yoon JS.
Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Apr;80(4):591-7.

TSH receptor elleni antitestek klinikai használhatósága

- Hyperthyreosis aetiologia tisztázása
- EOP differenciáldiagnosztika
- G-B kóros terhesekben az első trimeszterben.
(akár műtét vagy izotóp után). Itt nem is baj, ha mindkét antitestet méri a teszt. Magas titer esetén a 18-22 héten ismétlés.
- B-G betegségben terápiás válasz lemérése?
Ellentmondó adatok, a relapsus jóslására. Izotóp kezelés előtt az EOP progresszió jóslására?

Új TSH receptor teszt (IMMULITE 2000 TSI - SIEMENS) amely szelektíven csak a stimuláló antitestet méri (TSI)

Elve:
chemiluminescens
receptor-assay



Tanulmányunk célja, helye

- A 2. gen TRAK assay (Roche) és az új TSI módszer összehasonlítása úgy az analitikai, mind a klinikai relevancia szempontjából.
- A TSI mérések a Synlab csepeli Klinikai Kémiai laboratóriumában történtek.
- A minta és az adatgyűjtés 3 endokrin szakrendelő központban történt. (Bp.: I. Belklinika)



240 eset

56

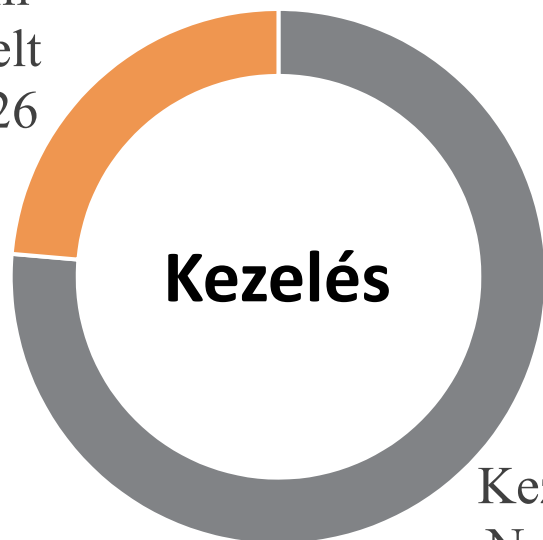
életkor: 53 ± 17 év; min:17 max.:91 év

**[KATEG
ÓRIA
NEVE];
[ÉRTÉK]**



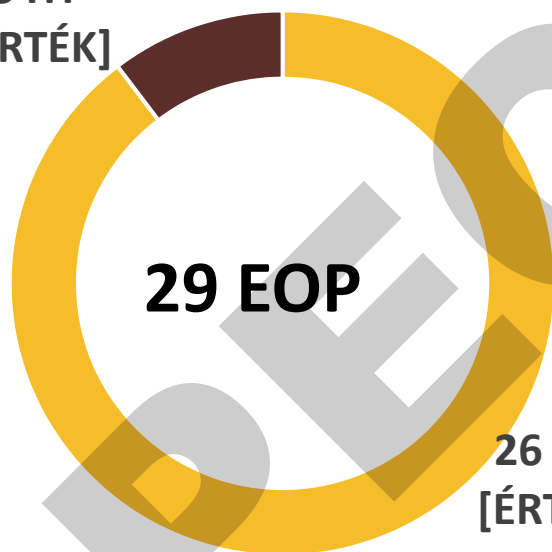
Az endokrinológiai diagnózis szerinti besorolás (N=240)

Nem
kezelt
N=26

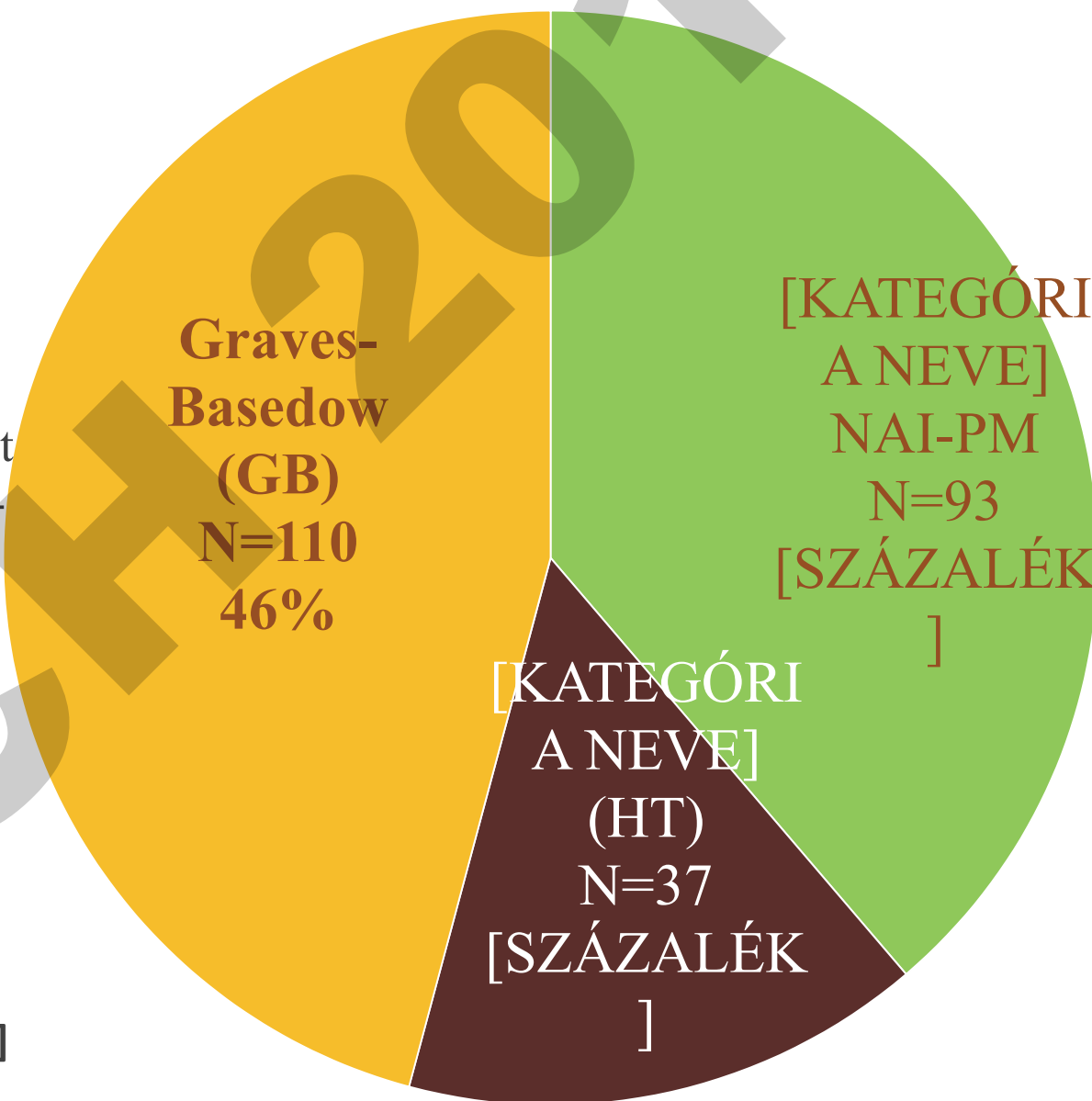


Kezelt
N=84

3 HT
[ÉRTÉK]



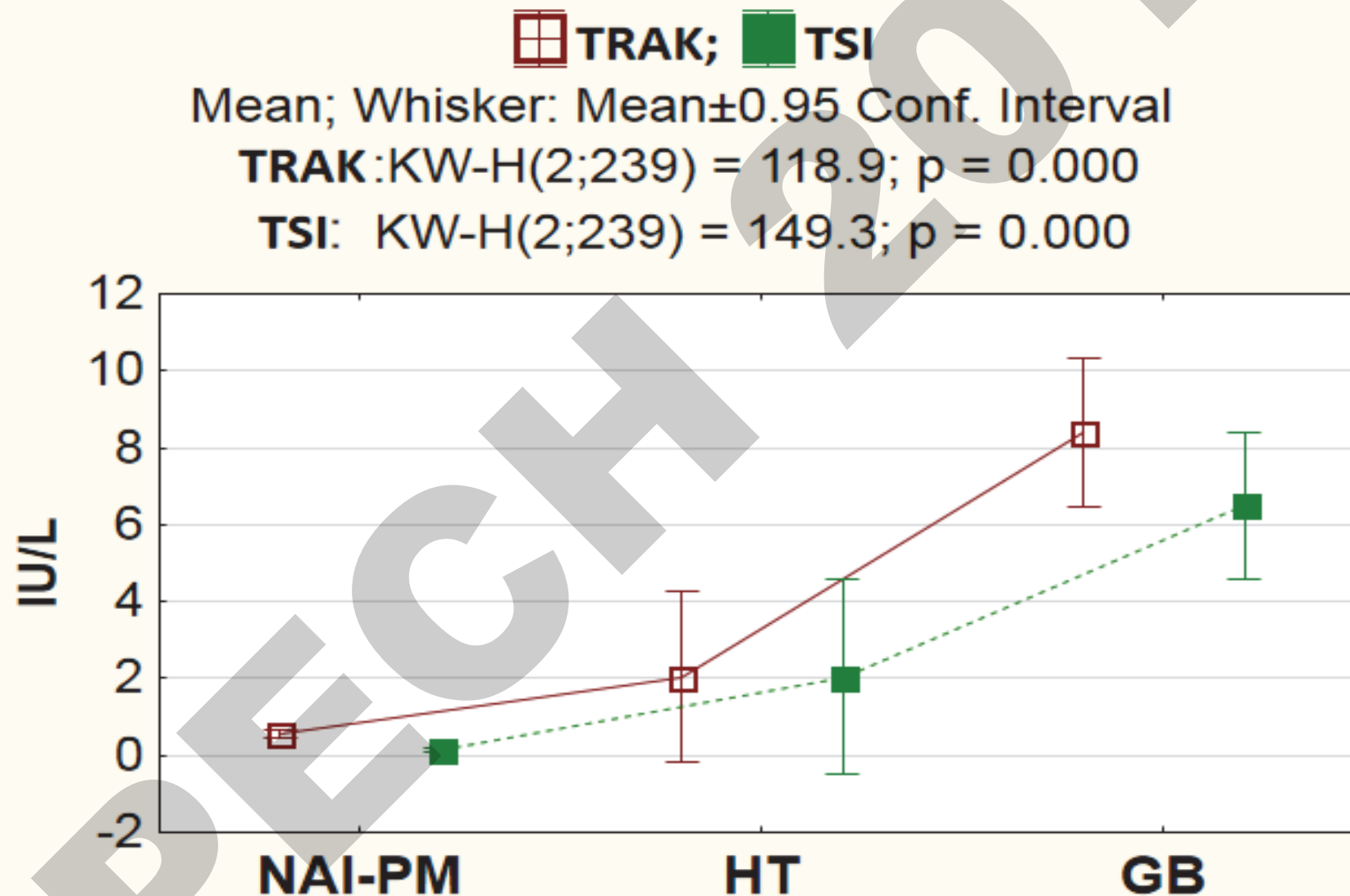
26 GD
[ÉRTÉK]



Rögzített/mért további adatok/paraméterek

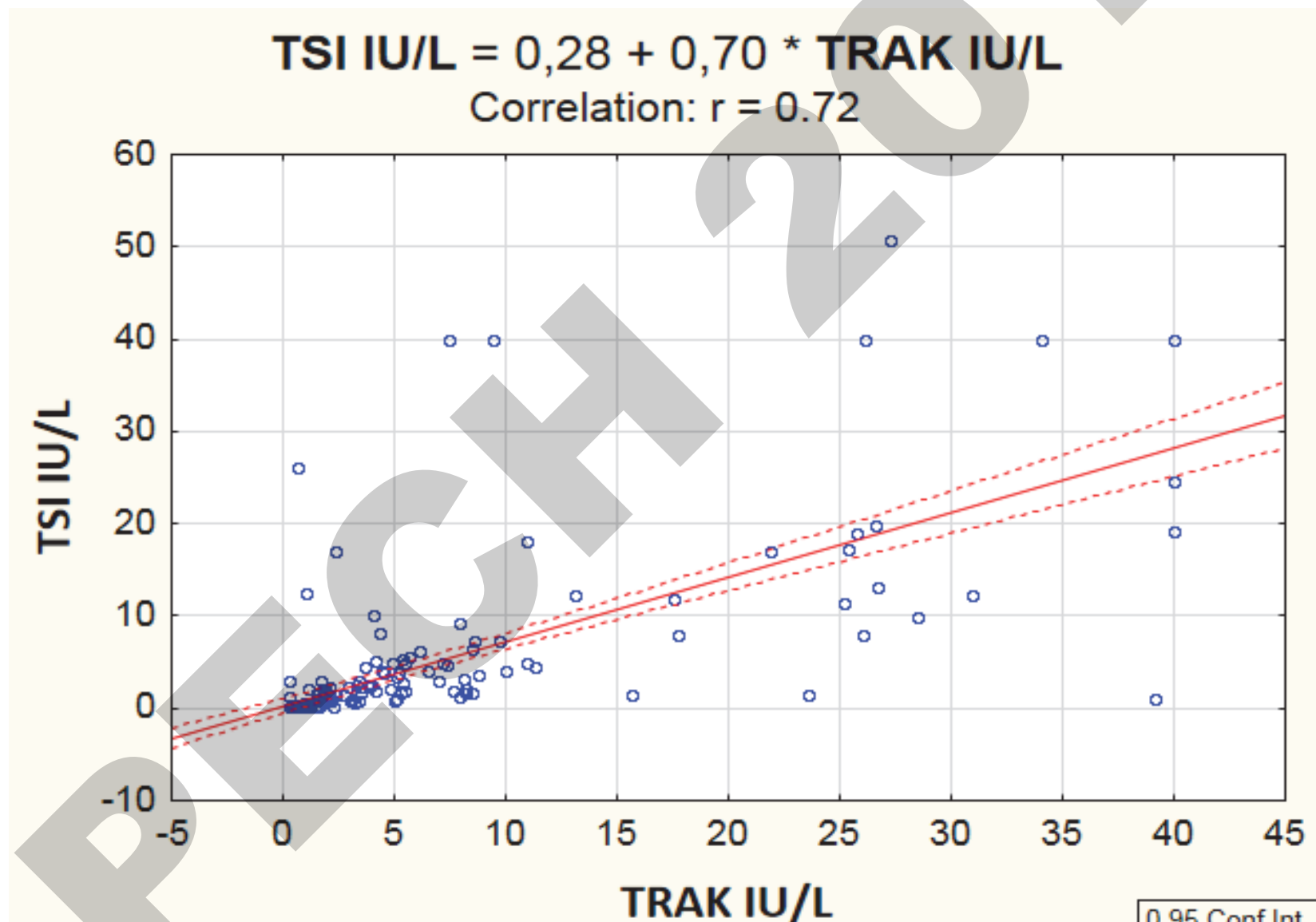
- **Diagnózis felállításától eltelt idő**
- **EOP**
- **Kezelés módja**
- **A kezelés ideje**
- **Pm. funkció (TSH, fT4, fT3)**
- **TPO-Ab, TRAK, TSI titer**

A TRAK és TSI antitest szintek a három betegcsoportban

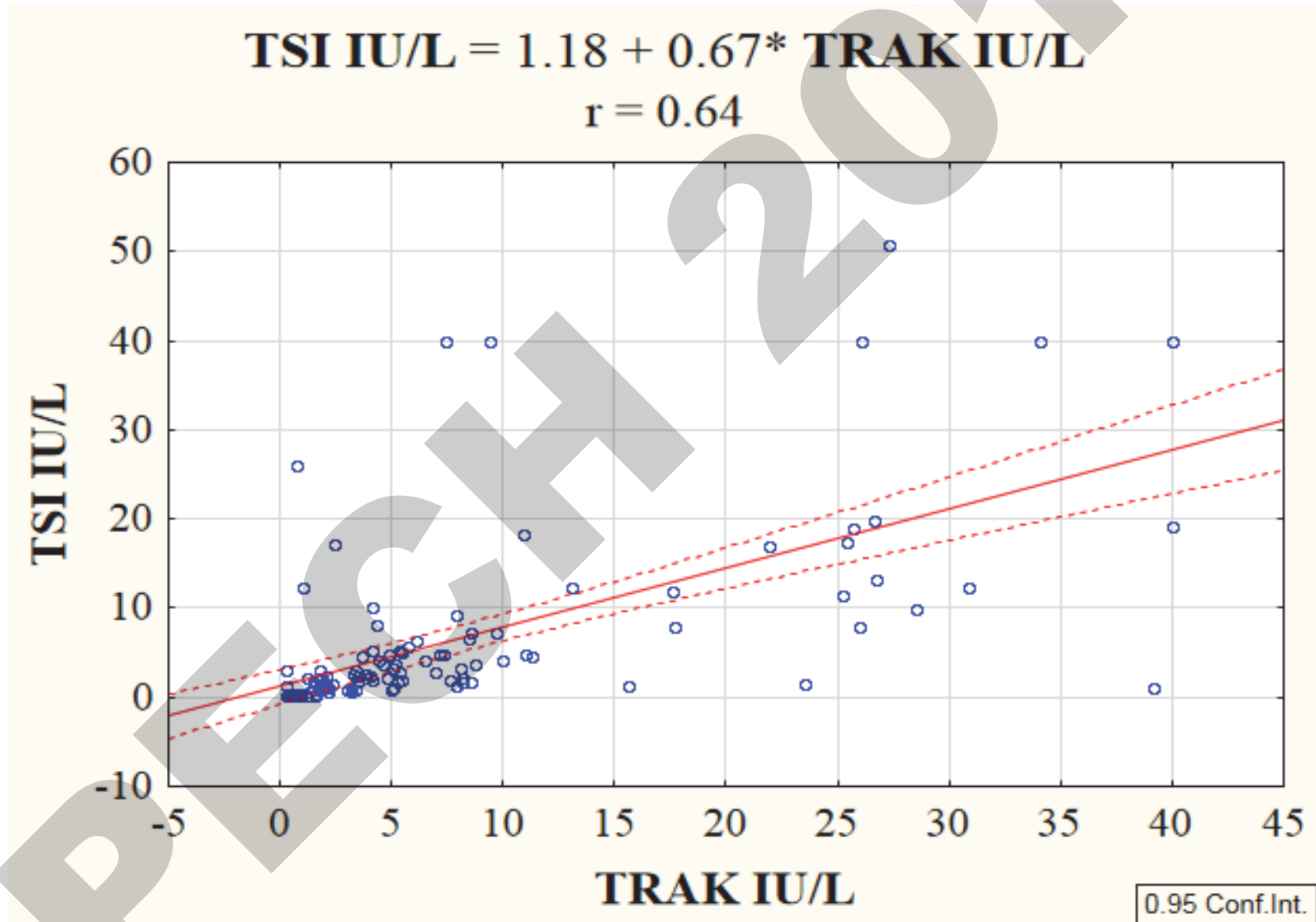


Korreláció a TRAK és TSI szintek között

N=240

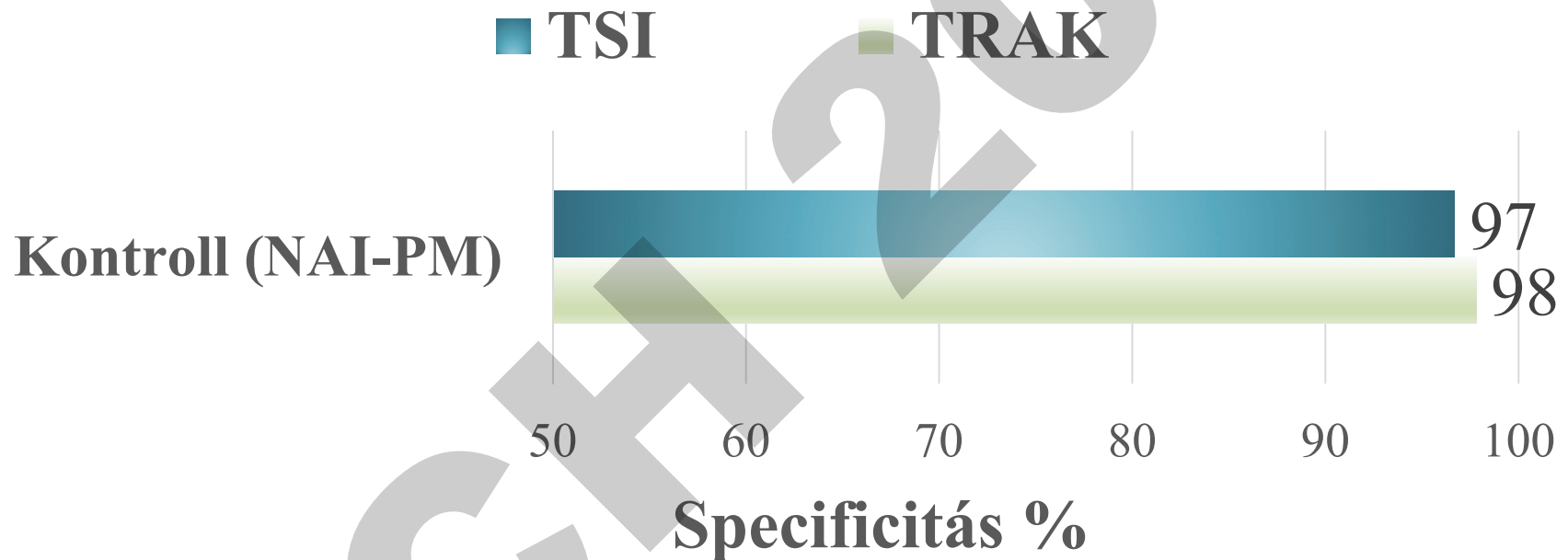


Korreláció a TRAK és TSI szintek között a 110 Graves Basedow beteg esetében



A TRAK és TSI értékek specificitása a nem autoimmun kórokú pm. betegekben

Cut off: 0,5 IU/L

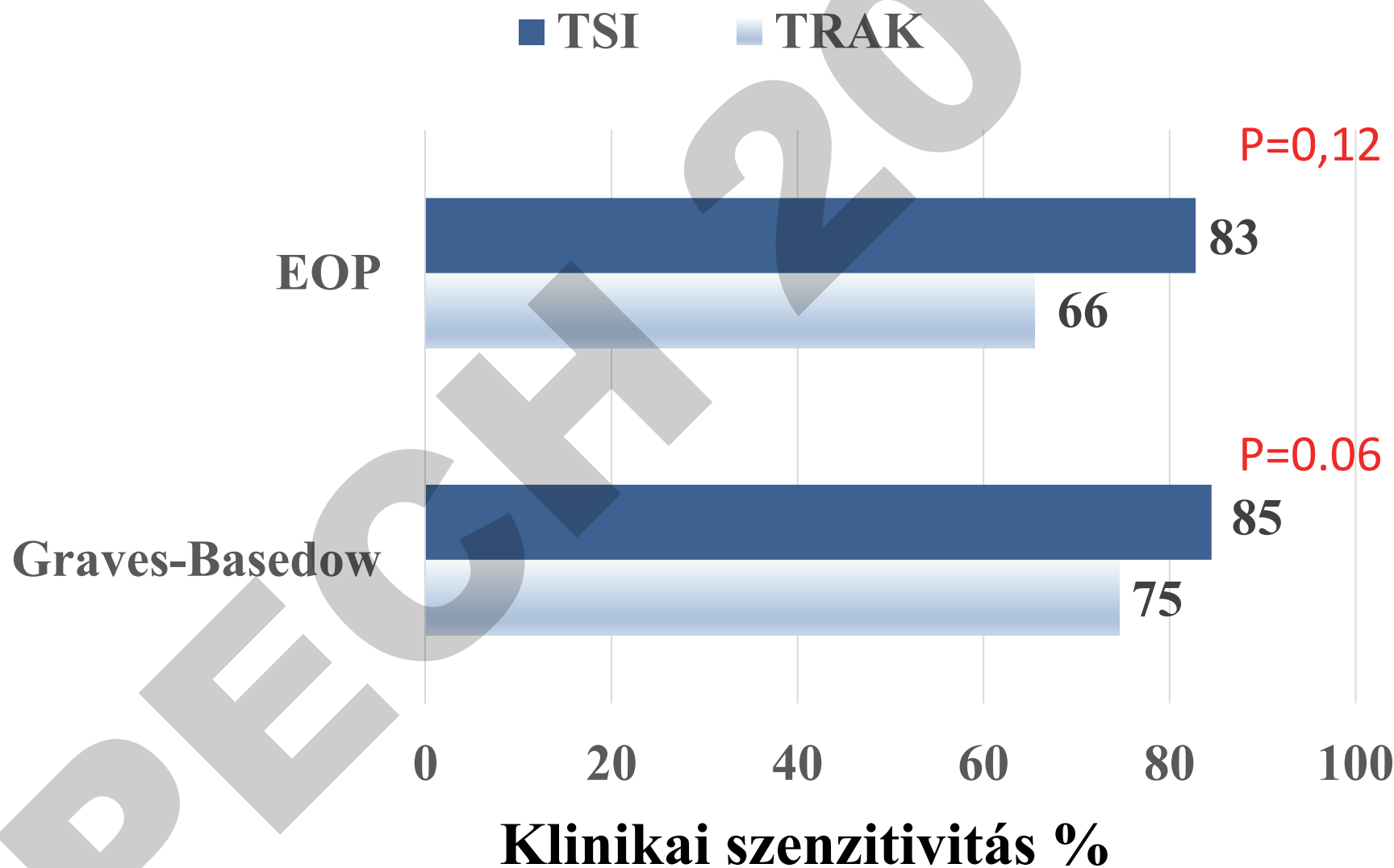


Hashimoto thyreoiditisben a pozitivitási gyakoriság:

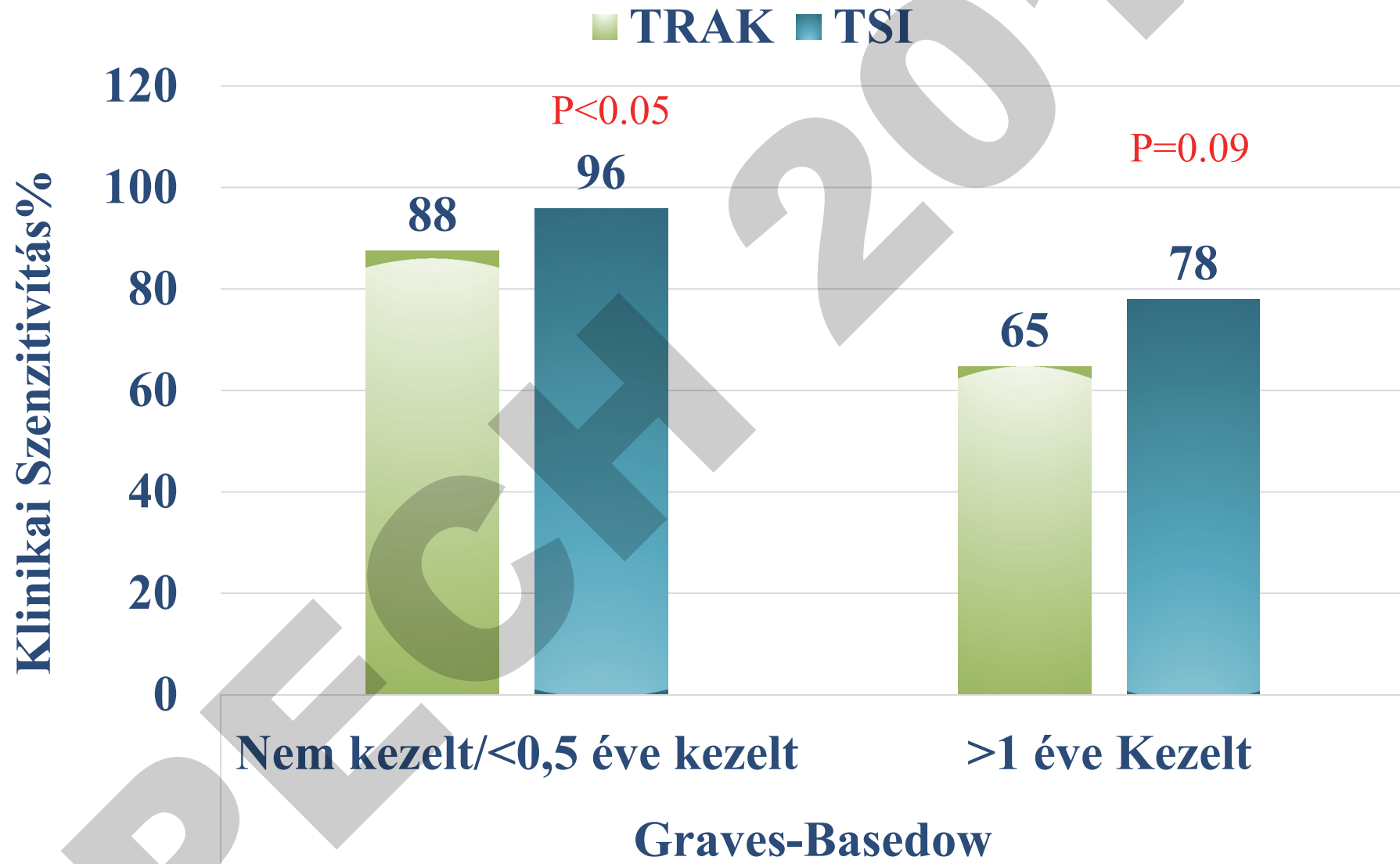
TRAK: 6 eset (6/37)

TSI : 7 eset (7/37)

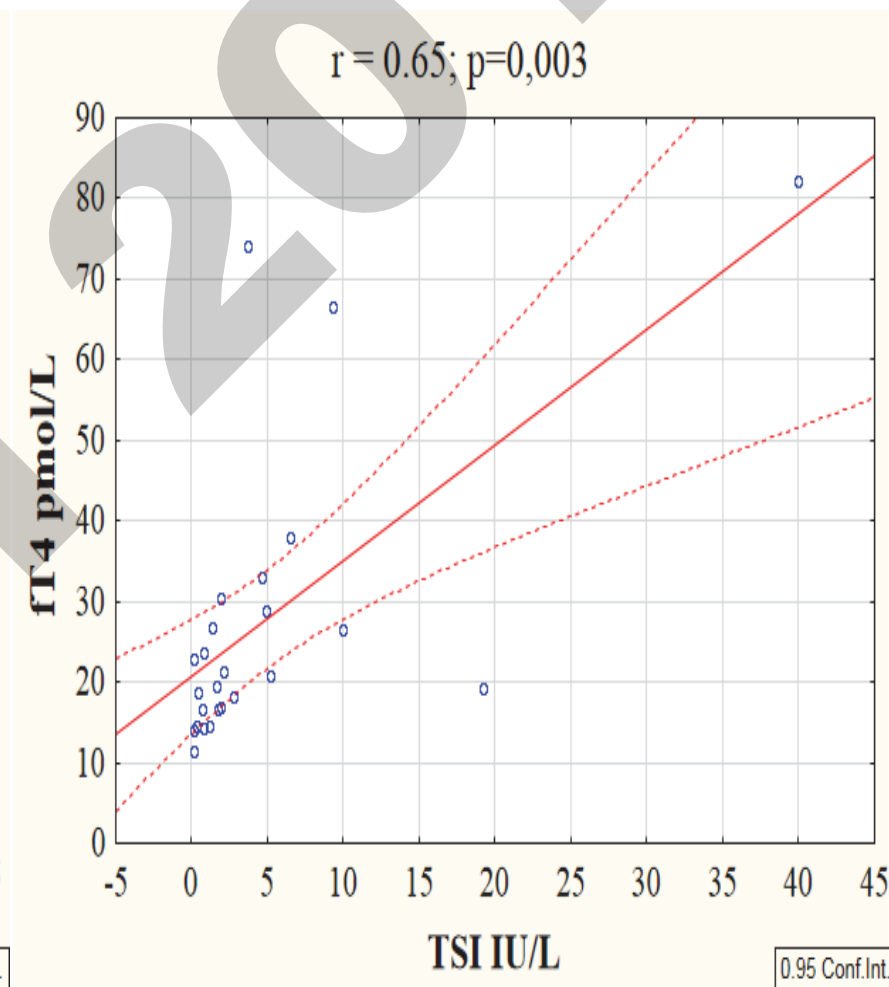
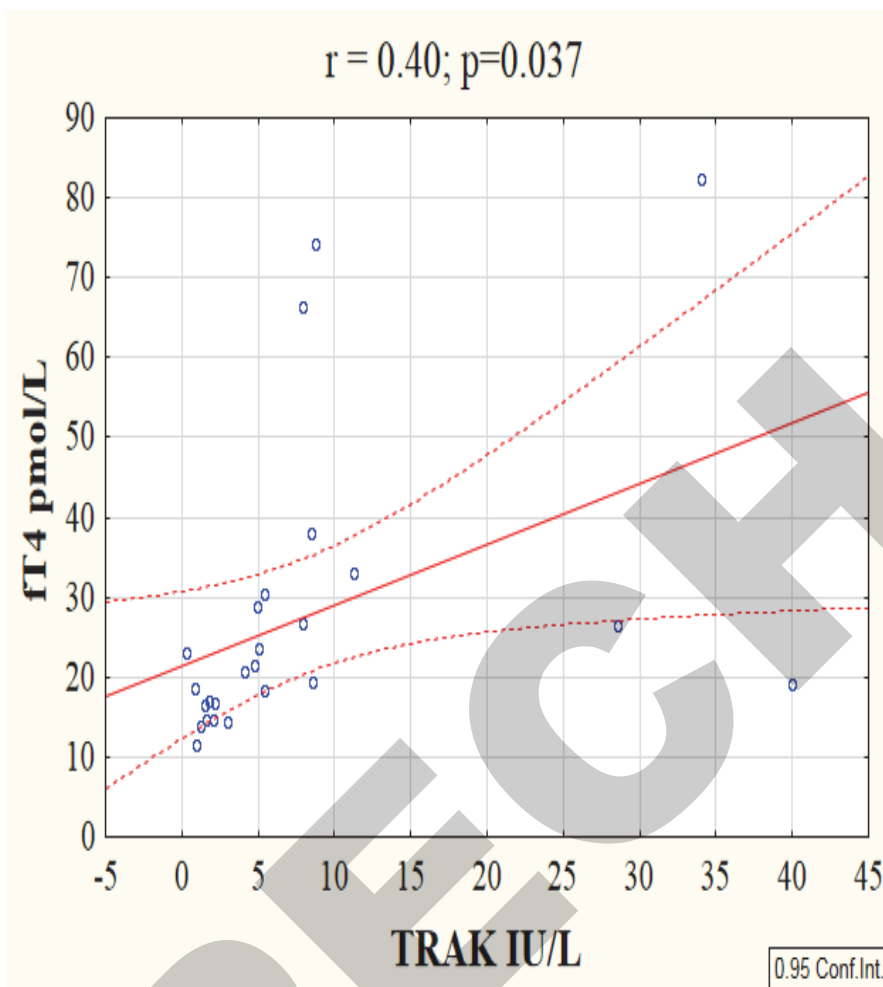
A TRAK és TSI módszer szenzitivitása Graves-Basedowban és EOP-ben



A TRAK és TSI értékek szenzitivitása Graves-Basedow kórban a kezelés időtartamának figyelembevételével



PM-funkció és antitestek közötti korrelációk: nem kezelt GB betegek



Regressziós analízis:

TRAK(függő) Beta=0,42 ; $p=0,037$

TSI (függő) Beta=0,65 ; $p<0,0001$

KÖVETKEZTETÉSEK-I.

1. A TSI titerek közel 30%-al alacsonyabbak a TRAK titernél. A TSI-fT4 közötti magasan szignifikáns pozitív regresszió ($b=0,65$) jól alátámasztja az antitest stimuláló jellegét.
2. A TSI módszerrel 10-17%-al jobb klinikai szenzitivitás érhető el úgy GB, mint EOP betegekben. Azonban ez még csak közelíti ($p=0,06$) de nem éri el szignifikancia határát.
3. A nem kezelt v. $<0,5$ éve kezelt GB-ben a két módszer közötti különbség már szignifikáns.

KÖVETKEZTETÉSEK-II.

4. A hosszabb ideje kezelt GB betegekben a 13%-al jobb TSI szenzitivitás felveti, hogy a TSI alkalmasabbnak ígérkezik a terápiás monitorozásban is, de bizonyításához további vizsgálatok, illetve több klinikai tapasztalat szükséges.
5. A TSI vs. TRAK pontosabb klinikai helyének meghatározásában később olyan prospektív klinikai vizsgálatra van szükség, ahol a GB+EOP-s betegeknel figyelembe kell venni az EOP klinikai stádiumát, azaz a „clinical activity score”-t.
6. A TSI további vizsgálataitól azt reméljük hogy a remisszió és relapszus között különbséget tudjon tenni.
7. Segít-e annak eldöntésében, hogy a több, mint 1,5 éve thyreostaticummal kezelt betegeknel elhagyható- e thyreostaticum?

KÖSZÖNETTEL TARTOZUNK:

**A SIEMENS CÉGNEK A DIAGNOSTICUM
ZRT-NEK ÉS A SYNLAB KLINIKAI KÉMIAI
LABORJÁNAK** hogy munkánkhoz az új TSI reagenst
költségmentesen rendelkezésre bocsátották, valamint a
TSI mérések kivitelezéséért

A tanulmányban részt vevő kollégáinknak :

Prof. Dr. Lakatos Péter

Kovács Gábor László

Koller Kinga