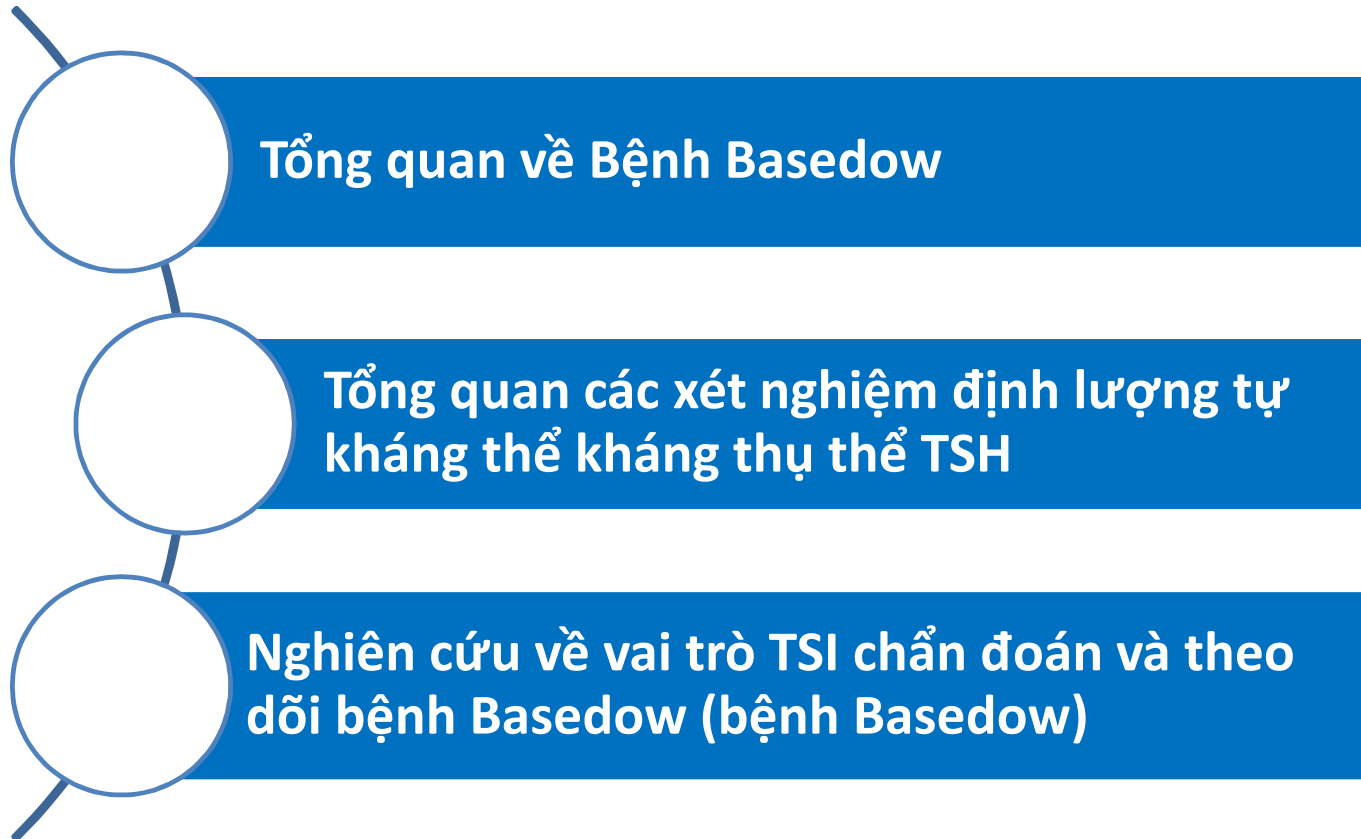




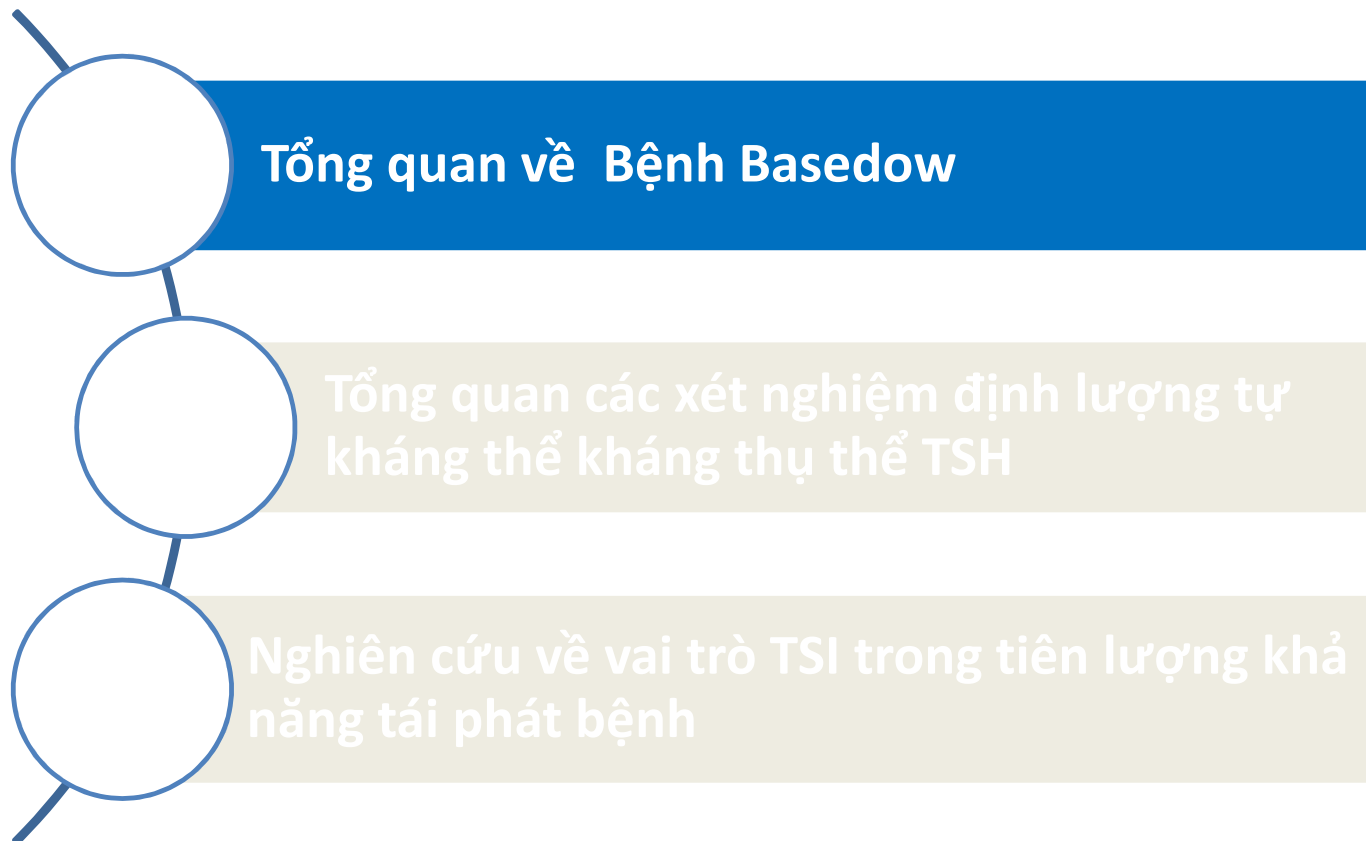
Kháng thể TSI trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh Basedow

PGS. TS Nguyễn Thy Khuê

Nội dung



Nội dung



Bệnh Basedow

Bệnh Basedow đặc trưng bởi cường giáp, phì đại tuyến giáp, lồi mắt, phù niêm trước xương chày. Bệnh có cơ chế tự miễn với nhiều tên gọi:

- Bệnh Graves (Graves'disease-GD)
- Bệnh Parry (Parry's disease)
- Bệnh bướu giáp có lồi mắt
- Bệnh cường giáp do tự miễn.

Bệnh Basedow là nguyên nhân thường gặp nhất của nhiễm độc giáp tố (Thyrotoxicosis)

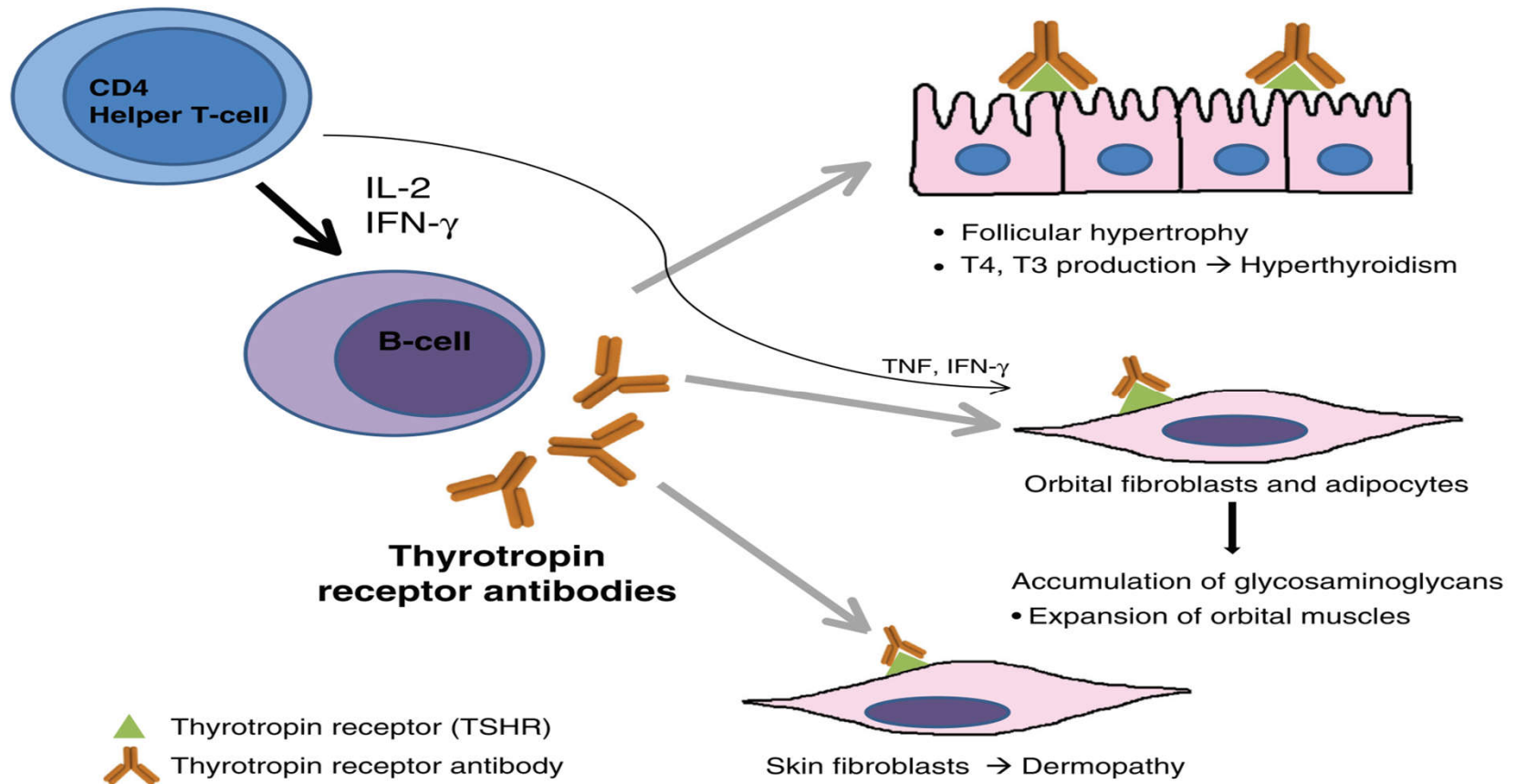
Tỉ lệ mới mắc là 20-50 trường hợp/100.000 người

Bệnh thường xuất hiện vào khoảng tuổi 30-50

Nguy cơ trong đời bị mắc bệnh Basedow ở nữ là 3% ở nữ giới và 0,5% ở nam giới

Việt nam chưa ghi nhận thống kê trên toàn quốc

Bệnh Basedow: Sinh lý bệnh

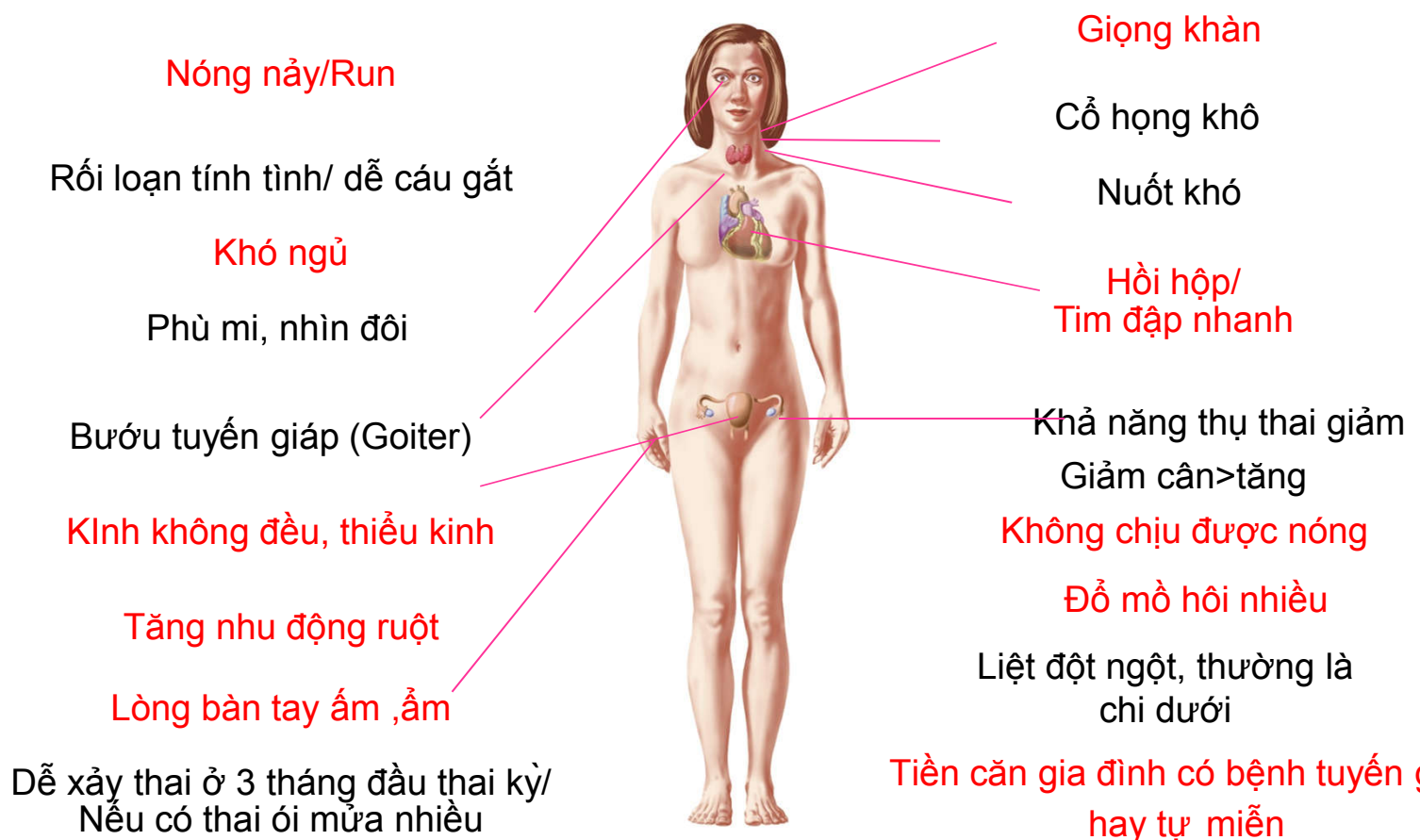


Chẩn đoán bệnh Basedow/ Lâm sàng

Khám lâm sàng



Triệu chứng cường giáp



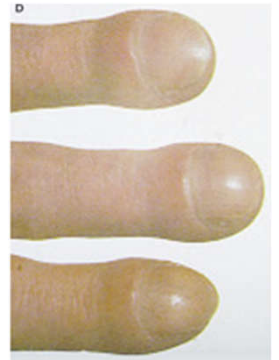
Chẩn đoán bệnh Basedow/Lâm sàng



Lồi mắt



Phù niêm trước xương chày

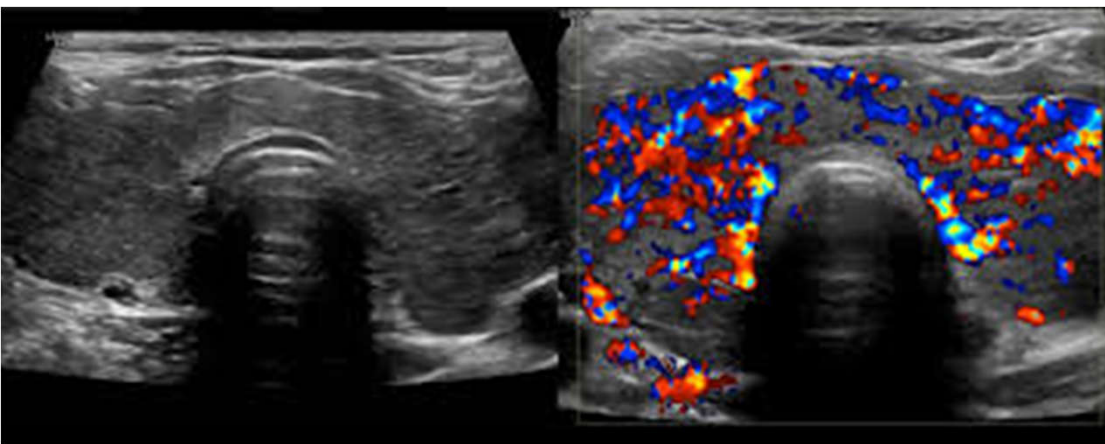


Acropachy

Chẩn đoán bệnh Basedow Cận lâm sàng/hình ảnh học



Siêu âm tuyến giáp:
Bình thường/bệnh Basedow



Xạ hình tuyến giáp



Bệnh Graves
(Tự miễn)



TG bình thường

Độ thu nạp I^{131}

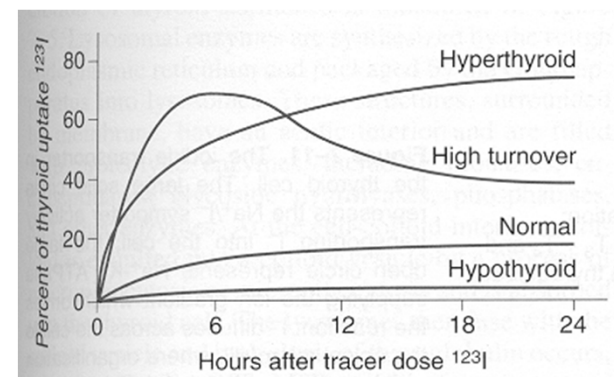


Figure 7-8. Typical curves of 24-hour radioiodine uptake in normal subjects and in patients with thyroid disease.

Chẩn đoán bệnh Basedow Cận lâm sàng

Xét nghiệm: sinh hóa-miễn dịch

XN hormon giáp: TSH, T3 tự do (fT3) và toàn phần, T4 tự do (fT4) và toàn phần: xác định Tuyến Giáp tăng tiết hormon

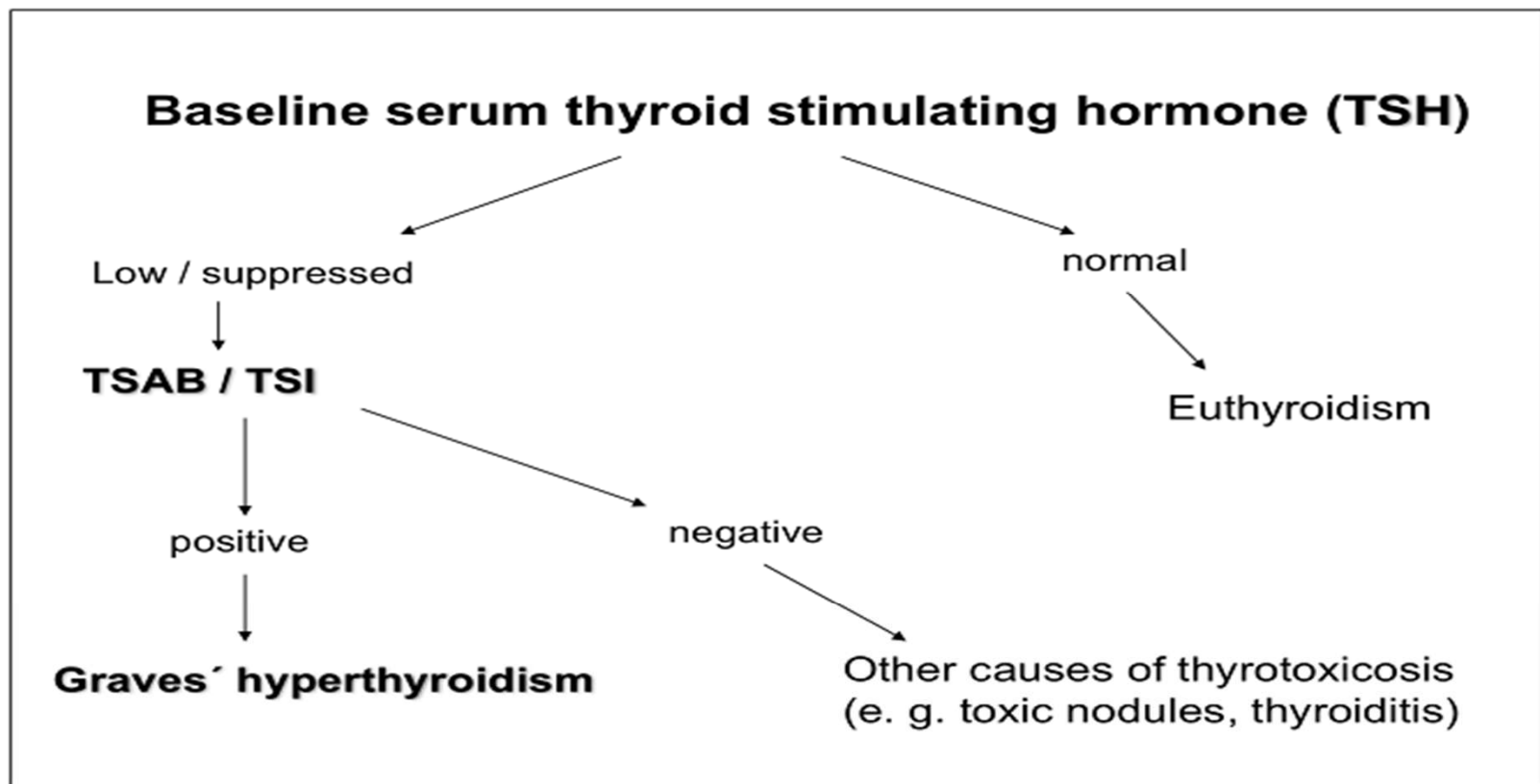
XN kháng thể: **TSI/TRAb: chứng tỏ bản chất tự miễn của bệnh**



Các tự kháng thể trong bệnh tuyến giáp tự miễn

1/ Kháng thể kháng thụ thể TSH

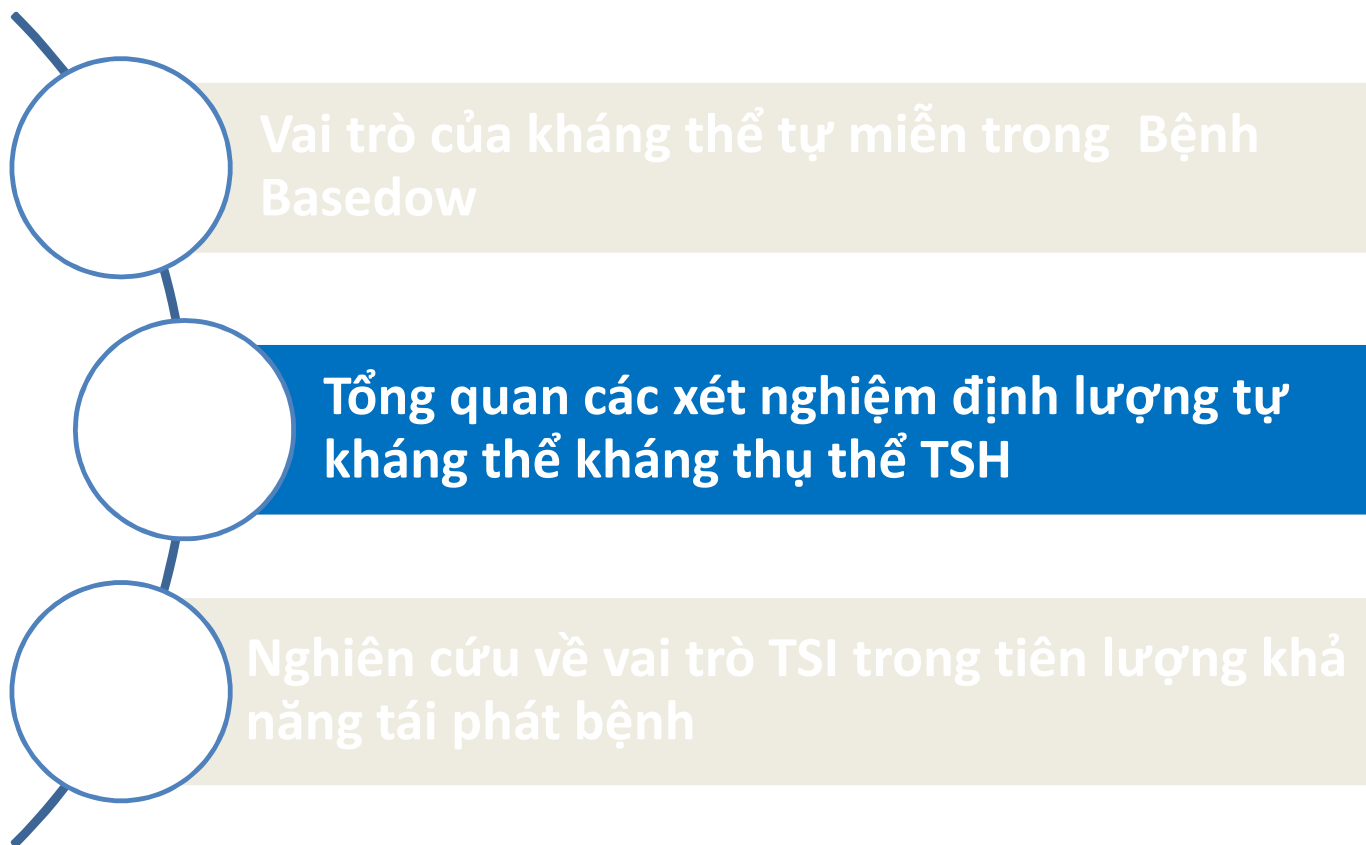
2/ Kháng thể kháng Thyroperoxidase và Kháng thể kháng Thyroglobulin (AntiTPO và AntiTg)



Diagnostic Flowchart for Thyrotoxicosis

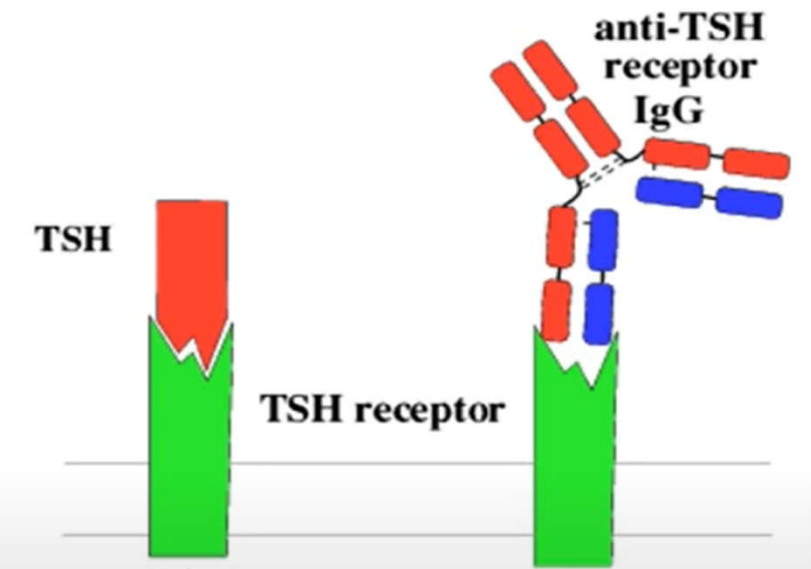
Kahaly, Am J Med 2011

Nội dung

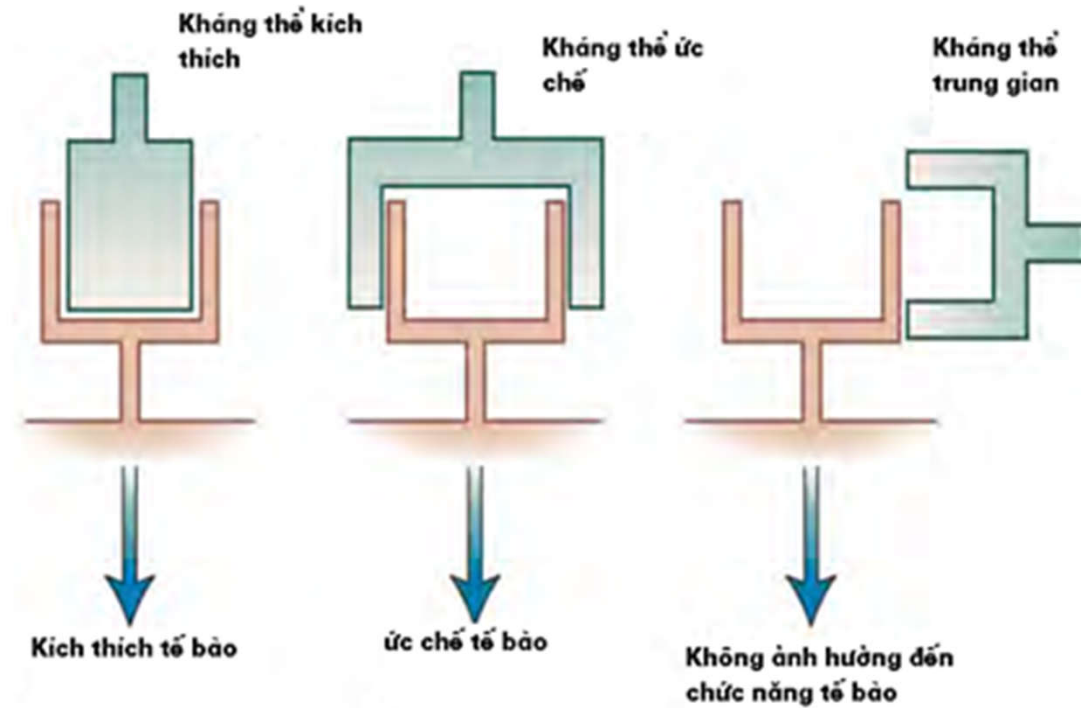


Tự kháng thể kháng thụ thể TSH

TRAb (TSH Receptor Antibody)



Phân chia tế bào, phì đại tuyến giáp giải phóng T3, T4



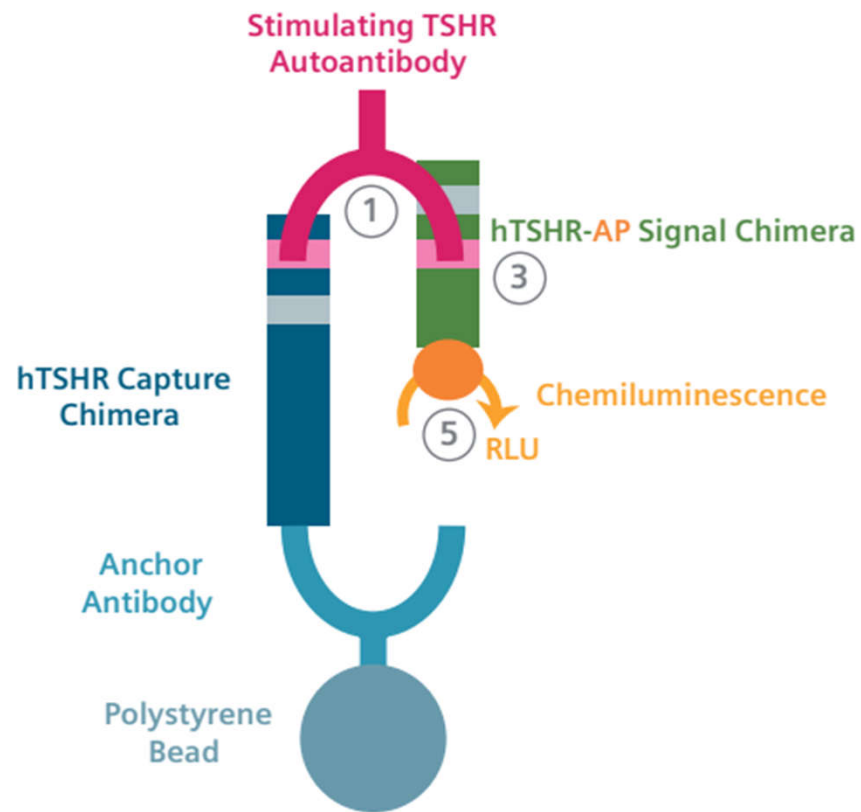
Có thể kích thích, ức chế hoặc trung tính

Các kháng thể tự miễn trong bệnh lý tuyến giáp/KT kháng thụ thể TSH

Terminology for TSH receptor antibodies used in bioassays and binding assays.

	Abbreviation
Cell-based bioassay	
• TSH-R-stimulating antibodies	TSAb
• TSH-R-stimulating immunoglobulins	TSI
• TSH-R-blocking antibodies	TBAb, TSB-Ab, or TRBAb
• TSH-R-stimulating blocking antibodies	TRBAb
• TSH-R-blocking immunoglobulins	TBI
Competitive-binding assay	
• TSH-R-binding inhibitory immunoglobulins	TBII

Nguyên tắc xét nghiệm phát hiện TSI



1. Add sample, incubate with capture receptor coated bead 30 min
2. Wash
3. Add signal receptor, incubate 30 min
4. Wash
5. Add AP-substrate, incubate 5 min, measure chemiluminescence

Chỉ định xét nghiệm TSI/Liên quan bệnh Basedow

Phân biệt cường giáp do bệnh Basedow \neq Nhiễm độc giáp tố do nguyên nhân khác

Bệnh Basedow \neq Thyrotoxicosis (Nhiễm độc giáp tố) do nguyên nhân khác
Viêm giáp bán cấp
Viêm giáp do thuốc

Phân biệt lồi mắt do bệnh Basedow với Lồi mắt do các nguyên nhân khác, nhất là khi chỉ lồi mắt 1 bên

Phụ nữ có thai : **Chẩn đoán phân biệt với Hyperemesis Gravidum**
Khi phụ nữ có thai lúc đang điều trị cường giáp do bệnh Basedow hoặc đã ngưng điều trị
Phụ nữ đã từng sinh con bị cường giáp bẩm sinh

Tiền đoán cường giáp sơ sinh

Trẻ sơ sinh **Chẩn đoán cường giáp sơ sinh và tiên lượng**

Theo dõi hiệu quả điều trị và tiên lượng tái phát

Nội dung



Vai trò của kháng thể tự miễn trong Bệnh Basedow

Tổng quan các xét nghiệm định lượng tự kháng thể kháng thụ thể TSH

Ca lâm sàng - Nghiên cứu về vai trò của TSI trong tiên lượng khả năng tái phát bệnh Basedow

CA LÂM SÀNG

BỆNH SỬ

Bệnh nhân nữ 40 tuổi, đến khám bệnh vì mệt, khó nuốt khi mệt, phát hiện Bướu giáp nhân. Sau đó có sốt, bệnh nhân được điều trị với Panadol, Diclofenac không giảm.

Khi sốt đến 38° C, bệnh nhân uống Alaxan thì hết sốt

Đến khám tại MEDIC

- Bệnh nhân tỉnh táo, không sốt
- Tuyến giáp không đau, chỉ cảm thấy hơi nghẹn cổ

XÉT NGHIỆM

VS : 50 108 mm-Hct 37,9%- BC 10 870 (N 68%, E 0,5%; L 22,4%-) TC 384K

GGT 83; AST 11,46; ALT 13,94

Ferritin 412ng/mL ; hs CRP 37,06 mg/L

FT4 1,12 ng/dl; T3 1,18ng/ml; TSH 0,011 mUI/l

Thyroglobulin 287(bt 35-77 ng/mL)

AntTPO14,58; AntiTg 16,80

XQ phổi bình thường - Siêu âm: Viêm giáp mạn td VG Hashimoto

Độ thu nạp Iod đồng vị phóng xạ: 2g 1,69 % - 24 giờ 0,23 %

Tuyến giáp không bắt xạ

Chẩn đoán sau cùng: Viêm giáp bán cấp de Quervain thể không đau

Điều trị Tiếp tục dùng Alaxan

Các yếu tố phù hợp với VTG de Quervain:

Tốc độ lắng máu tăng cao

Các yếu tố viêm khác tăng cao: Ferritin, hsCRP

Tuyến giáp bị phá hủy do quá trình viêm:

Xạ hình trắng, TG không bắt xạ.

Thyroglobulin tăng

Thể bệnh hiếm gặp: **không đau**

Nghiên cứu về khả năng tiên đoán tái phát của TSI trong bệnh Basedow

Mục tiêu nghiên cứu:

Khảo sát nồng độ TSI và các yếu tố liên quan đến tái phát ở bệnh nhân Basedow đang điều trị với thuốc kháng giáp tổng hợp liều duy trì

Đánh giá vai trò của TSI trong dự đoán tái phát cường giáp ở nhóm ngưng thuốc

Dân số nghiên cứu: các bệnh nhân đến điều trị tại Phòng khám ngoại trú của Trung tâm MEDIC TP Hồ Chí Minh

Chẩn đoán bệnh Basedow: Khám lâm sàng có hội chứng cường giáp, +/- triệu chứng mắt, TSH, FT4, T3, Siêu âm Doppler tuyến giáp, mắt do bề dày cơ vận nhãn, đo TSI

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân cường giáp do Basedow đến khám nội tiết lần đầu tại Medic từ 01/01/2000 tới 30/04/2023

TSI được đo ở BN đang dùng liều duy trì, mỗi khi được lên kế hoạch chuẩn bị ngưng thuốc

2 nhóm

Ngưng thuốc

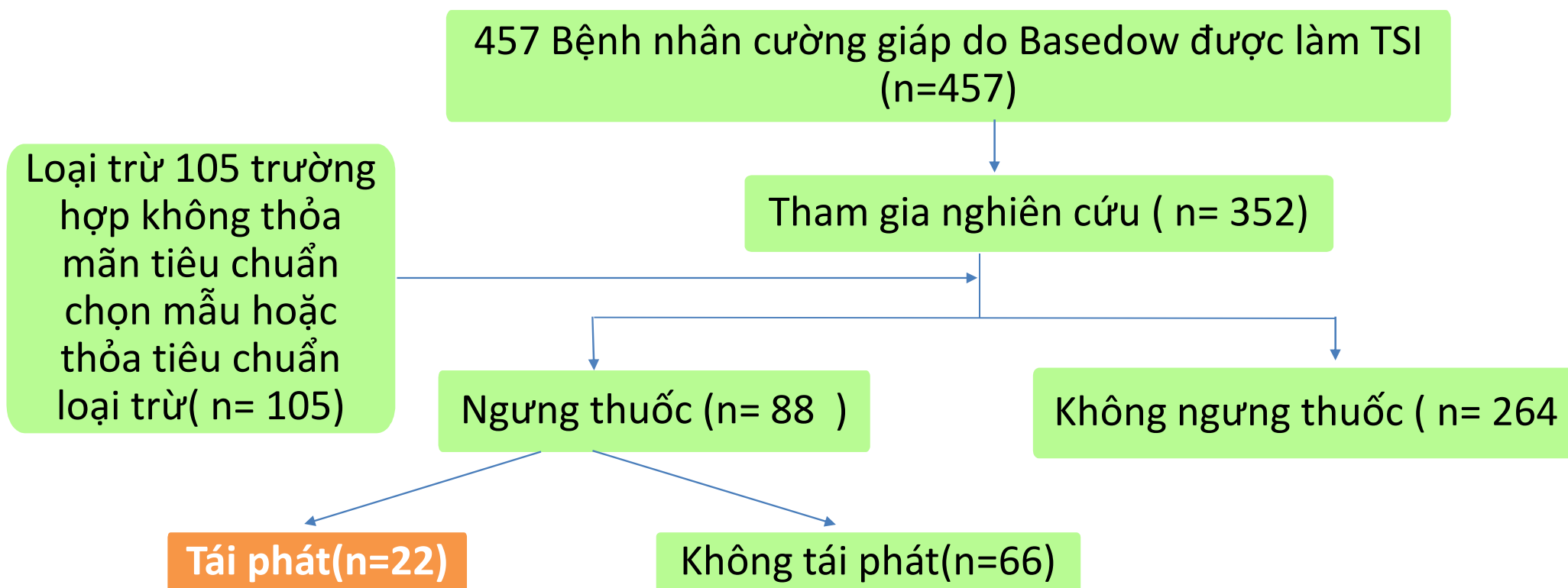
Không ngưng thuốc

Tái phát

Không tái phát

Tổng hợp và phân tích số liệu

Kết quả nghiên cứu



KẾT QUẢ

Đặc điểm cơ bản dân số nghiên cứu

Đặc điểm nhân trắc, tiền căn và thói quen (n = 352)	Kết quả
Nơi sinh sống, n (%)	
• TP. Hồ Chí Minh	200 (56,82)
• Tỉnh khác	152 (43,18)
Tuổi khởi phát bệnh Basedow, TB ± ĐLC	33,18 ± 11,82
Giới nữ, n (%)	303 (86,08)
Hút thuốc lá, n (%)	60 (17,05)
• Nam (n = 49)	42 (85,71)
• Nữ (n = 303)	18 (5,94)
Tiền căn gia đình có bệnh lý tuyến giáp, n (%)	78 (22,16)

KẾT QUẢ

So sánh giữa nhóm ngưng thuốc và không ngưng thuốc

Đặc điểm	Không ngưng thuốc (n = 264)	Ngưng thuốc (n=88)	Giá trị p
Tuổi khởi phát Basedow (năm), TB ± ĐLC	33,34 ± 11,86	32,69 ± 11,76	0,65
Thời gian mắc Basedow (năm), TV (25%-75%)	6 (3 – 14)	5 (1 – 11,5)	0,06
Giới nữ, n (%)	221 (83,71)	82 (93,18)	0,02
Tiền căn gia đình có bệnh lý tuyến giáp, n (%)	62 (23,48)	16 (18,18)	0,30
Bệnh lý mắt do Basedow, n (%)	71 (26,89)	29 (32,95)	0,27
Tuyến giáp to, n (%)	185 (70,08)	54 (61,36)	0,13
Tăng sinh mạch máu, n (%)	158 (59,85)	39 (44,32)	0,01
Hút thuốc lá, n (%)	47 (17,80)	13 (14,77)	0,51

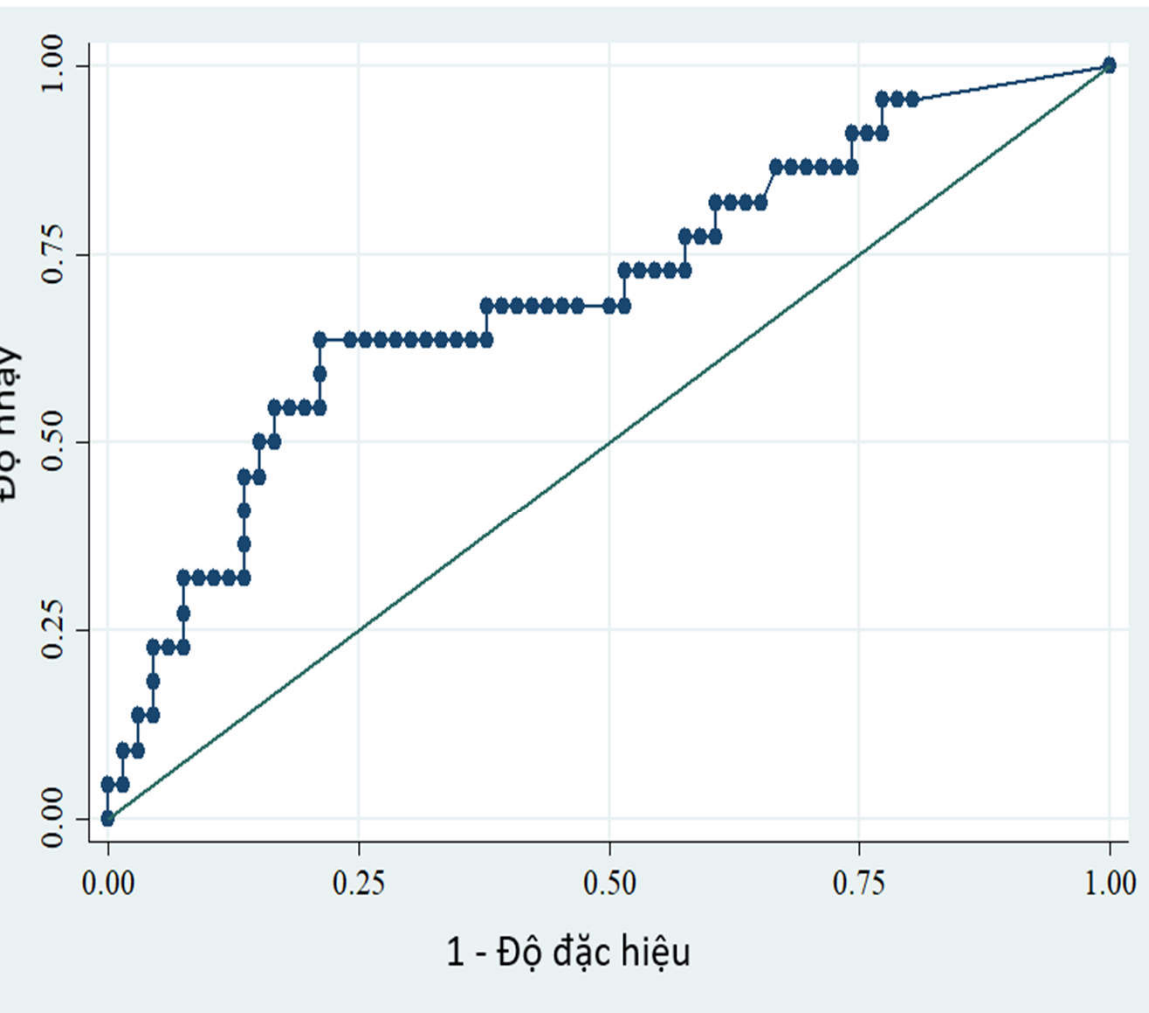
KẾT QUẢ

Đặc điểm bệnh nhân khi tái phát

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khi tái phát (n = 22)	Kết quả
Lâm sàng có triệu chứng cường giáp, n (%)	18 (81,82)
Giới nữ, n (%)	22 (100)
Thời gian từ lúc ngưng thuốc tới lúc tái phát (tháng), TV (25%-75%)	7 (5 – 14)
<ul style="list-style-type: none">Tái phát trong năm đầu tiên, n (%)Tái phát trong năm thứ 2, n (%)Tái phát trong năm thứ 3, n (%)	<ul style="list-style-type: none">16 (72,73)5 (22,72)1 (4,55)
TSH (IU/L), TV (25%-75%), (n = 8)	5,6 (1,75 – 15,65)
FTSH (mIU/L), TV (25%-75%)	0,005 (0,004 – 0,008)
FT4 (ng/dL), TV (25%-75%)	1,99 (1,72 – 4,54)

KẾT QUẢ

Điểm cắt TSI trước ngưng thuốc dự đoán tái phát



Điểm cắt tối ưu: **1,31 IU/L**

Chỉ số	Giá trị (KTC 95%)
Độ nhạy (%)	63,64 (40,70 – 82,80)
Độ đặc hiệu (%)	78,79 (67,00 – 87,90)
Giá trị tiên đoán dương (%)	50,00 (30,60 – 69,40)
Giá trị tiên đoán âm (%)	86,67 (75,40 – 94,10)
Tỉ lệ phân loại đúng (%)	75,00 (64,60 – 83,60)

Quy cơ tái phát qua phân tích đa biến

Đặc điểm	OR(KTC 95%)	Giá trị p
Bệnh lý mắt do Basedow [n (%)] (có/không)	3,69 (1,06-12,87)	0,04
Thời gian mắc điều trị <18 tháng (có/không)	7,77 (1,92-31,42)	<0,01
TSI $\geq 1,31$ trước ngưng thuốc (Có/không)	9,92 (2,77-35,42)	<0,02

Đánh giá :


- ✓ Bệnh lý mắt do Basedow có liên quan tới tăng khả năng tái phát sau ngưng thuốc với OR là 3,69.
- ✓ Thời gian điều trị với thuốc kháng giáp tổng hợp dưới 18 tháng có liên quan tới tăng khả năng tái phát cường giáp sau ngưng thuốc, với OR là 7,77.
- ✓ Bệnh nhân có nồng độ **TSI $\geq 1,31$ IU/L trước ngưng thuốc** có liên quan tới tăng khả năng tái phát cường giáp do Basedow với OR là 9,92

Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng Poster tại Hội nghị Nội Tiết Mỹ 2023

THU-670 Serum TSI Concentration in Patients With Graves' Disease Undergoing Maintenance-Dose of Antithyroid Drug (ATD) And Its Relationship With Disease Relapse After ATD Withdrawal

Nguyen Vu Nhat Phong¹, Nguyen Thy Khue²

¹Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Vietnam
²Ho Chi Minh City Medical Association, Vietnam



INTRODUCTION

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder in which Thyroid-Stimulating Immunoglobulin (TSI) plays a key role in its pathogenesis. TSI assays have been recently optimized in their accuracy, and the procedure has also been simplified, which can potentially replace TRAb measured by conventional TSH-binding inhibitory immunoglobulins (TBI) assays in routine clinical practice. Objectives: (1) To study serum TSI concentration in GD patients undergoing maintenance-dose ATD, (2) to assess the predictive value of TSI immunoassay, clinical signs, and thyroid function tests in predicting GD relapse after ATD discontinuation.

METHODS

Retrospective follow-up study of 352 patients with hyperthyroidism due to GD, treated at the endocrine outpatient clinic of Medic Medical Centre, Ho Chi Minh City from January 2000 to April 2021. TSI (IMMULITE 2000 TSI assay, Siemens Healthcare Diagnostics) was measured several times during the course of treatment when planning to stop the medication (at the discretion of the attending physician). ATD withdrawal would be considered when the patients achieved clinical euthyroidism with normal FT4 tests for at least 3 months with minimal dose of ATD. The decision to withdraw ATD was also based on TSI titers, as well as the goiter's characteristics and parenchymal vascularity observed via thyroid Doppler ultrasound. Patients were followed for at least 12 months after medication withdrawal.

RESULTS

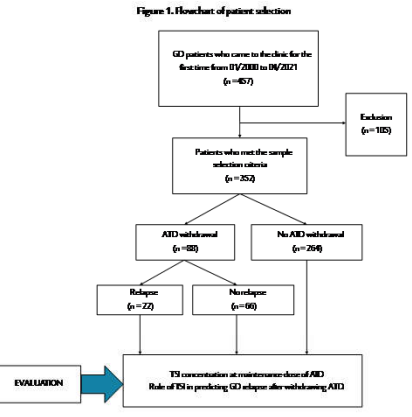


Table 1. TSI level and thyroid function before planning for ATD withdrawal (n=316)

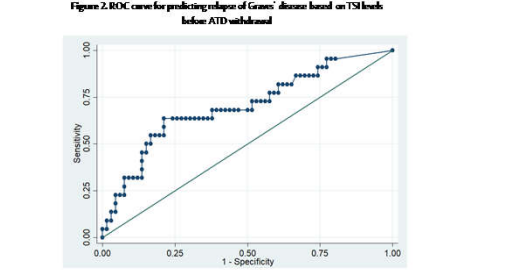
Variables	Results
TSI (IU/L)	1.45 (0.43 – 4.80)
TSI+ (mIU/L)	1.04 (0.04 – 7.09)
FT4 (ng/dL)	1.18 (0.97 – 1.43)

Values are expressed as median (interquartile range)

Table 2. Baseline characteristics of patients included

Characteristics	Total (n=352)	No ATD withdrawal (n=164)	ATD withdrawal (n=188)	p-value
Age at diagnosis (year)	33.18 ± 11.82	33.36 ± 11.86	32.69 ± 11.36	0.85
Females, n (%)	303 (86.08)	221 (63.71)	82 (63.18)	0.02
Smoking, n (%)	60 (17.05)	47 (17.80)	13 (14.77)	0.51
Family history of thyroid disease, n (%)	70 (22.19)	62 (23.40)	16 (18.10)	0.30
Duration of Graves' disease (year)	6 (2 – 13)	6 (3 – 14)	3 (1 – 11.5)	0.86
Enlarged thyroid gland, n (%)	239 (67.9)	185 (70.8)	54 (61.36)	0.13
Graves' ophthalmopathy, n (%)	180 (28.4)	71 (26.8)	29 (22.9)	0.27
Increased thyroid parenchymal vascularity, n (%)	197 (55.9)	158 (59.8)	39 (44.3)	0.01

Values are expressed as mean ± SD or median (interquartile range), or number (%).



RESULTS (Cont.)

As the manufacturer-recommended TSI cut-off value of 0.25 IU/L did not yield a significant difference between the two groups (relapse and no relapse), we tried to determine an optimal cut-off to predict GD relapse after medication withdrawal. Using the ROC curve, we calculated an AUC of 0.71 (95% CI: 0.68-0.73) and identified the optimal cut-off point of 1.31 IU/L based on maximizing Youden's index.

Table 3. Diagnostic values for TSI level cut-off point of 1.31 IU/L prior to withdrawal of ATD

Diagnostic values, %	Results (95% CI)
Sensitivity	63.64 (41.70 – 82.00)
Specificity	78.75 (67.00 – 87.50)
Positive predictive value	33.00 (21.00 – 49.40)
Negative predictive value	86.67 (75.40 – 94.10)
Percentage correctly classified	75.00 (64.00 – 83.00)

CI, confidence interval

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for predicting Graves' disease relapse

Factors	Multivariate		p-value
	OR	95% CI	
Graves' ophthalmopathy	3.09	1.06-12.87	0.03
Treatment duration less than 18 months	7.77	1.92-31.42	<0.01
TSI before ATD withdrawal >1.31 IU/L	9.92	2.77-35.42	<0.01

OR, odds ratio; CI, confidence interval

DISCUSSIONS & CONCLUSIONS

At the time of ATD withdrawal, high TSI levels indicated an ongoing immune process, despite normal FT4 levels. In addition, TSI measurements, along with clinical evaluations, could help predict Graves' disease relapse after discontinuing ATD. Indeed, Graves' ophthalmopathy, treatment duration <18 months, and TSI level >1.31 IU/L before ATD withdrawal were associated with a higher risk of relapse.

CONTACT

Nguyen Vu Nhat Phong
 Phone: +84(0)27.6633
 Email: nguyenvunhatphong@hcmup.edu.vn

Tóm tắt

- TSI là xét nghiệm rất cần thiết trong chẩn đoán bệnh Basedow và chẩn đoán phân biệt nhất là trong các thể bệnh không điển hình và phụ nữ có thai
- Từ một nghiên cứu lâm sàng, có thể thấy bệnh nhân có nồng độ **TSI $\geq 1,31$ IU/L trước ngưng thuốc** có liên quan tới tăng khả năng tái phát cường giáp do Basedow với OR là 9,92
- Tuy nhiên đây không phải là xét nghiệm chỉ định nhiều lần liên tục trên một bệnh nhân, bác sĩ cần cân nhắc giai đoạn chỉ định xét nghiệm

Xin cảm ơn



Tài liệu tham khảo

- ABahn, et al. Thyroid. 2011;21(6):593-646.
- Eckstein, et al. Med Klin (Munich). 2009 May 15;104(5):343-8
- Endotext.com
- Gupta M. Clinica Chimica Acta 293 (2000) 1-29.
- Laurberg, et al. Eur J Endocrinol. 1998 Dec;139(6):584-6.
- *Weetman AP. Basedow' disease. N Engl J Med 2000;343:1236-48*
- *Ladenson PW.Thyroid. ACP Medicine. Decker Intellectual Properties; 2010. p.1-25.*
- *Luận văn BS Nội trú Nguyễn Vũ Nhật Phong.2022*