

Hyperthyroidie en TSH receptor stimulerende antistoffen

Auto-immuun schildklierpathologie

Auto-immune schildklierziekte wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van autoantistoffen gericht tegen verschillende schildkliercomponenten. Zo worden autoantistoffen tegen thyroglobuline (anti-Tg) en thyroïdperoxidase (anti-TPO) geassocieerd met de ziekte van Hashimoto. In onderstaande tabel vindt u een overzicht van de geschatte prevalentie van deze antistoffen in de populatie.

Tabel 1: Prevalentie van schildklierantistoffen

Estimated prevalence of antithyroid antibodies (in percent)

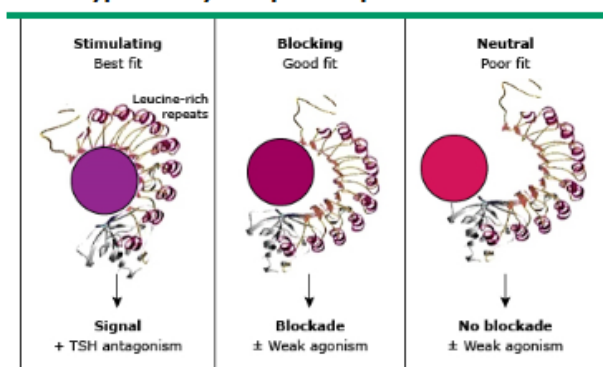
Group	Anti-TSHR Ab	Anti-Tg Ab	Anti-TPO Ab
General population	0	5 to 20	8 to 27
Graves' disease	80 to 95	50 to 70	50 to 80
Autoimmune thyroiditis	10 to 20	80 to 90	90 to 100
Relatives of patients with autoimmune thyroiditis	0	30 to 50	30 to 50
Type 1 diabetes	0	30 to 40	30 to 40
Pregnant women	0	Approximately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

Anti-TSHR Ab: anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibodies; anti-Tg Ab: anti-thyroglobulin antibodies; anti-TPO Ab: anti-thyroid peroxidase antibodies. (6)

De autoantistoffen gericht tegen de TSH-receptor worden sterk geassocieerd met de pathogenese van auto-immune hyperthyroidie, de ziekte van Graves. Deze autoantistoffen kunnen de TSH-receptor binden en vervolgens activeren, zonder negatieve feedback, met chronische stimulatie van adenylaacyclase en hierdoor overproductie van thyroxine tot gevolg. Men spreekt in dit geval van schildklier stimulerende immunoglobulines (thyroid stimulating immunoglobulins, TSI).

Alle vormen van auto-immune thyreotoxicose (ziekte van Graves, Hashitoxicose, neonatale thyreotoxicose) vinden hun oorzaak in de productie van TSHR-stimulerende autoantistoffen, die reeds in een preklinisch stadium aantoonbaar zijn. Er zijn ook andere autoantistoffen die de TSH receptor kunnen binden, maar die een blokkerend effect hebben. Deze hebben hypothyreoïdie tot gevolg. (1)

Three types of thyrotropin receptor antibodies



This figure illustrates the three types of TRAb present in autoimmune thyroid disease: stimulating, blocking, and neutral.

TRAb: thyrotropin receptor antibody.

Adapted from: Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38:319. (2)

Figuur 1: Soorten TSH receptor antistoffen

Enkele oorzaken van hyperthyreoïdie

De **ziekte van Graves** is een auto-immuunziekte van de schildklier. Kenmerkend hierbij is de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen, die net zoals TSH op de receptoren van de schildklier werken en de schildklier stimuleren tot productie van T4. De aandoening ontwikkelt zich binnen één tot enkele maanden en komt vooral voor bij vrouwen op jonge en middelbare leeftijd. Circa 60% van de patiënten heeft een diffuus struma. Bij 70 tot 80% van de patiënten met hyperthyreoïdie is de ziekte van Graves de oorzaak. Bij sommige patiënten met milde klachten treedt binnen een jaar spontaan blijvende remissie op. Rokers hebben meer risico op het ontstaan en verergeren van oftalmopathie.

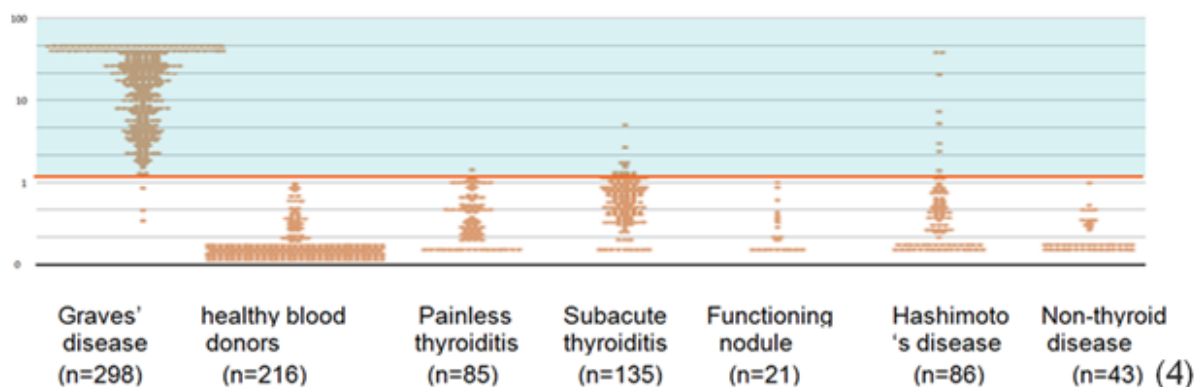
(Multi)nodulair struma is een diffuse knobbelvormige zwelling van de schildklier. Deze kenmerkt zich door de ontwikkeling van haarden die schildklierhormonen produceren, onafhankelijk van sturing door TSH. Het duurt verscheidene jaren voordat een nodulair struma tot volledige ontwikkeling is gekomen. De schildklier wordt langzaam groter, terwijl gelijktijdig de autonomie van de klier toeneemt. Na de ziekte van Graves is het (multi)nodulair struma de meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie (10 tot 15%); bij ouderen is het de meest voorkomende oorzaak

Subacute thyroïditis is een virale ontsteking van de schildklier. Deze kenmerkt zich door hevige pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, malaise, een tijdelijke thyreotoxicose (overmaat van schildklierhormoon in het bloed) gedurende enkele weken tot maanden, een verhoging van de bezinking en leukocytose. De aandoening geneest spontaan. Aan het herstel gaat soms een periode van hypothyreoïdie vooraf.

Toxisch adenoom is een autonoom functionerende benigne tumor en komt zelden voor. Kenmerkend hierbij is een solitaire schildkliernodus.

Iatrogene oorzaken van hyperthyreoïdie zijn het gebruik van lithium, jodiumhoudende contrastmiddelen of jodiumhoudende medicatie zoals amiodarone.(3)

Elecsys Anti-TSHR (IU/L)



Indicatie

De bepaling van anti-TSH-receptor antistoffen in serum is niet enkel klinisch relevant bij de (differentiële) **diagnose** van auto-immune hyperthyreosis, maar speelt ook een belangrijke rol bij de therapeutische **opvolging** en het vroegtijdig opsporen van herval. Lage (of afwezige) anti-TSH-receptor antistofspiegels na een ingestelde therapie duiden immers op remissie.

Blijvend verhoogde waarden zijn indicatief voor de mate van ziekteactiviteit waarbij eventuele niet-medicamenteuze behandelingen (chirurgie, radiotherapie) moeten overwogen worden. Als IgG-antistoffen zijn de anti-TSH receptor antistoffen in staat om via **transplacentaire** weg neonatale schildklierziekte te veroorzaken. Bij zwangere patiënten met gekende schildklierziekte kan de bepaling van deze autoantistoffen tijdens het 3e trimester van de zwangerschap daarom aangewezen zijn om het risico op schildklierlijden bij de neonatus in te schatten.

Analyse

In het verleden werd deze test extern uitgevoerd door middel van een immunoradiometrische assay (IRMA) met een cutoff waarde van ≤ 1.0 IU/L. Sinds 14 januari 2019 voert MCH deze test zelf uit met een ECLIA-test. De test wordt eenmaal per week (op vrijdag) uitgevoerd. Onze test heeft een cutoff van ≤ 1.75 IU/L.

Bij de methodevalidatie werd een vergelijkingstudie uitgevoerd ten opzicht van de IRMA techniek die een goede correlatie aangaf. De waarden met de ECLIA techniek liggen lichtjes hoger, ongeveer 5%, wat zich ook vertaalt in de hogere cutoff. Zoals steeds dienen waarden in het gebied van de cutoff met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden en gecorreleerd te worden met de kliniek van de patiënt..

Nomenclatuur

De analyse is terugbetaald met als nomenclatuurnummer: “Doseren van schildklier-stimulerend immuunglobuline (TSI) in de evolutie van een medicamenteuze behandeling (maximum 1)”

Referentie

- (1) Apr.biol. Davy Kieffer, Anti-TSH receptor antistoffen
- (2) Pathogenesis of Graves disease, UpToDate, Terry F Davies, maart 2019
- (3) NHG-standaard Schildklieraandoeningen
- (4) Noh JY et al: Evaluation of a New Rapid and Fully Automated Electrochemiluminescence Immunoassay for Thyrotropin Receptor Autoantibodies; Thyroid 2008: 1157-1164
- (5) Roche, Sinclair, D. (2006). Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies.
- (6) Pathogenesis of Graves disease, UpToDate, Terry F Davies, maart 2019

Luc Van Campen en Christophe Indevuyst, klinisch biologen MCH Leuven