

TSH-Rezeptor-Antikörperbestimmung und ihre Diagnostische Wertigkeit

The diagnostic value of thyrotropin receptor antibody measurement

Christin Albrecht*, Antje Steveling und Henri Wallaschowski

Klinik für Innere Medizin A/Endokrinologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Deutschland

Zusammenfassung

Der Morbus Basedow wird durch stimulierende TSH-Rezeptorantikörper (TRAK) verursacht. Neue Methoden zum Nachweis dieser Antikörper und deren klinischer Nutzen werden im Detail angesprochen und diskutiert. Diese sehr sensitiven Assays sind einfach verfügbar und kosteneffizient. Der routinemäßige Einsatz erlaubt eine klare Differenzierung zwischen Immunhyperthyreose und anderen Formen der Hyperthyreose. Trotz der verbesserten Sensitivität und Spezifität erlauben die neuen TRAK-Assays keine individuelle Prädiktion des klinischen Verlaufes des Morbus Basedow oder der endokrinen Orbitopathie.

Schlüsselwörter: Antikörper; Hyperthyreose; Morbus Basedow.

Abstract

Clinical thyrotoxicosis in patients with Graves' disease is caused by stimulating thyrotropin receptor antibodies (TRAB). In this study, new methods to detect TRAB and their clinical use are addressed and discussed in detail. Highly sensitive TRAB assays are widely available and are cost efficient, and their routine clinical use allows a clear differentiation between immunogenic hyperthyroidism and other forms. Despite the increase of sensitivity and specificity for detection of TRAB, the new TRAB assays cannot be used for an individual outcome prediction in Graves' disease or endocrine orbitopathy.

Keywords: assays; Graves' disease; thyrotropin receptor antibody.

*Korrespondenz: Christin Albrecht, MD, Klinik für Innere Medizin A/Endokrinologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Friedrich-Loeffler-Straße 23a, 17487 Greifswald, Deutschland
Tel.: +49 (3834) 866660
Fax: +49 (3834) 866662
E-mail: christin.albrecht@uni-greifswald.de

Der Morbus Basedow ist eine chronische, häufig rezidivierend verlaufende und durch Autoimmunprozesse unterhaltene Multisystemerkrankung. Die Inzidenz beträgt ca. 40 pro 100.000 und Jahr. Im Mittelpunkt der Pathogenese steht der TSH-Rezeptor (TSH-R) als antigene Zielstruktur. Auslöser der Immunhyperthyreose sind IgG-Antikörper, die gegen den TSH-R gerichtet sind [1, 2]. Entsprechend der unterschiedlichen TSH-Rezeptorantikörperqualitäten unterscheidet man funktionell heterogene Immunglobuline. Der Nachweis von TSH-Rezeptorantikörpern (TSH-R-AK) in der klinischen Labordiagnostik erfolgte traditionell mittels Radioligandenrezeptorassay als Thyrotropin-bindungsinhibierende Immunglobuline (TBII) [3]. Diese älteren Testsysteme arbeiteten mit nicht-humanen Antigenen (solubilisierter Schweineschilddrüsenmembranen) und heterologem Tracer [4]. Es wurde die Verdrängung von radioaktiv markiertem (¹²⁵I) bovinen TSH durch die bindenden TSH-R-AK an den Schilddrüsenmembranen gemessen. Mit diesen Assays werden sowohl stimulierende (thyroid stimulating antibodies, TSAB) als auch blockierende (thyrotropin stimulation blocking antibodies, TSBAB) TSH-R-AK allein durch ihre Eigenschaft, am TSH-R zu binden, bestimmt, ohne eine Aussage über deren funktionelle Aktivität treffen zu können. Eine Differenzierung der einzelnen TSH-Rezeptorantikörperspezifitäten kann bisher nur mittels TSH-R-AK-Bioassays erfolgen, z.B. CHO-Zellassays. Hierbei wird die Wirkung des Patientenserums auf die cAMP-Produktion humaner Thyreozyten, FRTL-5 Zellen, oder Zelllinien, die stabil den humanen TSH-R exprimieren (JP09, JP26), gemessen. Zum Nachweis von TSBAB ist eine simultane TSH-Stimulation dieser Zellen erforderlich.

Die klassischen TRAK-Assaysysteme konnten durch Verwendung eines rekombinanten humanen TSH-R als Antigen in einem Coated-tube-System wesentlich verbessert werden [5]. Die Einführung dieser modernen Assaysysteme (hTRAK) stellte den entscheidenden Durchbruch in der Diagnostik des Morbus Basedow innerhalb der letzten zehn Jahre dar. Die hTRAK-Assays weisen eine bedeutend höhere Sensitivität und Spezifität von ca. 99% gegenüber 80% bei porcinen TRAK-Assays auf. In vielen klinischen Studien konnte die diagnostische Überlegenheit der hTRAK-Assays in der Primärdiagnostik des Morbus Basedow gegenüber den porcinen TRAK Bestimmungen belegt werden [6–17].

Besonders interessant erscheint die Detektion von TSH-R-AK bei der disseminierten Autonomie [10–12, 18]. In Jodmangelgebieten wie Deutschland kann die Differenzierung eines Morbus Basedow von einer multifokalen- bzw. disseminierten Autonomie von der Sensitivität der TSH-R-AK-Bestimmung abhängen. In einer eigenen Untersuchung wurden 21 Patienten mit disseminierter Autonomie, bei denen im porcinen TBII-Assay TSH-R-AK nicht nachweisbar waren, hinsichtlich TSAB im CHO-Zellassay und mittels humanen TBII-Assay untersucht. Alle Patienten waren nur kurzfristig mit Thyreostatika behandelt. Bei 11 von 21 Patienten konnten TSAB bzw. TSH-R-AK im humanen TBII nachgewiesen werden. Der Einsatz eines methodisch verbesserten CHO-Zellassays erlaubte die Bestimmung von TSAB bei ca. 50% der Patienten mit disseminierter Autonomie. Der Nachweis der stimulierenden Antikörper korrelierte in hohem Maße mit dem parallel untersuchten humanen TRAK-Assay. Durch diese Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das im deutschsprachigen Raum als disseminierte Autonomie bekannte Krankheitsbild eine subklinische Verlaufsform des Morbus Basedow darstellt, welches durch bisher mangelnde Sensitivität der TBII-Bestimmungen nicht erkannt werden konnte [18]. Dieses Erkenntnis hat für die betreffenden Patienten therapeutische Relevanz, da sie bisher überwiegend ablativ behandelt wurden und sie nunmehr durch alleinige thyreostatische Therapie eine 50%ige Heilungschance aufweisen. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Untersuchungen unterschiedlicher Zentren bestätigt [9–12].

Weiterhin stellt sich durch dieses Ergebnis die Frage, ob das Auftreten von TSH-R-AK nach Radiojodtherapie bei Patienten mit multifokaler Autonomie bzw. disseminierter Autonomie auf einen vor Radiojodtherapie bestehenden latenten Morbus Basedow zurückzuführen ist, der bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Deshalb wurden in einer weiteren Studie 43 Patienten mit disseminierter Autonomie (n=11), multifokaler Autonomie (n=12) bzw. unifokaler Autonomie (n=20) vor und neun Monate nach Radiojodtherapie hinsichtlich TSH-R-AK und Anti-TPO-Antikörper untersucht [19]. Vor Therapie waren alle Patienten negativ für TSH-R-AK, wohingegen nach Radiojodtherapie allein in der Gruppe mit disseminierter Autonomie bei vier von elf Patienten TSH-R-AK nachweisbar waren. Bei drei dieser vier Patienten waren Anti-TPO-Antikörper vorbestehend, die ebenfalls nach Radiojodtherapie angestiegen sind. Diese Untersuchung bestätigte die Vermutung, dass es sich bei den Patienten mit einem Wechsel des Krankheitsbildes von Autonomie zu Morbus Basedow nach Radiojodtherapie sehr wahrscheinlich zum größten Teil um Patienten mit disseminierter Autonomie, d.h. subklinischen Verlauf eines Morbus Basedow handelt, bei denen die TSH-R-AK auf Grund niedriger Sensitivität der bisherigen Assays nicht erfasst wurden. Deshalb sollten Patienten mit dem szintigrafischen Bild einer disseminierten Autonomie hinsichtlich TSH-R-AK mittels TSAB-Bioassay oder

humanem TBII-Assay untersucht werden. Werden diese Patienten einer Radiojodtherapie unterzogen, sollten sie, insbesondere bei positiven Anti-TPO-Antikörpern, sorgfältig auf mögliche Folgen einer Exazerbation der TSH-R-AK mit Hyperthyreosereizidiv sowie hinsichtlich des Auftretens einer endokrinen Orbitopathie überwacht werden [20].

Weiterhin konnte für den hTRAK eine Assoziation zu der Aktivität der endokrinen Orbitopathie (EO) aufgezeigt werden [21, 22]. In einer großen Untersuchung an 159 Patienten mit EO zeigten die Patienten mit hohen Antikörpertitern im hTRAK Assay einen schweren Verlauf der EO, unabhängig von den etablierten Risikofaktoren wie Rauchen und Alter [23]. Trotz dieser hochsignifikanten Korrelation erscheint derzeit eine Bestimmung der TSH-R-AK im Verlauf der Therapie der EO nicht gewinnbringend da bisher keine therapeutischen Konsequenzen damit verknüpft sind.

Der individuell sehr unterschiedliche Krankheitsverlauf des Morbus Basedow ist sehr wahrscheinlich durch unterschiedliche und wechselnde TSH-R-AK-Qualitäten bedingt. Die Rezidivrate beträgt innerhalb der ersten zwei Jahre nach Absetzen der thyreostatischen Therapie 50–60% [2]. Eine frühzeitige Prädiktion des Krankheitsverlaufs zur Vorhersage eines Rezidivs nach thyreostatischer Therapie hätte große diagnostische Bedeutung. In der bisher größten prospektiven Untersuchung an 451 Patienten mit Morbus Basedow zeigten zwar die Patienten mit positiven TSH-R-AK am Ende der Therapie signifikant häufiger ein Rezidiv der Autoimmunhyperthyreose ($p < 0.001$), jedoch konnte eine individuelle Vorhersage des Erkrankungsverlaufs bei zu niedriger Sensitivität (49%) und Spezifität (73%) nicht erfolgen [24]. Eine Metaanalyse von 18 Studien mit 1524 Patienten konnte den positiven Trend zwar bestätigen, aber die Sensitivität erscheint für eine individuelle Prognose deutlich zu gering [25]. Diese Untersuchungen wurden alle mit dem porcinen TRAK-Assay durchgeführt.

Mit der Etablierung des neuen hTRAK-Assays mit deutlich verbesserter Sensitivität und Spezifität (siehe oben) ergab sich die Hoffnung, dass mit diesem Assaysystem eine individuelle Prädiktion möglich sein könnte. Aber auch in den bisherigen Untersuchungen konnte eine individuelle Prognose des Erkrankungsverlaufs nicht sicher gestellt werden [7, 15, 26–29]. Möglicherweise sind die bisherigen Studien zu klein und auf Grund des nicht prospektiven Designs und unterschiedlicher Therapie nicht geeignet, diese Fragestellung abschließend zu beantworten. Derzeit ist eine Bestimmung der TSH-R-AK zur individuellen Rezidivvorhersage allein oder in Kombination mit TSAB bzw. TSBAB oder TPO-Antikörpern nicht geeignet und sollte nur innerhalb von Studien erfolgen. Deshalb wurde auf der Basis der Ergebnisse dieser Pilotstudien eine prospektive Studie zur Untersuchung der individuellen Prognose mittels kombinierter Antikörperbestimmung (Morbus Basedow Therapieoptimierungsstudie-MoBaTho) initiiert, deren Ergebnisse abgewartet werden müssen.

Literatur

- Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998;19:673-716.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000 26;343:1236-48.
- Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998;8:119-24.
- Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 1974;24:427-31.
- Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-7.
- Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA, Seissler J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab* 2000,32:429-35.
- Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2001;54:89-96.
- Massart C, Orgiazzi J, Maugendre D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clin Chim Acta* 2001;304:39-47.
- Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2001;55:381-90.
- Meller J, Jauho A, Hufner M, Gratz S, Becker W. Disseminated thyroid autonomy or Graves' disease: reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay. *Thyroid* 2000;10:1073-9.
- Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, Miehle K, Paschke R. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. *Horm Metab Res* 2001;33:504-7.
- Wallaschofski H, Orda C, Fuhrer D, Holzapfel HP, Krohn K, Miehle K, et al. Distinction between autoimmune and nonautoimmune hyperthyroidism by determination of thyrotropin-receptor antibodies in patients with the scintigraphic diagnosis of disseminated autonomy. *Thyroid* 2001;11:710-1.
- Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Evaluation of the 2nd generation radio-receptional assay for anti-TSH receptor antibodies (TRAb) in autoimmune thyroid diseases. Comparison with 1st generation and anti-thyropoxidase antibodies (AbTPO). *Q J Nucl Med* 2001;45:115-9.
- Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Clinical applications of the 2nd generation assay for anti-TSH receptor antibodies in Graves' disease. Evaluation in patients with negative 1st generation test. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:25-8.
- Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002;146:173-7.
- Morgenthaler NG, Nagata A, Katayama S, Bergmann A, Iitaka M. Detection of low titre TBII in patients with Graves' disease using recombinant human TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:193-8.
- Izumi Y, Takeoka K, Amino N. Usefulness of the 2nd generation assay for anti-TSH receptor antibodies to differentiate relapse of Graves' thyrotoxicosis from development of painless thyroiditis after antithyroid drug treatment for Graves' disease. *Endocr J* 2005;52:493-7.
- Weetman AP. Graves' disease by any other name? *Thyroid* 2000;10:1071-2.
- Wallaschofski H, Muller D, Georgi P, Paschke R. Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. *Horm Metab Res* 2002;34:36-9.
- Wallaschofski H, Kuwert T, Lohmann T. TSH-receptor autoantibodies-differentiation of hyperthyroidism between Graves' disease and toxic multinodular goitre. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:171-4.
- Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:267-71.
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:612-8.
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464-70.
- Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:689-701.
- Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98-102.
- Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004;36:92-6.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE, Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15:1047-54.
- Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid* 2006;16:295-302.
- Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, Nguyen TB, Morgenthaler NG, Scherbaum WA. Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyropoxidase antibodies. *Horm Metab Res* 2007;39:56-61.