

TİROİD HASTALIKLARININ İMMÜNOLOJİSİ

Prof. Dr. Ali KOKULUDAĞ

Ege Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD, İmmünoloji-Alerji BD

Otoimmün Endokrin Hastalıklar

1. Otoimmün tiroid hastalıkları
2. IDDM
3. İdiopatik Addison hastalığı
4. Otoimmün hipofizitis
5. Otoimmün hipoparatiroidi
6. Otoimmün hipogonadizm

Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Kronik ürtiker yakınması olan bir hastada otoantikorlar araştırılıyor.

Antinükleer antikor	negatif
Anti-düz kas antikoru	negatif
Anti-LKM antikoru	negatif
Anti-TPO	pozitif (yüksek derecede)

saptanıyor.

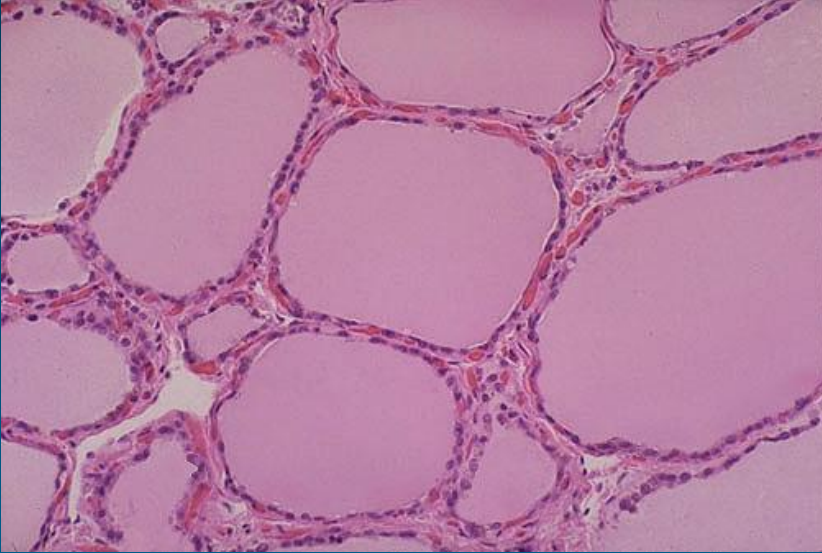
Otoimmün Endokrin Hastalıklar

Hastada
tiroid hastalıklarına ait klinik belirtiler

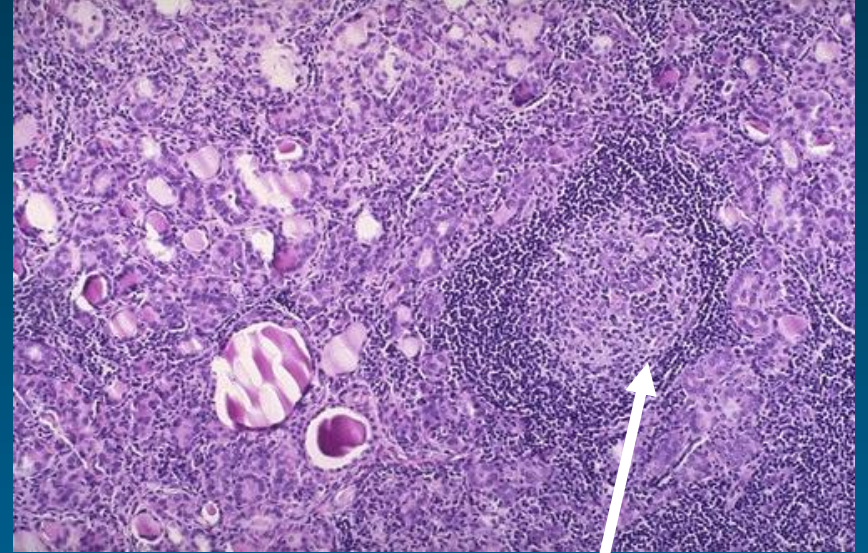
Tiroid bezinin
fonksiyonu
yapısı

incelenmelidir.

Otoimmün Tiroidit



Epitel ile çevrili ve kolloid ile dolu
normal tiroid follikülleri



Lenfoid follikül

Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OTH) Spektrumu

İdiopatik
miksödem

Hashimoto
Tiroditi

Ötiroid Graves
Hast.

Graves
Hastalığı



Guatrsız
Hipotiroidi

Guatrlı
Hipotiroidi
veya
ötirodi

Guatrlı
veya
Guatrsız
Ötiroidi

Guatrlı
Hipertiroidi

Otoimmün Tiroid Hastalıkları

GENETİK KATKI

Hashimato

HLA-DR4 ve HLA-DR5

Atrofik tiroidit

HLA-DR3

ÇEVRESEL KATKI

Enfeksiyonlar

Seks hormonları

Diyet

Stress

İlaçlar (interferon –alfa)

OTH'da Tiroid Hücreleri

MHC class II eksprese ederler.

Adezyon molekülleri eksprese ederler.
(ICAM-1)

Sitokin sentezi yaparlar.(IL-1, IL-6, TNF)

OTH'da Hücresel İmmünite

CD4⁺ T hücreleri tiroid hücrelerine karşı oluşan immün yanıtı regüle ederler.

T hücreleri tiroid antijenlerini tanırlar (otoreaktif T hücreleri) ve bu hücreler yüzeylerinde IL-2R taşırlar.

CD8⁺ CD11b⁺ supressor T lenfositlerin fonksiyonu azalmıştır.

OTH'da Humoral İmmünite

3 esas otoantijen vardır.

Tiroid peroksidaz (TPO)

Tiroglobulin (Tg)

TSH reseptörü (TSHR)

Diğer antijenler:

Tiroid hormonları

sodyum iodid symporter

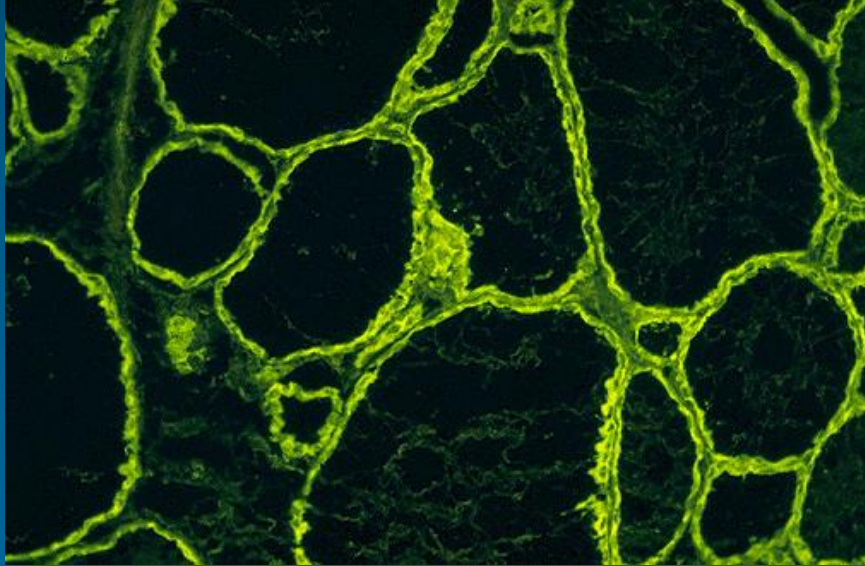
Tiroid Otoantikörleri

- Otoantikörlerin bakılma yöntemleri
 - İmmunofluoresan
 - Hemaglutinasyon
 - ELISA

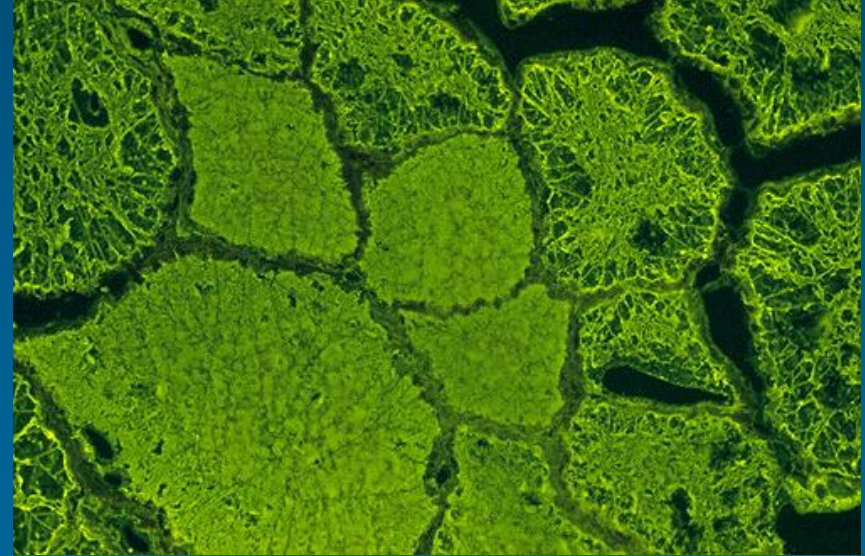
Tiroid Otoantikorları immunofluorescence test

Anti-TPO antikorları

Tiroid epitel hücreleri boyalı,
(kolloid içeren folliküllerin merkezi
karanlık)



Anti-T antikorları.



Anti-T (Tiroglobulin) Antikoru

- İlk tespit edilen otoantikordur.
- IgG sınıfındandır.
- Komplemanı aktive etmez.

Anti-T (Tiroglobulin) Antikoru

* OİTH tanısı için istemeye gerek yoktur.

- Diferensiye tiroid kanserinde Tg ölçümü ile birlikte bakılmalıdır. (anti-T, Tg ölçümünü bozar. Bu hastalarda Tg ölçümü güvenilir olmaz.)
- Anti-T, bu hastalarda tümör markırı olarak kullanılır. Bu hastaların takibinde seri olarak anti-Tg bakılmalıdır. Titrede artış rekürrensin ilk göstergesidir.

Anti-TPO (Tiroid peroksidaz) Antikoru

TPO, tiroid hormon sentezinde rol alan membrana bağlı enzimdir.

Daha önce Anti-mikrozomal (Anti- M) antikor olarak isimlendirildi.

Komplemanı aktive edebilir.

Anti-TPO (Tiroid peroksidaz) Antikoru

Anti-TPO pozitifliği olan ve tiroid hormonu kullanan bir hasta, size anti-TPO antikorumu birkaç kez baktırdığını, kendisinin iyi olduğu halde bu testin değeriinin azalmadığını söylüyor.

Yorumunuz nedir ?

Anti-TPO (Tiroid peroksidaz) Antikoru

Titresi hastalık şiddetini yansıtır. Ancak OİTH takibinde kullanılması gerekli değil. Çünkü tedavide tiroid fonksiyonu hedeflenir. Oİ durum hedeflenmez.

Daha sık ve daha yüksek titrede saptanır. Bu nedenle tek başına bakılması yeterlidir.

ANTI-TPO Pozitifliği

Hashimato tiroiditi	> % 95
Graves	% 85
Post partum tiroidit	% 65-70
Atrofik tiroidit	% 98

- * Tiroid dışı organ spesifik Oİ hastalığı olanlar (IDDM, Addison, pernisiyöz anemi)
- * Birinci derece akrabalarında OİTH olanlar
- * Yaşlı kişiler
- * Kadınlar

ANTI-TPO

Anti-TPO pozitifliği kişide neye neden olabilir?

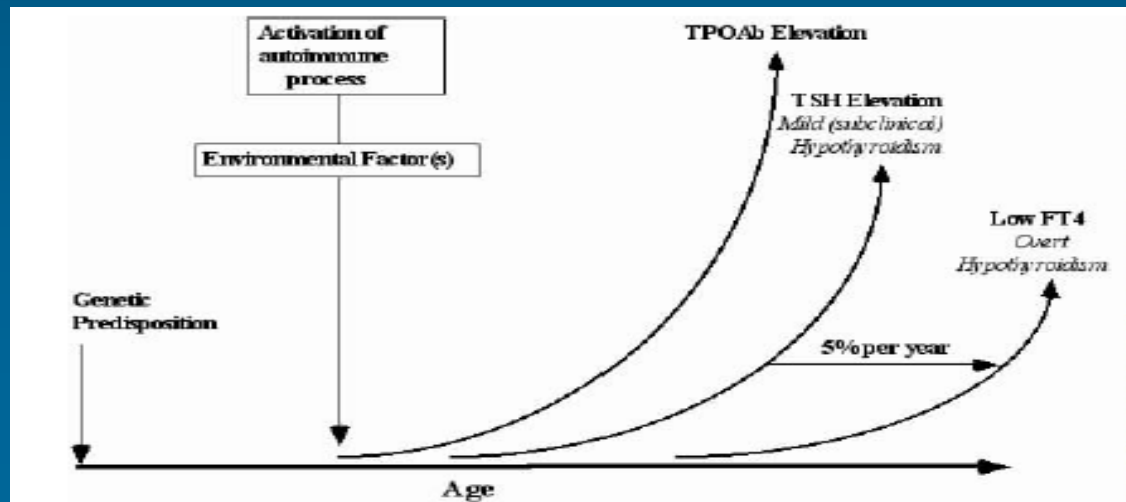
- ötiroid kişilerde tiroid yetmezliği
- postpartum tiroidit
- Amiodarone, IFN-alfa, lityum kullananlarda tiroid hastalığı gelişimi

ANTI-TPO ne zaman bakılmalıdır ?

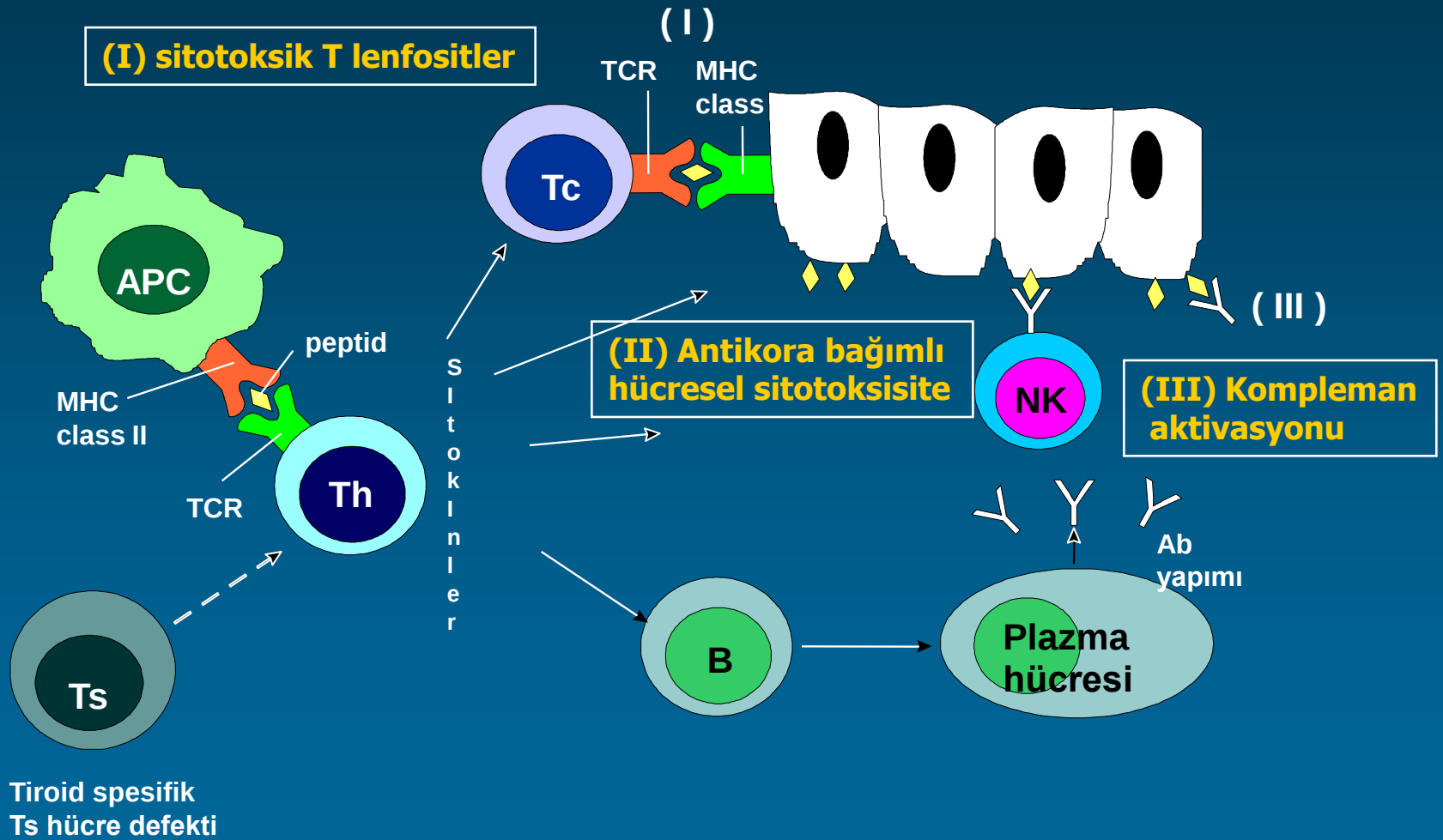
- OİTH tanısı için
- Risk faktörü olarak
 - OİTH oluşumu
 - gebelikte tiroid disfonksiyonu (TSH ile birlikte)
 - post partum tiroid disfonksiyonu
 - amiodarone, IFN-alfa, lityum tedavisinde tiroid disfonksiyonu
 - infertilite

Otoantikoru pozitif kişilerde Oİ Tirodit Gelişimi

	<u>Subklinik Oİ tirodit</u>	<u>Subklinik Hipotirodi</u>	<u>Hipotirodi</u>
Lenfosit İnfiltrasyonu	+	+	+
TSH	N	↑	↑
FT3, FT4	N	N	↓
Klinik	-	-	+



OIT'lerde doku hasarlanma mekanizmaları.



Graves Hastalığı

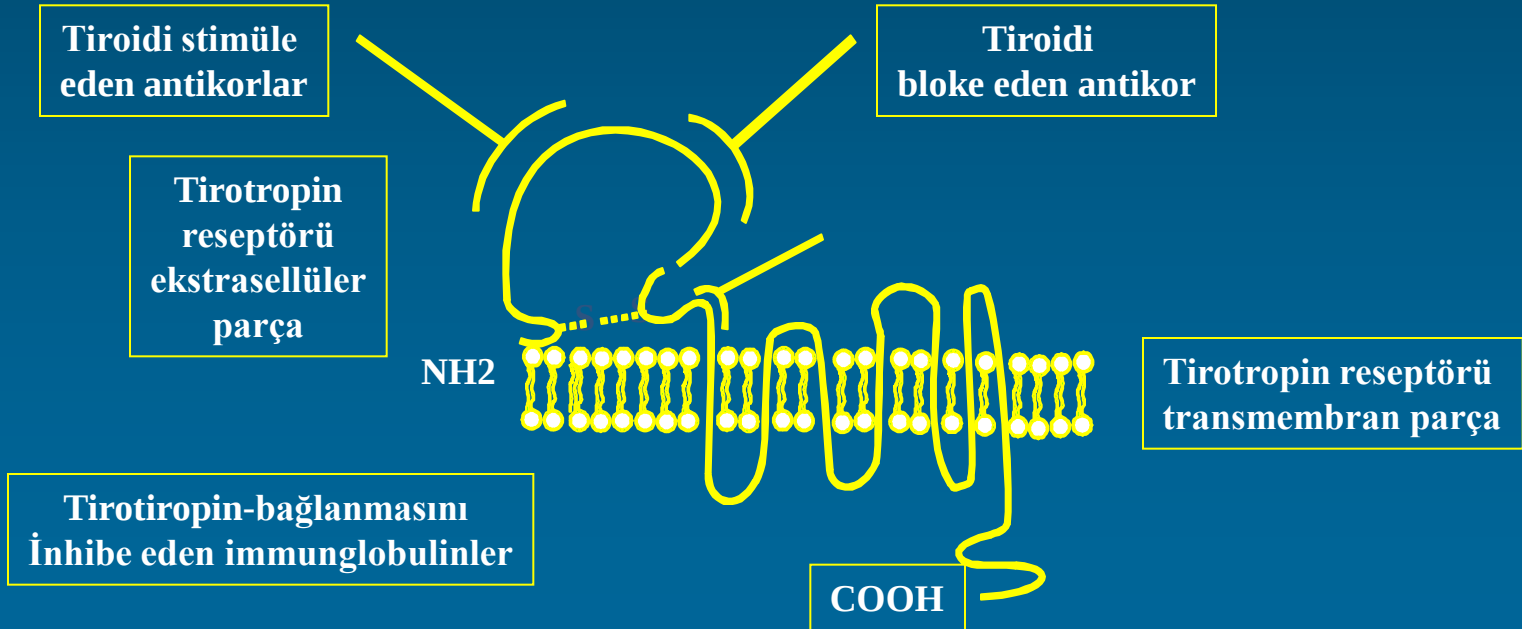
- Antireseptör antikorları ile oluşur.
- Anti-T ve Anti-TPO antikorlarının patojenik önemi yoktur.
- Bu otoantikorlar ilk olarak LATS olarak isimlendirilmiştir.

TRAb (TSH reseptör antikorları)

Heterojendirler. Bazıları tiroidi uyarır (TSAb) bazıları ise bloke eder (TBAb).

TSH reseptörüne bağlanırlar. TSH'nin bağlanmasını önlerler. TBII (TSH Binding inhibitory immunoglobulin) adını alır.

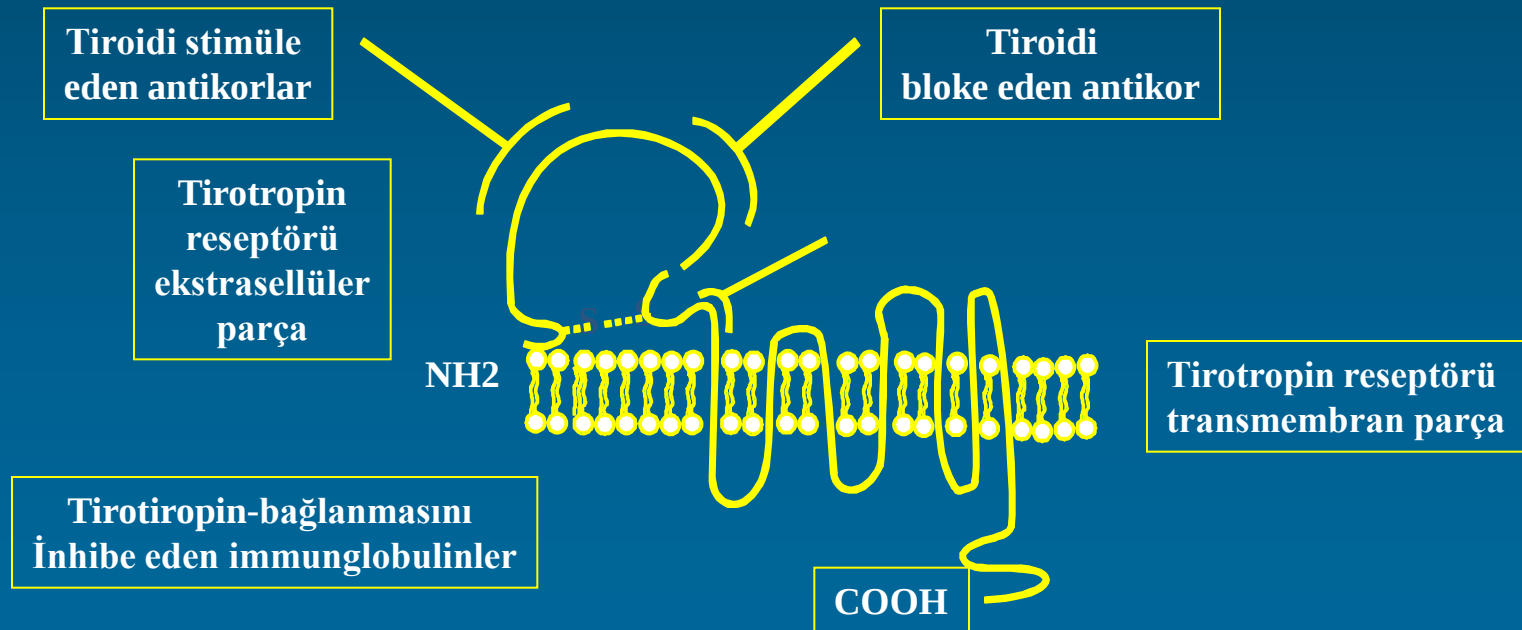
Rekombinan insan TSHR'nün kullanıldığı **reseptör yöntemleri** ile saptanır. Uyarıcı veya bloke edici olduğunu bildirmez.



TRAb (TSH reseptör antikorları)

Bazıları tiroidi uyarır (TSAb) bazıları ise bloke eder (TBAb).
Bunlar biyolojik yöntemler ile saptanabilir.

Klinik ile TRAb seviyeleri arasında, **biyolojik yöntemler** ile reseptör yöntemleri arasında korelasyon yoktur.



TSH Reseptör Antikorları

TSH reseptör antikorları (TRAb)

TSAb

Tiroidi stimüle eden antikorlar

Graves hastalığı

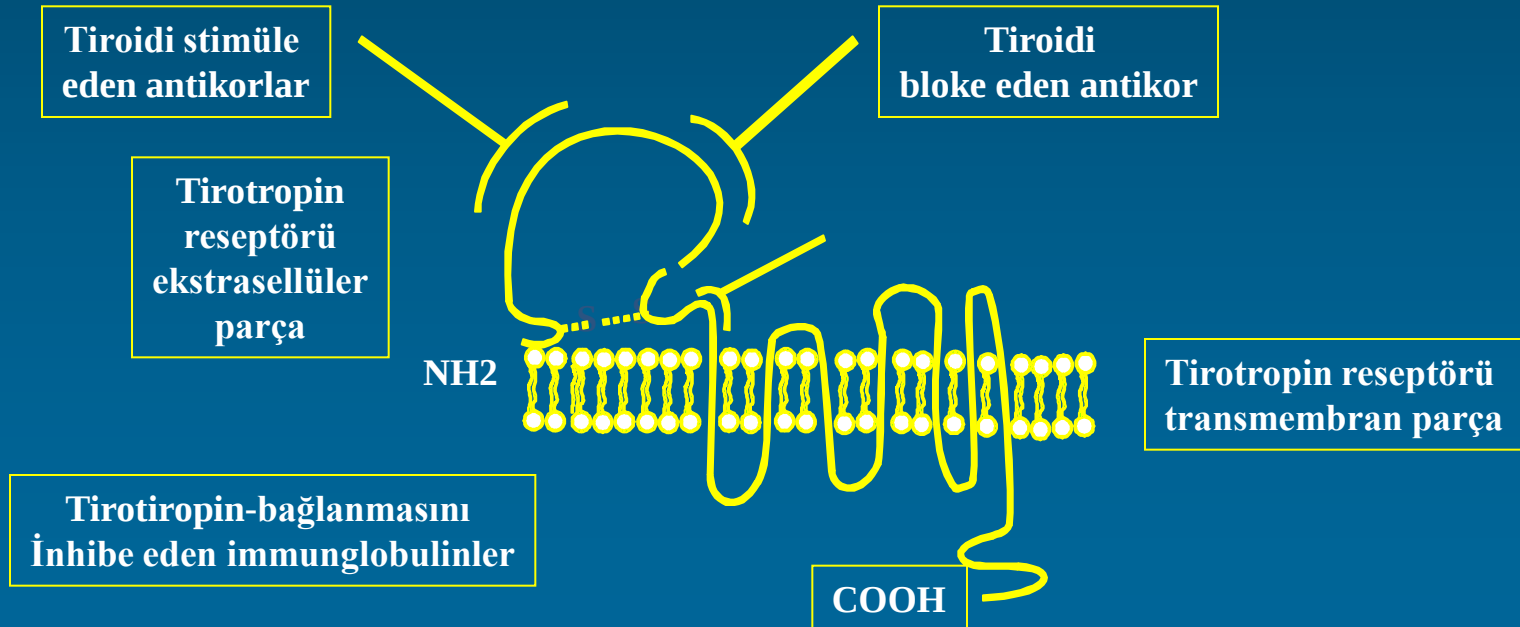
neonatal hipertiroidi

TBAb

Tiroidi bloke eden antikorlar

Atrofik tiroidit

neonatal hipotiroidi



TRAb (TSH reseptör antikoru)

TSAb ve TBAb aynı kişide aynı anda bulunabilir. Klinik hangisinin hakim olduğuna bağlıdır.

Bloke edici olanlar hakim olursa Graves kliniğinde spontan düzelme olabilir (gebelik)

TRAb (TSH reseptör antikoru)

SORU: TBII mi veya TSAb mu istenmelidir?

- * TBII, TSAb kadar faydalıdır.

SORU: TRAb hangi durumda faydalıdır?

- *Graves tanısında

- *Graves relaps riskinin belirlenmesinde

- *Graves hastalığı öyküsü olan gebe kadında fetal veya neonatal tiroid disfonksiyon riskinin belirlenmesinde

- *Ötiroid Graves oftalmopatisinin tanısında

Graves Oftalmopatisi

- Tiroid ile orbital dokular arasında paylaşılan ortak bir antijene yönelik immün yanıt
- Ortak antijen: TSH reseptörleri
- TSH reseptörleri, orbital fibroblastlarda saptanmıştır.
- İnflamasyon ve fibroblastlarca glikozaminoglikanların fazla yapılması ekzoftalmiye neden olur.