

Sanja Medenica,* Božo Trbojević,**

ZNAČAJ ANTIPEROKSIDAZNIH ANTITELA KOD PACIJENATA SA TIREOIDNOM NODOZONOM STRUMOM

Sažetak: *Uvod:* Tireoidna nodozna struma je klinički prepoznatljiva ograničena promena građe štitaste žlezde. Brojne studije pokazuju vezu između tireoidne autoimunosti i diferentovanog tireoidnog karcinoma kod pacijenata sa nodoznom strumom. Jedan od klinički značajnih markera u definisanju tireoidne autoimunosti jesu antitela na tireoidnu peroksidazu.

Cilj: Cilj rada je da se analizira veza između antiperoksidaznih antitela i tireoidnog maligniteta kod osoba sa nodozno izmenjenom štitastom žlezdom.

Materijal i metode: Retrospektivno je pregledano 248 tireoidnih FNA citoloških izveštaja uzoraka, dobijenih punkcijom pacijenata sa tireoidnom nodoznom bolešću Odeljenja za štitastu žlezdu, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od oktobra 2007. do januara 2010. godine. Analiziran je odnos između dijagnostičkih kategorija citopatoloških nalaza i antiperoksidaznih antitela. Podaci su statistički obrađeni pomoću kompjuterskog programa SPSS 12.0 softverskog paketa.

Rezultati: Od 248 pacijenta, 148 pacijenata (59,7%) imalo je vrednosti anti TPO antitela u referentnim granicama (do 30 IU/ml), a 40,3% povišene vrednosti anti TPO antitela (preko 30 IU/ml). U grupi pacijenata sa povišenim vrednostima anti TPO antitela bilo je čak 7% (7/100) pacijenata sa malignim citološkim nalazom, a u grupi pacijenata sa vrednostima anti TPO antitela u referentnim granicama svega 1.4% (2/148) sa malignim citološkim nalazom.

* Klinički centar Crne Gore, Ljubljanska bb, 81000, Podgorica, Crna Gora, e-mail:mednicasanja@gmail.com. Rad je saopšten na Drugom srpskom kongresu o štitastoj žlezdi sa međunarodnim učešćem održanom na Zlatiboru od 31. V do 3. VI 2012.

** Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija.

Zaključak: Definisanje veze između tireoidne autoimune bolesti i diferenciranog tireoidnog karcinoma pruža nova saznanja na polju imunoterapije tireoidnog karcinoma. Prosvetljavanje molekularnih mehanizama povezanosti tireoidne autoimune bolesti i razvoja tireoidnog karcinoma kod pacijenata sa nodoznom strumom pomaže otkrivanju novih terapijskih strategija protiv tireoidnog karcinoma.

Ključne reči: nodozna struma, antiperoksidazna antitela, tireoidna autoimunost, aspiracija tankom iglom

Abstract: Introduction: Thyroid nodular goiter Nodular goiter is clinically recognizable restricted structure changes of the thyroid gland. Numerous studies show the relationship between thyroid autoimmunity and differentiated thyroid cancer in patients with nodular thyroid goiter. One of the important clinical marker in defining thyroid autoimmunity are antibodies to thyroid peroxidase.

Objective: The aim of this study was to analyze the relationship between antibodies anti peroksidaznih ii thyroid malignancies in patients with thyroid altered thyroid.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the 248 reports of thyroid FNA cytology of samples obtained by puncture of patients with nodular thyroid goiter, at Department of thyroid gland, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia in the period from October 2007. by January 2010. year. We analyzed the relationship between findings of cytopathological diagnostic categories and serum concentrations of anti peroxidase antibodies. The data were statistically processed using the computer program SPSS 12.0 software package.

Results: Of total 248 patients, 148 patients (59.7%) had anti-TPO antibody values in a reference limits (30 IU / ml), and 40.3% elevated anti-TPO antibodies (over 30 IU / ml). In the group of patients with elevated values of anti-TPO antibodies 7% (7/100) of patients had malignant cytologic findings, and in the group of patients with anti-TPO antibody values in the normal range only 1.4% (2/148) of patients had malignant cytologic findings.

Conclusion: Defining the relationship between thyroid autoimmune disease and differentiated thyroid cancer, providing new insights in the field of immunotherapy of thyroid carcinoma. Enlightening the molecular mechanisms link autoimmune thyroid disease and thyroid cancer development in patients with thyroid nodule help find new therapeutic strategies against thyroid cancer.

Key words: thyroid nodule, anti peroxidase antibodies, thyroid autoimmunity, fine needle aspiration

Uvod

Tireoidna nodozna struma je klinički prepoznatljiva ograničena promena građe štitažlezde. Oko 2–6% slučajeva ove bolesti otkriveni su palpacijom, 19–35% pomoću osetljivih postupaka, kao što je ultrazvuk, i 8–65% na autopsiji. Prevalenca se linearno povećava godinama, izloženošću radijaciji i deficijenciji joda. Može se javiti endemski u područjima s deficijencijom joda. Žene obolevaju češće nego muškarci (1).

Kliničke forme bolesti uključuju netoksičnu nodoznu strumu, multinodoznu toksičnu strumu i toksični tireoidni adenom (Plummer-ova bolest).

Uzroci tireoidne nodozne bolesti mogu biti benigni (koloidni nodus, Hashimoto tireoiditis, obična ili hemoragijska cista, folikularni adenom, subakutni tireoiditis) i maligni (primarni porekla folikularnih ćelija–papilarni, folikularni i anaplastični tireoidni karcinom, porekla C-ćelije tireoideje-medularni tireoidni karcinom, limfomi i sekundarni metastatski karcinomi).

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu fizikalnog pregleda, laboratorijskih ispitivanja, aspiracione punkcije tankom iglom (FNA) i metoda vizuelizacije (scintigrafija, ultrazvuk i ultrazvučna elastografija, CT, MR i PET).

Aspiraciona punkcija tankom iglom (FNA) ključna je dijagnostička procedura i prva linija dijagnostičkih testova tireoidne nodozne bolesti. Klasifikacija dijagnostičkih kategorija tireoidne FNA najčešće podrazumeva sledeće kategorije: 'maligno', 'benigno', 'neodređeno', 'neuspešno'. Pojam neodređeno odnosi se na lezije koje se na osnovu citološkog izgleda nisu mogle sa sigurnošću svrstati u jednu od grupa benigno ili maligno, a tu spadaju folikularne, oksifilne lezije (Hurthle cell) i suspektne nalazi. Kategorija neuspešno odnosila se na one uzorke koji nisu imali dovoljno materijala ili isti nije bio adekvatan za dijagnozu.

Terapija je najčešće hirurška ili ablacija radiojodom, dok se u novije vreme u za to indikovanim slučajevima primenjuju terapija rekominantnim humanim tireotropinom, perkutana injekcija etanola, laser termal ablacija i radiofrekventna ablacija.

Klinički značaj tireoidne nodozne bolesti, pored estetskih izmena, kao što je zadebljanje vrata, lokalnih kompresivnih sindroma i tireoidne disfunkcije – jeste mogućnost razvoja maligniteta u 5% slučajeva. Godišnja incidenca tireoidnog karcinoma je 1–2 na 100.000 ljudi, što čini 90% maligniteta celog endokrinog sistema, 1% svih maligniteta kod ljudi i 0,5% smrtnosti zbog maligniteta (1,2).

Brojne studije pokazuju vezu između tireoidne autoimunosti i diferentovanog tireoidnog karcinoma kod pacijenata sa nodoznom strumom.

Jedan od značajnih kliničkih markera u definisanju tireoidne autoimunosti jesu antitela na tireoidnu peroksidazu.

Cilj rada

Cilj rada je da se analizira veza između antiperoksidaznih antitela i i tireoidnog maligniteta kod osoba sa nodozno izmenjenom štitastom žlezdom.

Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Retrospektivno je pregledano 248 tireoidnih FNA citoloških izveštaja uzoraka, dobijenih punkcijom pacijenata sa tireoidnom nodoznom bolešću Odeljenja za štitastu žlezdu, u periodu od oktobra 2007. do januara 2010. god.

Pacijenti su ambulantno pregledani, uzeta je anamneza i urađena laboratorijska ispitivanja (biohemija, krvna slika i hormonski status), urađen je EKG i ultrazvuk, a nekim pacijentima i scintigrafija štitaste žlezde. Nakon toga izvedena je aspiraciona punkcija tankom iglom (FNA), a dobijeni preparati analizirani u Institutu za patologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Citološki nalazi uzoraka FNA su klasifikovani pomoću sheme dijagnostičkih kategorija tireoidne FNA i to: benigno, maligno, neodređeno i neuspešno.

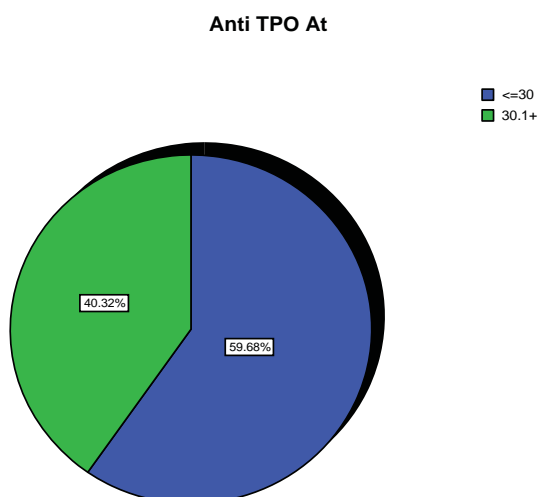
Analiziran je odnos između dijagnostičkih kategorija i serumske koncentracije antiperoksidaznih (TPO) antitela.

Podaci su statistički obrađeni pomoću kompjuterskog programa SPSS 12.0 softverskog paketa.

Rezultati

Od 248 pacijenata, 148 pacijenata (59.7%) je imalo vrednosti antitela u referentnim granicama (do 30 IU/ml), a 40,3% povišene vrednosti anti TPO antitela (preko 30 IU/ml). Rezultati su grafički prikazani na grafikonu 1.

Grafikon 1. Distribucija anti TPO antitela



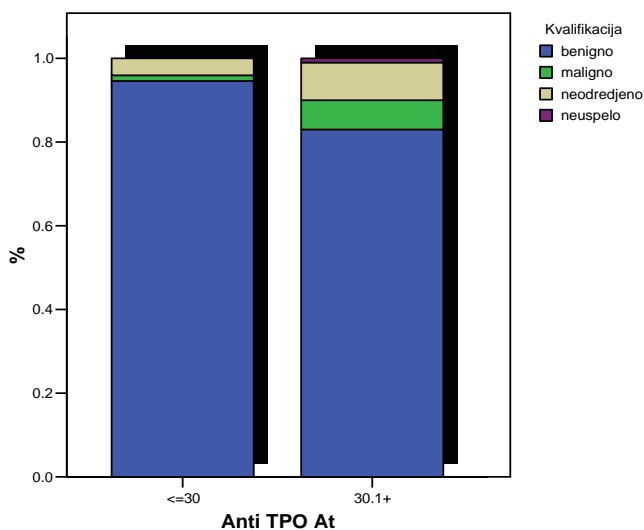
Ispitivana je vrednost anti TPO antitela u odnosu na dijagnostičke kategorije. Vrednosti anti TPO antitela podeljene su u dve grupe i to prva (do 30 IU/ml), koja obuhvata normalne vrednosti antitela i druga (preko 30 IU/ml), koja obuhvata povišene vrednosti antitela. U tabeli 1 prikazana je vrednost anti TPO antitela po dijagnostičkim kategorijama.

Tabela 1. Dijagnostičke kategorije zavisno od vrednosti anti TPO antitela

		Dijagnostičke kategorije				Ukupno	
		Benigno	maligno	neodređeno	neuspešno		
Anti TPO At	<=30	N	140	2	6	0	148
		%	94.6%	1.4%	4.1%	.0%	100.0%
	30.1+	N	83	7	9	1	100
		%	83.0%	7.0%	9.0%	1.0%	100.0%
<u>Ukupno</u>		<u>N</u>	<u>223</u>	<u>9</u>	<u>15</u>	<u>1</u>	<u>248</u>
		<u>%</u>	<u>89.9%</u>	<u>3.6%</u>	<u>6.0%</u>	<u>.4%</u>	<u>100.0%</u>

Iz tabele se vidi da je među pacijentima sa povišenim vrednostima anti TPO antitela čak 7% pacijenata sa malignim citološkim nalazom, a u grupi pacijenata sa vrednostima anti TPO antitela u referentnim granicama svega 1.4% sa malignim citološkim nalazom. Rezultati su i grafički prikazani na grafikonu 2.

Grafikon 2. Vrednost anti TPO antitela zavisno od dijagnostičkih kategorija (kvalifikacija)



Diskusija

Hashimoto tireoiditis i Graves-ova bolest su dvije najčešće forme tireoidne autoimunosti, koje karakteriše limfocitna infiltracija i autoreaktivnost protiv tireoidnih autoantigena (3).

Tireoidna peroksidaza je glavni enzim uključen u tireoidnu hormogenezu, prvobitno identifikovan kao mikrozomalni antigen. Smatra se da su antitela na ovaj enzim glavni uzrok zapaljenja štitaste žlijezde. Ova antitela nalaze se u serumu kod pacijenata sa autoimunim bolestima štitaste žlezde. Prisutna su kod skoro svih pacijenata sa Hashimoto tireoiditisom, kod dvije trećine pacijenata sa postpartalnim tireoiditisom i skoro 75% pacijenata sa Graves-ovim hipertireoidizmom. Antiperoksidazna antitela proizvode limfociti koji u stanju zapaljenja infiltriraju žlezdu, a manjim delom limfociti porekla regionalnih limfnih žlezda i kostne srži. Antitela oštećuju ćelije štitaste žlezde indukcijom antitelo zavisne ćelijski posredovane citotoksičnosti.

Hashimoto tireoiditis vodi razvoju hipotireoidizma i porastu serumske koncentracije tireotropnog hormona (TSH), dok, nasuprot tome, Graves-ova bolest, takođe autoimunske prirode, u osnovi patogeneze ima porast TSH koncentracije preko stimulacije TSH receptora. Iz navedenog bi se moglo pretpostaviti da se veza između humoralne tireoidne autoimunosti i tireoidnog maligniteta ostvaruje preko TSH receptora.

Rezultati naše studije pokazuju da je od 248 pacijenata, 148 pacijenata (59,7%) imalo vrednosti anti TPO antitela u referentnim granicama (do 30 IU/ml), a 40,3% povišene vrednosti anti TPO antitela (preko 30 IU/ml). U grupi pacijenata sa povišenim vrednostima anti TPO antitela čak 7% (7/100) pacijenata je sa malignim citološkim nalazom, a u grupi pacijenata sa vrednostima anti TPO antitela u referentnim granicama nalazi se svega 1.4% (2/148) sa malignim citološkim nalazom.

Na osnovu navedenih rezultata može se uočiti značajno veća proporcija pacijenata sa malignim citološkim nalazom i povišenim vrednostima antiperoksidaznih antitela u odnosu na proporciju pacijenata sa malignim citološkim nalazom i normalnim vrednostima antiperoksidaznih antitela.

Brojne rađene studije ispitivale su povezanost autoimune tireoidne bolesti i diferentovanog tireoinog karcinoma.

Iako ne postoji slaganje svih, metaanaliza 10 studija Singh-a i saradnika pokazala je da kod pacijenata sa Hashimoto tireoiditisom postoji čak 2.77 puta veći rizik za pojavu tireoidnog maligniteta u poređenju sa kontrolnom grupom.

Boelaert i sar., u studiji rađenoj 2006. godine pokazali su signifikantno veću učestalost kod karcinoma sa pacijentima sa prisutnim antiperoksidaznim antitelima u poređenju sa pacijentima kod kojih nisu bila prisutna antitela.

Nasuprot gorenavedenim, studija Fiore i sar. pokazuje da među pacijentima sa antiperoksidaza pozitivnim i negativnim antitelima nema razlike u učestalosti tireoidnog maligniteta.

Studija Rebuffat i sar. pokazala je da anti TPO antitela ostvaruju ćelijski posredovanu citotoksičnost i antiproliferativnu aktivnost na ćelijama papilarnog tireoidnog karcinoma (4).

Na osnovu brojnih ispitivanja prihvaćeno je da fokalni hronični limfocitni tireoiditis (bilo nespecifični ili Hashimoto) vodi razvoju maligniteta, dok veza između za difuznog hroničnog limfocitnog tireoiditisa i tireoidnog maligniteta ostaje još uvek nerazjašnjena.

Zaključak

Definisanje veze između tireoidne autoimune bolesti i diferentovanog tireoidnog karcinoma pruža nova saznanja na polju imunoterapije tireoidnog karcinoma. Prosvetljavanje molekularnih mehanizama povezanosti tireoidne autoimune bolesti i razvoja tireoidnog karcinoma kod pacijenata sa nodoznom strumom pomaže otkrivanju novih terapijskih strategija protiv tireoidnog karcinoma.

Literatura

- Wong CK, Wheeler MH, 2000, Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 24: 934-941.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA, 1998, Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
- Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS. Clinical et pathological implications of concurrent autoimune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. *Journal of thyroid research*, 2011 Feb 17;2011:387062.
- Rebuffat SA, Morin M, Nguyen B, Castex F, Robert B, Péraldi-Roux S. Human recombinant anti-thyroperoxidase autoantibodies: in vitro cytotoxic activity on papillary thyroid cancer expressing TPO. *Br J Cancer*. 2010 Mar 2;102(5):852-61. Epub 2010 Feb 9.
- Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009;16:1065-1072.
- Trbojević B., Đurica S. Diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2005 Oct;133 Suppl 1:25-33.
- Medenica S., završni akademski specijalistički rad 'Značaj punkcije tankom iglom u dijagnostici tireoidne nodozne bolesti', Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, jun 2011.