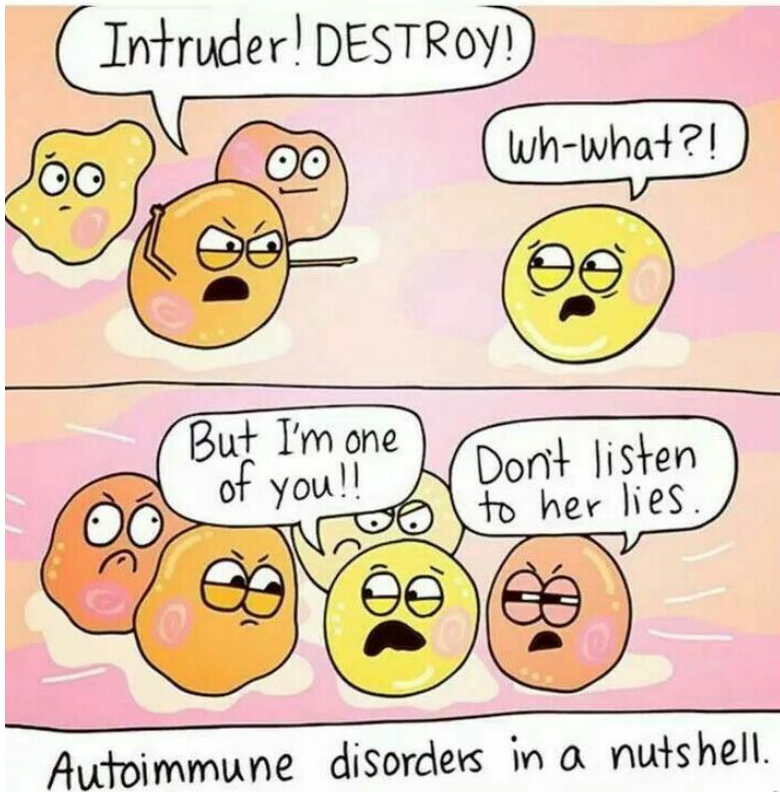


AUTOIMMUN PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK

2017.05.18. Dr. Telkes Mária



Mi is az az autoimmunitás?



- A **kóros immunreguláció** miatt az immunrendszer sejtjei **idegennek** ismerik fel saját sejtjeiket, illetve azoknak antigenitásában résztvevő részeit (epitópjait)
- Attól függően, hogy **az epitópok milyen mértékben közösek**
 - **Szisztémás** a szervezet jelentős részét érintő folyamat
 - Egyes szervekre lokalizálódó **szervspecifikus** autoimmun betegségek

Történelmi áttekintés



Hakaru Hashimoto circa 1912

- **Hashimoto thyreoiditis** -1912 Berlin
Hakaru Hashimoto struma lymphomatosa első leírása
- **Primer pajzsmirigy elégtelenség**
(valószínűleg a Hashimoto thyreoiditis végstádiuma)
- **Terhesség és thyreoiditis összefüggése-postpartum thyreoiditis**
- **Roitt és munkatársai** 1956-ban írták le az autoantitestek jelenlétét Hashimoto thyreoiditisben (Lancet)
- **Graves' kór**- Robert Graves ír orvos 1835-ben írta le a hyperthyreosis ezen formáját



A pajzsmirigy autoimmunitás fő típusai

Állapot	Golyva	Pajzsmirigy működés	Jellemzők
Fokális thyreoiditis	Nincs	Normál vagy szubklinikus hypothyreosis	Manifeszt hypothyreosis
Hashimoto thyreoiditis	Általában nagy	Normál vagy hypothyreosis	Erősen pozitív thyreoglobulin és TPO autoantitestek
Atrófiás thyreoiditis	Nincs	Hypothyreosis	Feltehetően végstádium
Silent thyreoiditis; Postpartum thyreoiditis	Kis méretű	Átmeneti hyperthyreosis és/vagy hypothyreosis	Maradandó hypothyreosisba megy át
Graves kór	Változó méretű	Hyperthyreosis	Ophtalmopathia, stimuláló antitestek

A szervspecifikus autoimmun betegségek 5-10 %-át teszik ki!!

Pajzsmirigy autoimmunitás előfordulása-hypothyreosis (1950-2012 közti tanulmányok összegzése)

Worldwide Incidence of Autoimmune Hypothyroidism

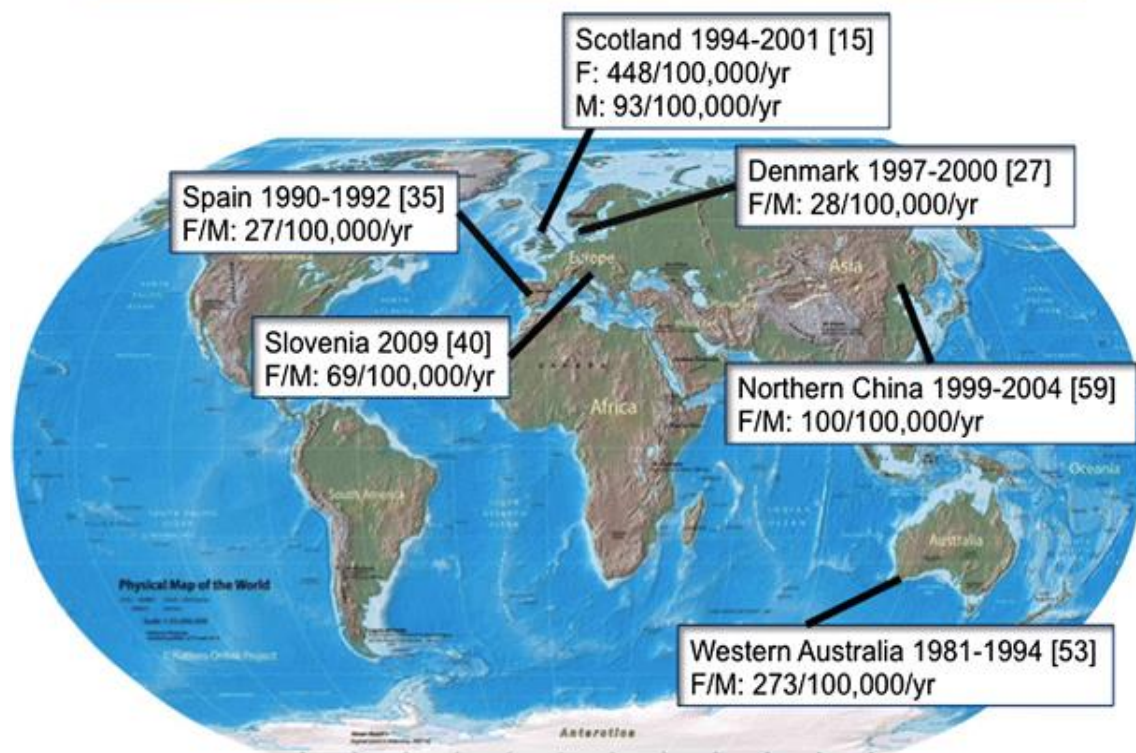


Fig. 3 Worldwide reported incidence of autoimmune hypothyroidism. The incidence data are taken from the recent studies in each region. While diagnostic criteria differed slightly in each study, this is unlikely to account for the very large differences between regions. *Note:* The subjects included in the Northern China study [59] were 75 % female, hence an incidence of 100/100,000/year for the entire population is likely an overestimate

The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity
Donald S. A. et al. Endocrine (2012) 42:252-265 Review

Pajzsmirigy autoimmunitás előfordulása-hypothyreosis

Kor-specifikus előfordulás

Férfi-nő arány

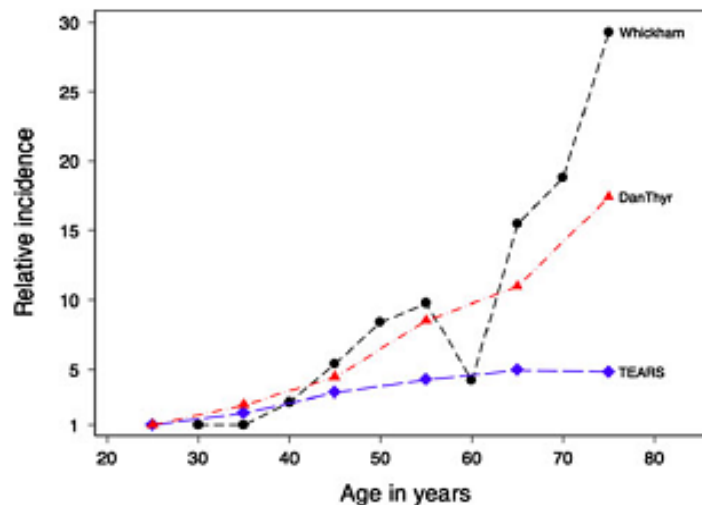


Fig. 5 Age-specific relative incidence of spontaneous hypothyroidism in three studies. The incidence is depicted relative to a baseline incidence level for each study. Data are taken from the Wickham study (women; 1972–1993) [12], TEARS (women; 1993–1996) [14], and the DanThyr study (both sexes; 1997–2000) [27]

The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity
Donald S. A. et al. Endocrine (2012) 42:252-265 Review

EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (2006) 154

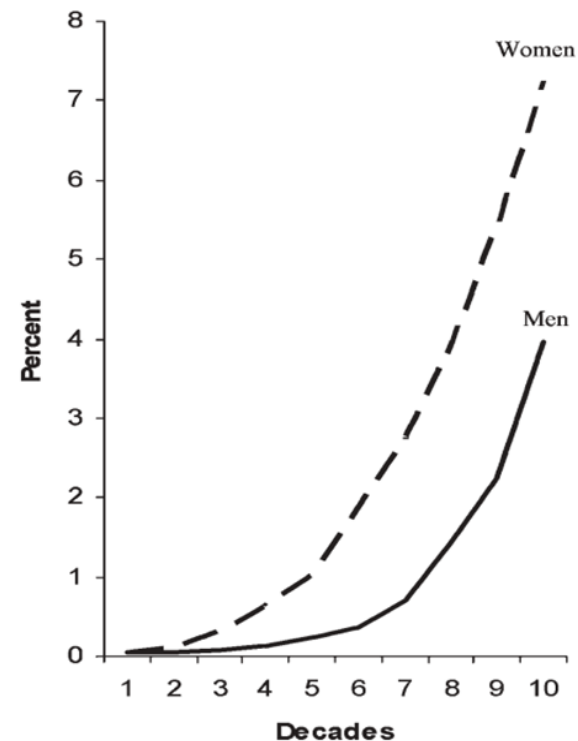


Figure 2 Age-conditional risk for having diagnosed hypothyroidism in women and men. This is the probability (risk) of having developed hypothyroidism under the condition that the subject will attain the specific age.

Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark
Allan Carlé et al European Journal of Endocrinology (2006)15421–28

Pajzsmirigy autoimmunitás előfordulása- Graves kór

Worldwide Incidence of Graves' Disease

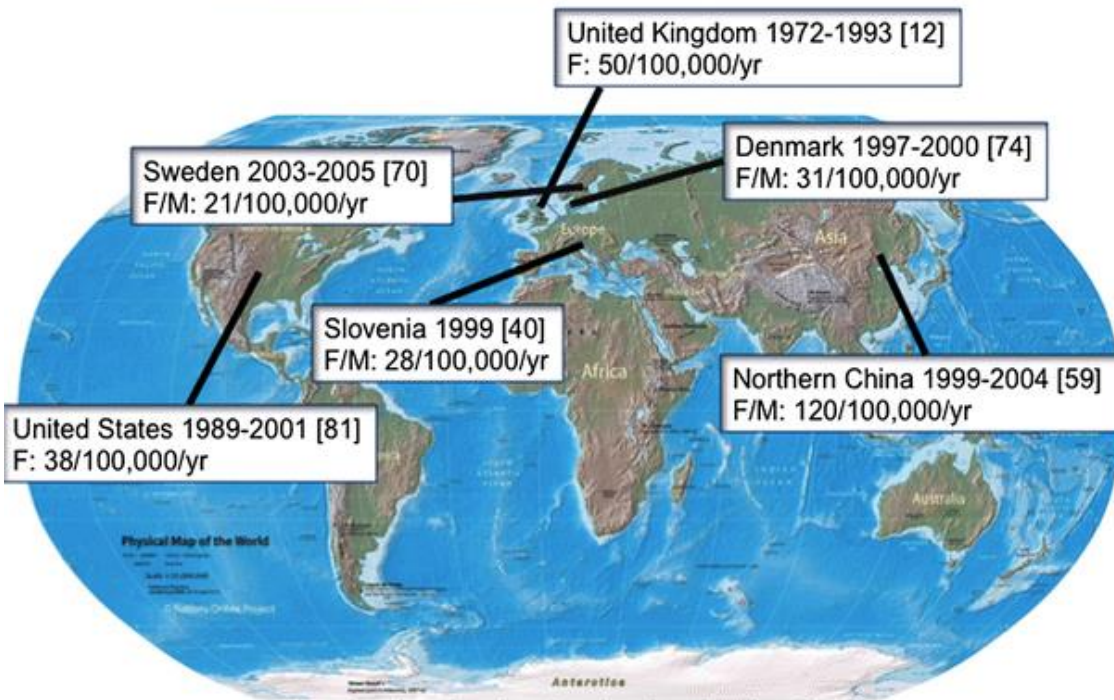


Fig. 4 Worldwide reported incidence of Graves' disease. The incidence data are taken from the recent studies in each region. *Note:* The subjects included in the Northern China study [59] were 75 % female, hence an incidence of 120/100,000/year for the entire population is likely an overestimate

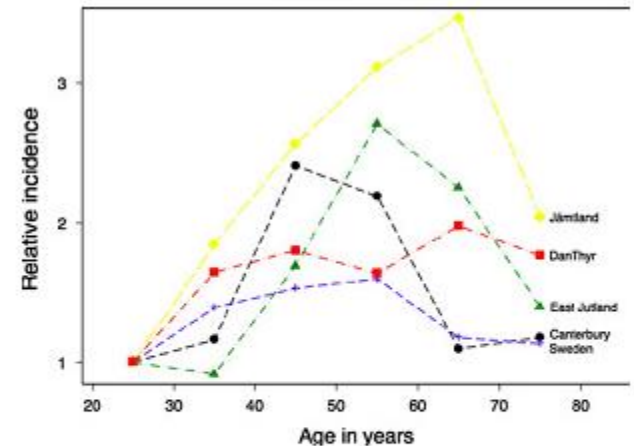
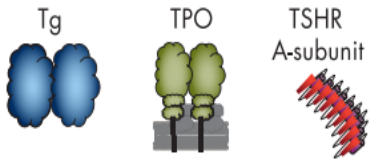


Fig. 6 Age-specific relative incidence of Graves' disease in five studies. The incidence is depicted relative to a baseline incidence level for each study. Data are taken from Jämtland, Sweden (1975-1984) [71], Canterbury, New Zealand (1983-1985) [84], East Jutland, Denmark (1987-1988) [73], the DanThyr study (1997-2000) [74], and the Swedish Thyroid Study (2003-2005) [70]

The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity
 Donald S. A. et al. Endocrine (2012) 42:252-265 Review

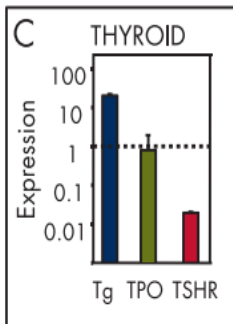
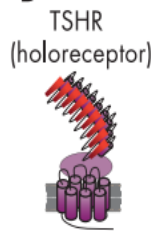
Az autoimmunitásban résztvevő autoantigének és jellemzői

A THYROID AUTOANTIGENS



Type of protein	Soluble	Membrane-bound *	Soluble
Size kDa)	2 X 300	2 X 100	~ 60
Thyroid concentration	++++	++	+
# of peptides	++++ **	++ *	+
Glycosylation	12% *	10% *	~40% **
Binds to Mannose receptor	Yes *	No	Yes *
Polymorphism	Yes *	No	Yes *
Immunogenicity	High 5*	Some 3*	Some 4*

B

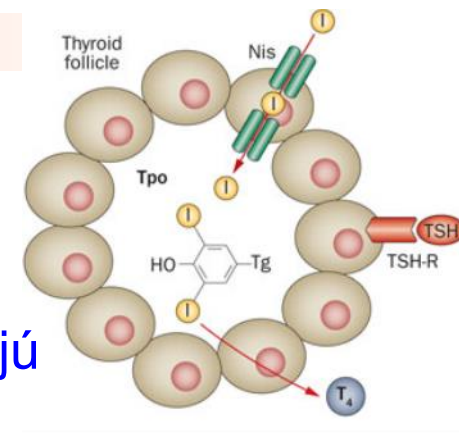


- Thyreoglobulin(Tg)
- Thyroidea stimuláló hormon receptor(TSH-R)
- Thyroid peroxidase(TPO)
- NIS (natrium jodid symporter), pendrin

Az első három fehérje komplex glikozilált molekula, a funkcióhoz nélkülözhetetlen posztranszlációs módosuláson esnek át, aminek az autoimmunitáshoz köze van

Thyreoglobulin (Tg)

- A thyreoglobulin a **legnagyobb méretű és koncentrációjú autoantigén** a pajzsmirigyben
- Oldható fehérje molekula, amely két 330-kDa molekulasúlyú monomer láncból áll (homodimer glykoprotein), a pajzsmirigy folliculus sejtjei szintetizálják
- A folliculusok által képzett **acinusokban** található **kolloidban** tárolódik és jodináción megy keresztül
- A Tg molekulában történik a pajzsmirigy hormonok termelődése és a jód tárolása
- Kis mennyiségben **bekerül a keringésbe a folliculusokból nem jodinált formában** direkt exocytosisal, ezért a Tg egészségesek szérumában kimutatható 3-40 ng/mL koncentrációban



Thyreoglobulin(Tg)

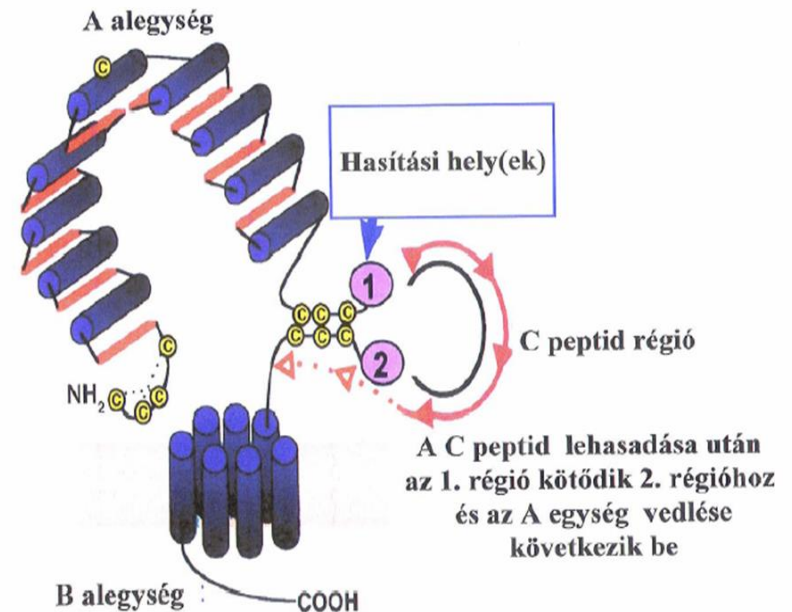
- **A thyreoglobulin gén:**
 - teljes szekvenciája ismert
 - a **Tg gén** a **8.** kromoszómán helyezkedik el
 - transzkripciójában a **TSH**-nak döntő szerepe van
- A molekula felszínén **2 major és 39 minor epitóp régiót** határoztak meg, amelyekhez az **autoantitestek eltérő módon kötődnek**
- **A Tg elleni antitestek jellemzői (Tg-Ab):**
 - nem aktiválják a komplement rendszert, **IgG** alosztályba tartoznak
 - citotoxikus hatásuk az **antitest dependens cellularis citotoxicitással** függ össze
- A **Tg jodinációja** módosíthatja az epitóp kötő mintázatokat, ez sokrétű molekuláris konfigurációt eredményez
- A Tg jodinációja a molekula alakjának megváltozását és ezzel az antigén epitópok változását okozza(polimorfizmus)

Thyreoglobulin(Tg)

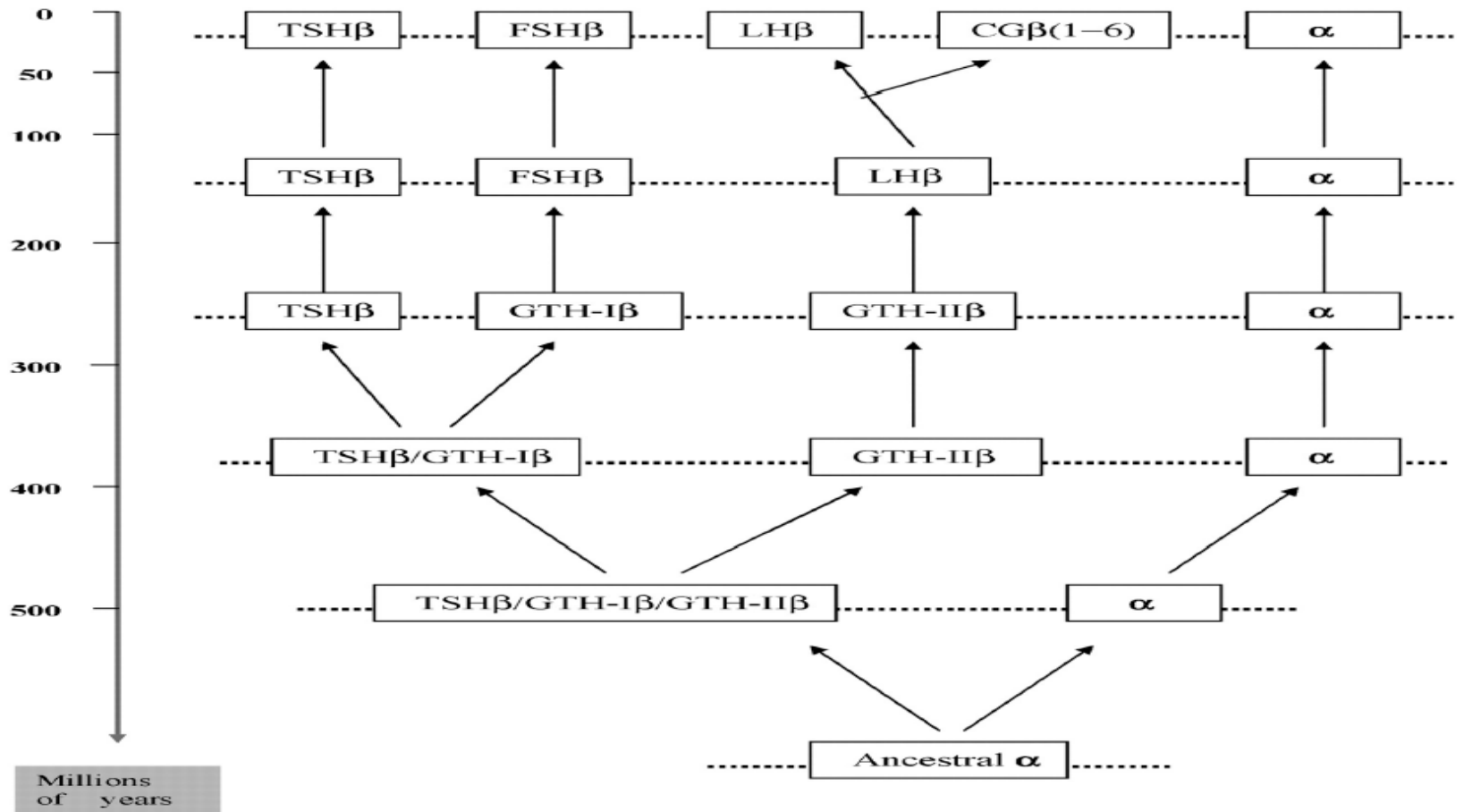
- A Tg poszttranszlációs módosulásai:
 - Glikoziláció
 - Jódózottság- a jódekkészlet függvénye
 - Foszforiláció
 - Szulfatáció
- A Tg és az MHC (fő hisztokompatibilitási komplex) genetikai polimorfizmusának fontos szerepe van az autoimmun folyamat létrejöttében

TSH-R(TSH receptor)

- **764 aminosavat tartalmazó glycoprotein, a G-protein típusú receptor családba tartozik, rokonságban van az LH, FSH és más hormonok receptoraival**
- Elsősorban a **pajzsmirigy** sejtjeiben található, de **más** sejtekben is előfordul: adipocyták, fibroblastok, csontsejtek
- A TSH receptort kódoló gén a **14 –es kromoszóma hosszú karjának 3. régió 1. sávjában** található
- **A TSH receptornak két alegysége van:**
 - Extracellularis A subunit
 - Transzmembrán B subunit
- A TSH receptor extracellularis része képes leválni és szolubilis formát képezni
- **Ez a szolubilis TSH receptor TSH-t és TSH-R elleni antitestet is meg tud kötni**
- TSH vagy TSH-R elleni antitest hatására a sejt aktiválódik , fokozott mértékben termel **cAMP-t, amelyet meg lehet határozni**



TSH, FSH, LH, HCG phylogenesis

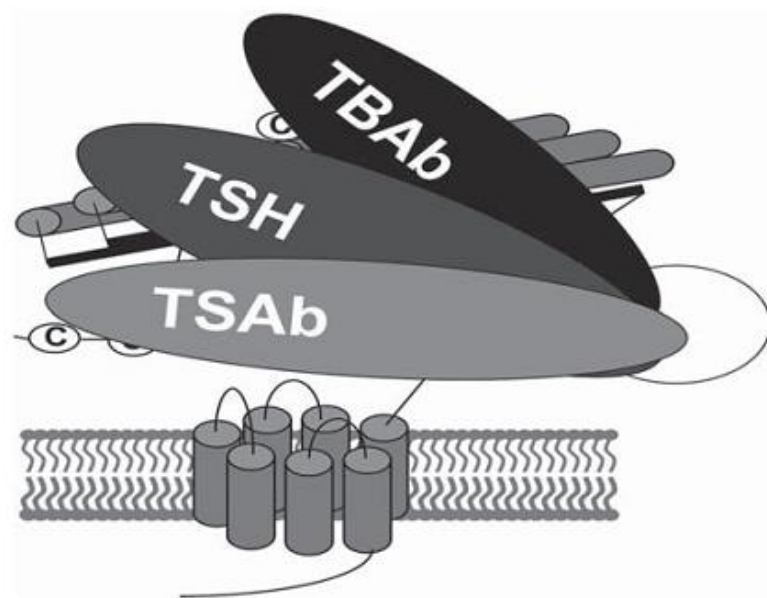


A TSH receptorrel szoros rokonságban levő LH és FSH receptorainál nem fordul elő ectodomén leszakadás.

A gonadotropin receptoroknál nem alakul ki autoimmunitás.

TSH-R elleni antitestek típusai

- A **stimuláló antitest** a **TSAb** az extracellularis domain N terminalis régiójához kötődik és a **TSH hatását utánozza hyperthyreosist** okoz, nem hat rá a feed-back
- A **blokkoló antitest** a **TBAb** **szterikus gátlással** a TSH-R aktiválását akadályozza **hypothyreost** okoz
- **Fontos:** mindkét antitest átjut a placentán!!! **tranziens neonatalis hypo- vagy hyperthyreosist** okoz
- **Neutrális** antitestek, ezek funkcionális jelentőségét még nem tisztázták



6. ábra

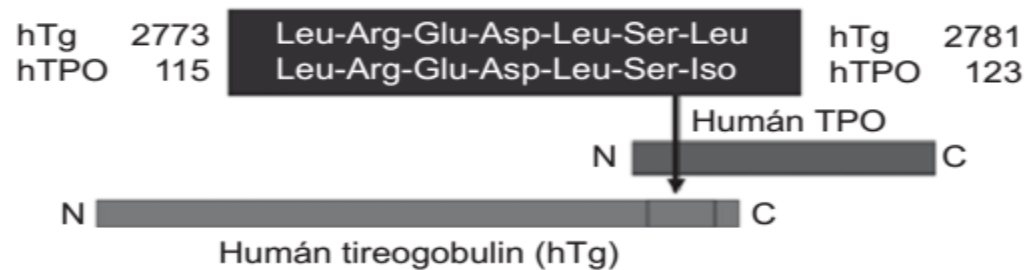
A TSH-R-hez kötődő TSH, stimuláló antitest (TSAb) és gátló antitest (TBAb)

TPO(thyroid peroxidase)

- Eredetileg **microsomalis antigénnek** írták le, 1985-ben azonosították mint TPO-t, azaz a T3 és T4 szintézisében kulcsfontosságú **enzimet**
- 107 kDa molekulásúlyú, 933 aminosav tartalmú nagy **membrán asszociált globuláris glycoprotein, hem prosztetikus** csoporttal
- A hem fontos az enzimatiszus aktivitáshoz, de nem játszik szerepet az antigenitásban
- A pajzsmirigy **follikularis** sejtek apikális felszínén és a citoplasmában mint **dimer** van jelen, döntő szerepe van **a Tg-molekula jodinálásában**
- A **TPO gén a 2. kromoszóma** rövid karján helyezkedik el, teljes szekvenciája ismert

TPO(thyroid peroxidase)

- **Sejtfelszíni antigén** ami a sejtközvetített cytotoxicitásban vesz részt
- A **TPO elleni antitestek** egy részéről tudjuk, hogy **direkt citotoxikusak**, másik csoportjuk pedig **gátolja az enzim aktivitását**
- A betegek gyakran mind a hTg, mind a TPO elleni antitestekre pozitívak, ennek oka hogy mindkét molekulában közös epitópszakasz található
- A szérumban található TPO autoantitesteknek nagy affinitása van az intakt TPO molekula **immundomináns** régiója iránt
- Az **antitest az IgG alosztályba** tartozik és **komplement kötő** tulajdonsággal rendelkezik



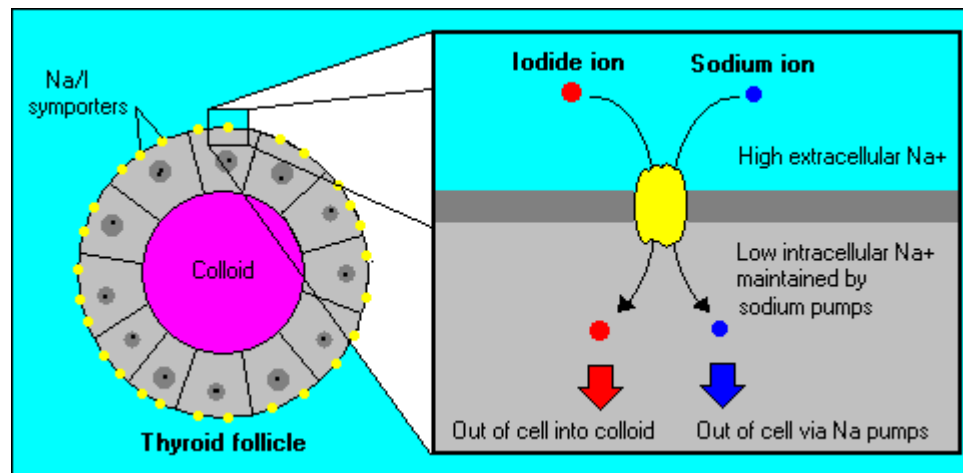
2. ábra | A TPO és a Tg közös epitópszakasza

TPO(thyroid peroxidase)

- A humán TPO-on többszörös B-sejt reaktív epitópok vannak jelen, különböző antiszérumok az antigén különböző formáját ismerik fel
- Ezek az epitópok feltehetőleg genetikailag determináltak és stabilak minden betegben

Más antigének

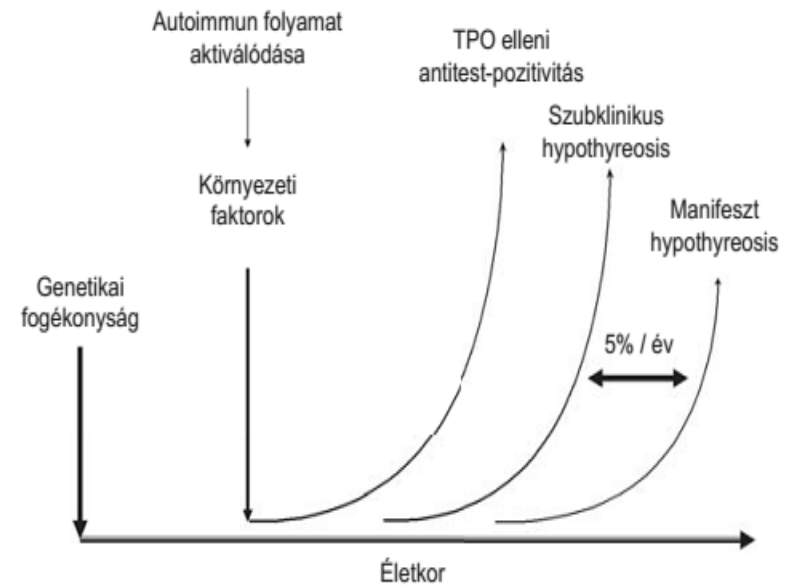
- NIS: Na/I symporter, szerepet játszhat az AIT pathogenezisében, expressziós mintája megváltozik (Graves' kór, Hashimoto thyroiditis)



- Dejodináz, pendrin

Autoimmun thyreoiditisek(AT) jelentősége

- **Három fő típus:**
 - **Hashimoto thyreoiditis**-struma lymphomatosa
 - **Atropiás thyreoiditis**-a pajzsmirigy alig nagyobb vagy az átlagosnál kisebb
 - **Néma (silent) thyreoiditis**- klinikai tüneteket nem okoz
- Az AT gyakran **szubklinikus** formában jelenik meg, később alakul ki a **manifeszt hypothyreosis**
- Nőkben lényegesen gyakoribb, mint férfiakban
- A szülések 3-17 %-ban mutattak ki **postpartum thyreoiditist** a szülést követő hónapokban
- **Autoimmun thyreoiditis** és a következményes hypothyreosis áll a **meddőség**, menstruációs zavarok hátterében



| A TPO elleni antitestek időbeni megjelenése és a hypothyreosis kialakulásának időbeni kapcsolata

Dr. Balázs Csaba: Orv. Hetil.2012,153,1013-1022

**A betegség korai felismerése fontos,
mert szubklinikus formában is jelentős az
ischaemiás szívbetegség kockázata !!**

AT aetiológia- genetikai tényezők

■ **Monogénes:- ritkák**

- autoimmun thyreoiditis ritka formája az immun regulátor gén (AIRE) mutációja
- IPEX (immunodiszreguláció, polyendocrinopathia, enteroptahia)- X kromoszómához kötött FOXP3 gén mutációja

■ **Multigénes:**

■ **fő hisztokompatibilitási komplex gének szerepe**

- Hashimoto thyreoiditisben **HLADR3**
- Postpartum, illetve atrophias thyreoiditisben **HLADR5** frekvenciájának emelkedését tapasztalták
- A **DR3, a DQ8** allélek fogékonyak a betegségre, a DR2, a DR4 és DQ6 allélek rezisztensek

- **Citotoxikus T-lymphocyta antigén-4 (CTLA-4)** lényeges az immuntolerancia kialakulásában a **CTLA-4 gén egyes (G49) alléljei** fokozott hajlamot jelentenek autoimmun betegségre

■ **Thyreoidea specifikus gének:**

- Az AT-re fogékony gént a **Tg gén helyének (8. kromoszóma) közelében sikerült megtalálni (8q24)**, és az is kiderült, hogy az **egyes Tg-pontmutációk (SNP-k)** eltérő mértékben növelhetik a betegség iránti fogékonyságot

- **A genetikai háttér mellett epigenetikai tényezők, a DNS-szekvenciákban nem kódolt mechanizmusok is fontosak a folyamat létrejöttében**

Basedow-Graves kór genetikai háttere

- **MCH II osztály** antigénjeinek expresszióját a TSH fokozza
- A BG kóros betegekből szeparált IgG stimulálja a pajzsmirigy sejteket és a **HLA-DR** expressziót is növeli
- **HLA DR3** jobb markere a BG-kórnak, mint a vele kapcsolt B8

AT aetiológia- nem genetikus tényezők

epidemiológiai vizsgálatok hívták fel a figyelmet

■ Diétás tényezők

- A **jód** potenciónalis hajlamosító szerepe, a szükségesnél **több jód** bevétele, az antigenitás megváltozását, autoantigén fokozott expresszóját váltja ki
- Alkoholbevitel- protektív
- D- vitamin hiány
- Szelén hiány

■ Toxinok:

- Az Enteropatogén Yersinia virulenciájáért felelős plazmid fehérje (YOP) **TSH kötőhellyel és szuperantigén** tulajdonsággal rendelkezik, ezzel elindítja az autoimmun folyamatot a genetikailag fogékony egyedekben
- Egyéb infekciók, vírus infekció
- Környezeti sugárexpozíció, alacsony dózis, reaktor balesetek után nőtt az autoimmun thyreoiditisek száma
- Különböző gyógyszerek: lithium, amiodaron, antineoplastikus szerek

AT aetiológia-pajzsmirigyet károsító vegyszerek thyroid chemical disrupter TCD

- A **TCD-k** (dioxinok, furánok..)gátolják a :
 - Jódfevételt
 - Hormontermelést
 - Hormonkonverziót (T4-T3)
 - T4-T3 szállítást
 - Receptorok aktiválódását
 - Hormonok lebomlását
- Felépítésükben eltérő kémiai anyagok a pajzsmirigyhormon **receptorokhoz kötődnek**, agonista illetve antagonistá hatást váltanak ki
- Pajzsmirigy rák és autoimmunitás összefüggése?

Az autoantitestek kimutatásának módszerei

■ Antithyreoglobulin antitest:

- Egyszerű precipitin
- Haemagglutináció
- Immunfluoreszcencia a pajzsmirigy szöveten
- Érzékenyebb ELISA vagy radioimmunoassay
- Nem izotópos kompetitiv vagy nem kompetitiv automatizált immunoassay

■ TSH-R antitest:

- TSH Receptor teszt (TRAb assay vagy TBII v TSH Binding Inhibition Immunglobulin assay)
- Bioassay, ami sejtkultúrát alkalmaz a biológiai válasz vizsgálata történik cAMP méréssel–technikailag nehezebb

■ Anti-TPO antitest:

- Komplement fixáció
- Immunfluoreszcencia a pajzsmirigy szöveten, manuális agglutináció
- Automatizált, specifikusabb immunoassay

Visszavezethetőség:

Tg-Ab:

- Kalibráció a **65/93 Standard** –ra nagy a módszerek közötti különbség

TPO:

- A modern assay-k tisztított vagy rekombináns TPO-t használnak
- Annak ellenére, hogy a kalibráció ugyanarra a **NIBSC** (National Institute for Biological Standards and Control) **66/387 standard** készítményre történik nagy a módszerek közötti különbség

TSH-R antitest:

- Az NIBSC 90/672-es kalibrátor a referencia anyag
- TRAb assay, ami human thyroid stimulating monoclonal antibody (M22)alapú



**MIKOR KELL MÉRNI EZEKET
AZ ANTITESTEKET?**

Estimated prevalence of antithyroid antibodies (in percent)

Group	Anti-TSHR Ab	Anti-Tg Ab	Anti-TPO Ab
General population	0	5 to 20	8 to 27
Graves' disease	80 to 95	50 to 70	50 to 80
Autoimmune thyroiditis	10 to 20	80 to 90	90 to 100
Relatives of patients with autoimmune thyroiditis	0	30 to 50	30 to 50
Type 1 diabetes	0	30 to 40	30 to 40
Pregnant women	0	about 14	about 14

Anti-TSHR Ab: anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibodies;
anti-Tg Ab: anti-thyroglobulin antibodies; anti-TPO Ab: anti-thyroid
peroxidase antibodies.

ANTI-TPO

- **Az anti-TPO becsült prevalenciája függ:**
 - Az alkalmazott módszer **szenzitivitásától és specificitásától**
 - Etnikai, geográfia tényezőktől-megfelelő **jódbevitel** növeli az anti-TPO előfordulását
 - **Populációs vizsgálatok adatai szerint**
 - USA, Japán:~11%
 - Európai országok:~6 %
 - Nőknél magasabb a prevalencia, mint férfiaknál
- **Az anti-TPO pozitivitás jellemző:**
 - Graves kóros betegek 70-80 %-a
 - Hashimoto thyreoiditises, posztpartum thyreoiditises betegek 100 %-a
 - Az életkorral nő az anti-TPO előfordulása, ugyanúgy, mint a szubklinikus és manifeszt hypothyreosis
 - Az anti-TPO jelenléte klinikailag euthyreoid egyéneknél a későbbi manifeszt hypothyreosis kialakulását vetíti előre

ANTI-TPO mérés klinikai alkalmazása

- A legszenzitívebb teszt az **autoimmun thyreoiditis kimutatására**, a TPOAb az első abnormalitás, ami megjelenik a Hashimoto thyreoiditis miatt kialakult hypothyreosisban,
- Azokban a terhesekben, akiknél a **korai terhességben a TPOAb kimutatható** nagy a kockázata a postpartum thyreoiditis kialakulásának
- Vetélések és sikertelen in vitro fertilizáció esetén
- **Amiodaron, Interferon alpha, Interleukin-2, Lithium terápia** során, mivel ezek az autoimmun folyamatot beindíthatják
- **Szűrőmódszernek nem ajánlott!!**

TSH-R antitestek klinikai alkalmazása:

- A **hyperthyreosis okának** tisztázására, a Graves ophthalmopathia előrejelzésére
- A **neonatalis hyperthyreosis** kockázatának becslése Graves' kórban szenvedő nőknél (transzplacentárisan átjut)
- A **postpartum thyreoiditis** megkülönböztetése a Graves' kórban kialakuló postpartum **thyreotoxicosistól**
- Hyperthyreosis **radiojód kezelése** előtt az **ophthalmopathia** előrejelzésére

TSH-R antitestek titere változik:

Csökken

- A **thyreosztatikus** terápia bevezetése után
- Subtotális vagy közel totális/ totális **thyroidectomia** után- az antigén forrás eltávolítása

Növekszik

- **Radiojód terápiát** követően, talán
 - az antigén fokozott véráramba történő kiválasztása
 - és az antigén prezentáló sejtek jelenléte miatt

Anti-thyreoglobulin antitestek klinikai alkalmazása:

- A TgAb-nek az **alacsony specificitás** miatt az autoimmun thyreoiditisek diagnosztikájában nincs klinikai jelentősége, az átlag populáció 11 %-a pozitív TgAb-re
- Differenciált pajzsmirigy carcinomás betegek 20-30 %-ában fordul elő anti-Tg pozitivitás, ezért szükséges monitorizálni, a Tg mérés mellett a totál thyreoidectomia után
 - mivel a TgAb jelenléte a Tg mérés eredményét zavarja
 - a módszertől függően hamisan alacsony vagy magas értéket mérünk
- TgAb megjelenése pajzsmirigy szövet jelenlétére utal, mint **támogató tumormarker** alkalmazható

A TgAb mint támogató tumormarker

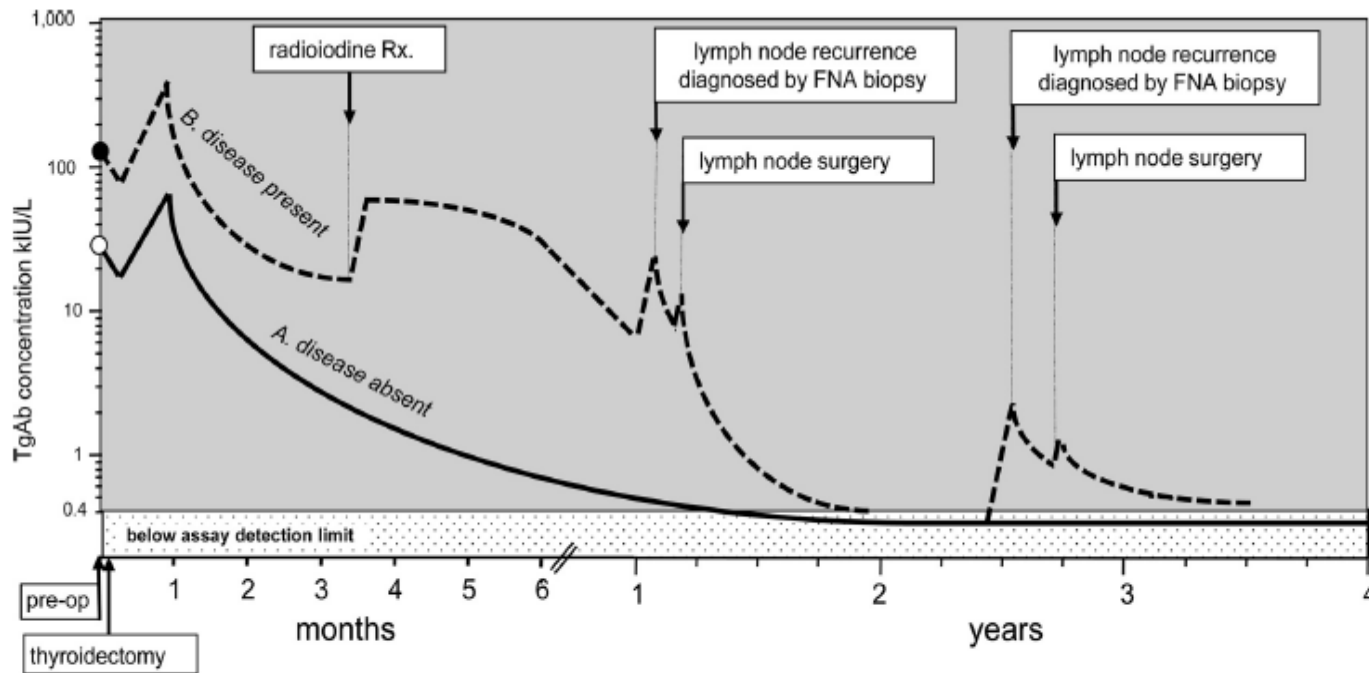


FIG. 1. Typical changes in TgAb trends after thyroidectomy in patients rendered disease-free by surgery (pattern A) vs. patients with persistent/recurrent disease (pattern B). TgAb concentrations may rise or become detectable *de novo* in response to increases in Tg antigen after thyroidectomy, lymph node recurrence(s), lymph node resection(s) FNA biopsy of metastatic lymph nodes, or radioiodine therapy.

Forrás: Carole A. Spencer
Clinical Utility of
Thyroglobulin
Antibody(TgAb)
Measurement for Patient
with Differentiated Thyroid
Cancer(DTC)
J.Clin.End.Met
2011,96(12): 3615-3627

A TgAb medián T1/2: kb.10 hét:

- ✦ A korai posztoperatív szakban csökkenés után a Tg felszabadulás okozta válaszként termelődhet a TgAb
- ✦ De novo is megjelenhet !
- ✦ Radiojód terápia okozta pajzsmirigy szövet károsodás miatt is emelkedhet a TgAb
- ✦ A TgAb koncentrációjának időbeni változása lényegesebb , mint megléte vagy megjelenése. **Fontos rizikófaktor a perzisztáló/rekurrens betegségre !**

A TgAb Tg mérést zavaró hatása

- A TgAb interferencia a Tg mérésekor jelentősen veszélyezteti a Tg mérés klinikai alkalmazhatóságát a DTC-s betegek klinikai követése során (recidíva kiderítése)
- A jelenlegi irányelvek szerint minden Tg vizsgálatra küldött mintából meg kell határozni a TgAb-t!!!
- A konvencionális Tg recovery teszt nem ajánlott!!

Pajzsmirigyellenes autoantitestek ismeretének jelentősége terhességben

- Hyperthyreosis általában a terhességek 0,2 %-ban fordul elő, rendszerint Graves-kór
- **TSH-R antitestek kimutathatók** (a terhesség korai fázisában általában magasabb)
- Neonatalis thyreotoxicosis az aktív Graves-kóros anyák újszülöttjeinek 1%-ban fordul elő (TsAb transzplacentális transzfer)
- Graves kóros anyáknál TSAb mérése a 28. terhességi hétnél (egyres ajánlások szerint 22. hét)

Pajzsmirigyellenes autoantitestek ismeretének jelentősége terhességben

- Az NHANES III vizsgálat igazolta, hogy a **terhesek 17%-ban anti-TPO**, míg **15,2 %-ban anti-Tg** mutatható ki
- Euthyreoid nőkben emelkedett antitestek **2-4-szeres** kockázatfokozódást jelentenek koraszülésre
- A **manifeszt hypothyreosis** káros hatású lehet mind az anyára, mind a magzatra, különösen antitest pozitív anyákban
- Mindezek ellenére az anti-TPO terhesség előtti általános szűrése nem indokolt

ÖSSZEFOGLALÓ ÜZENET:

Nem a pajzsmirigy autoantitesteket monitorozzuk, hanem az autoimmun pajzsmirigy betegségben szenvedő beteget követjük, elsősorban a funkció paramétereit.

