

## بیماری‌های خود ایمنی غده تیروئید Autoimmune Thyroid Disease

التهاب مزمن غده تیروئید با منشا خود ایمنی (بیماری هاشیموتو) عمدتاً خانم‌های بین سنین ۳۰ تا ۵۰ سال را مبتلا می‌کند. آنتی بادی‌های ضد آنتی ژنهای تیروئید باعث التهاب و آسیب بافتی غده تیروئید می‌گردد. از لحاظ بافت شناسی ارتشاح لنفوسیتی مشاهده می‌شود و بیمار اغلب شکلی از گواتر را نشان می‌دهد. وظیفه غده تیروئید کاهش می‌یابد که باعث کاهش فعالیت غده با افزایش هورمون محرکه تیروئید (TSH) همراه است. ۹۰٪ از بیماران مبتلا، آنتی بادی‌های ضد پراکسیداز تیروئید را دارند. اغلب آنها همچنین آنتی بادی‌های ضد تیروگلوبولین (Tg) را دارند.

### بیماری گریوز (Grave's disease) یا همان گواتر سمی منتشر diffuse toxic goitre

این بیماری بدلیل آنتی بادیهای ضد گیرنده هورمون محرکه تیروئید (TSH) به وجود می‌آید. این آنتی بادی‌ها اغلب اثر تحریکی بر روی گیرنده‌ها دارند که در نتیجه باعث افزایش فعالیت غده تیروئید می‌گردند. بیمار اغلب مبتلا به یک نوع واکنش‌های چشمی می‌شود که به افتالموپاتی اندوکراین مشهور است. آنتی بادی‌ها ممکن است اثر مهارکنندگی نیز داشته باشند و از نوع مهارکننده باشند که در این شکل اثرات آن کاهش غده تیروئید می‌باشد. در یک بیمار در طی دوران بیماری ممکن است نوع آنتی بادی‌ها تغییر کند.

آنتی بادی‌های ضد گیرنده محرکه هورمون تیروئید (TSH) برای غربالگری سیر بیماری، فعالیت بیماری و اثر درمان در سرم بیمار اندازه‌گیری می‌شود.

هر دو نوع آنتی بادی‌های مهارکننده و تحریک‌کننده از مادر به جنین از طریق جفت منتقل می‌شود و چنانچه مادر در سه ماه سوم حاملگی حاوی تیتر بالای آنتی بادی‌ها در سرم خون خود باشد، باعث اختلال در عمل غده تیروئید در جنین می‌شود.

آزمون‌هایی که برای تشخیص بیماری‌های خود ایمنی غده تیروئید انجام می‌شود عبارتند از:

۱. آنتی بادی‌ها بر ضد تیروگلوبولین anti - Tg

۲. آنتی بادی‌ها بر ضد تیروئید پراکسیداز anti-TPO

۳. آنتی بادی‌ها بر ضد گیرنده TSH (Anti-TSH receptor)

## تیروگلوبولین (Tg) و آنتی بادی‌های تیروگلوبولین Anti-Tg:

تیرو گلوبولین (Tg) یک پیش ساز (precursor) پروتئینی از هورمون تیروئید بوده و توسط سلول های طبیعی، خوش خیم و تمایز یافته تیروئید و هم توسط سلول سرطانی تیروئید ساخته می شود. چون تیروگلوبولین به طور طبیعی فقط توسط سلول تیروئیدی ساخته می شود، لذا با اندازه گیری آن در سرم خون بیماران تیروئیدی برای حضور یا عدم حضور سلول های تیروئیدی خصوصاً بعد از جراحی تیروئید مفید است. این تست اساساً به عنوان یک تومور مارکر برای کانسر های تمایز یافته تیروئیدی (Differentiated Thyroid Cancer (DTC) به کار میرود.

در سرم خون ۱۵ تا ۳۵٪ بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، آنتی بادی‌های برضد تیروگلوبولین (Anti-Tg (Tg<sup>Ab</sup>) یافت می شوند که در آزمایش اندازه گیری تیروگلوبولین (Tg) تداخل قابل ملاحظه‌ای را ایجاد می کند. لذا ضروری است که تمام نمونه های سرمی برای وجود آنتی بادی‌های تیروگلوبولین با یک روش ایمنواسی حساس قبل از اندازه گیری تیروگلوبولین در سرم خون اندازه گیری شود و تیترا بالای ۲۰ ng/ml (>20 ng/ml)، جواب اندازه گیری تیروگلوبولین را بی اعتبار می سازد. لذا توصیه می شود در صورت یافتن آنتی بادی‌های تیروگلوبولین در سرم بیماران مبادرت به انجام اندازه گیری تیرو گلوبولین ننمائید. یکی دیگر از مشکلات تکنیکی در اندازه گیری تیروگلوبولین، وجود آنتی بادی‌های هتروفیلیک بوده که سبب تداخل در آزمایش می گردند .

ارزش رفرانس تیروگلوبولین (Tg) در افراد طبیعی: (0.5-42) ng/mL یا 3-42 µg/L است.

غلظت تیروگلوبولین در نوزادان افزایش می یابد و بتدریج تا ۲ سالگی کاهش پیدا می کند. همانطور که اشاره شد از اندازه گیری تیروگلوبولین (Tg) عمدتاً بعنوان یک تومور مارکر در بیمارانی که تشخیص سرطان تمایز یافته تیروئیدی (DTC) داده شده، استفاده می کنند. در سرطان های تیروئید شامل فولیکولار و پاپیلری کارسینوما، افزایش Tg دیده می شود. علاوه بر سرطان های تیروئید ، در شرایط غیر سرطانی non-neoplastic conditions از جمله آدنوم تیروئید ، التهاب تحت حاد تیروئید ، بیماری هاشیمتو و بیماری گریوز، افزایش (Tg) دیده می شود. در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید از نوع medullary Thyroid carcinoma، تیروگلوبولین افزایش پیدا نمیکند و میزان آن در سرم بیمار طبیعی است. اندازه گیری به ترتیب در چند نوبت

تیروگلوبولین برای تعیین عود سرطان های تیروئید (DTC) پس از عمل جراحی و برداشتن تیروئید مفید است. اندازه گیری تیروگلوبولین یک تست کمکی در کنار اولتراساند و اسکن با ید تیروئید می باشد.

ارزیابی و اندازه گیری تیروگلوبولین در سرم کمکی برای مدیریت اطفال مبتلا به کم کاری غده تیروئید مادرزادی است. تمام بیماران مبتلا به پرکاری غده تیروئید، افزایش Tg را نشان میدهند، غلظت پایین Tg ممکن است دلالت بر وجود Thyrotoxicosis باشد و زمانی است که بیمار بیش از حد داروی هورمون تیروئید -levo-Thyroxin مصرف کند، T3،T4، بیمار افزایش TSH، و Tg کاهش می یابد.

اندازه گیری و تعیین آنتی بادی های ضد تیروئید:

افزایش غلظت آنتی بادی های ضد تیروئید در گردش خون در بسیاری از نارسایی های تیروئید و سایر بیماری های خود ایمنی تیروئید و سرطان خاص تیروئید دیده می شود. این آنتی بادی ها که ضد غده تیروئید و یا آنتی ژن های هورمون تیروئید ایجاد می شود شامل :

۱- تیروگلوبولین آنتی بادی (TgAb<sup>s</sup>)

۲- تیروئید پراکسیداز (TpoAb)

۳- آنتی بادی بر علیه گیرنده TSH receptor Ab یا (TRAB)

برای ارزیابی بیماری های خود ایمنی غده تیروئید معمولاً از آنتی بادی (TpoAb) استفاده می شود، در حالیکه از آنتی بادی (TgAb) برای تعیین تداخل با Tg در اندازه گیری Tg استفاده می شود.

ارزیابی حد رفرانس طبیعی (healthy reference interval) برای آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین anti-Tg مناقشه آمیز است. اساساً بخاطر این حقیقت که اتو آنتی بادی های تیروگلوبولین (Tg) در افرادی که دارای بیماری تیروئید مشخص نیستند، نیز دیده شده است. حد رفرانس متغیری بستگی به متد اندازه گیری و انتخاب اتفاقی افراد بدون داشتن بیماری فعال قبلی تیروئید گزارش شده است. تیروگلوبولین آنتی بادی TgAb اطلاعات کمتری نسبت به آنتی بادی Tpo برای تشخیص بیماری خود ایمن تیروئید به پزشک می دهد.

مع الوصف ، اندازه گیری TgAb برای شناسایی سرم هایی که حاوی اتو آنتی بادی های مداخله گر در اندازه گیری تیروگلوبولین Tg در بیماران تحت درمان با سرطان تیروئید هستند، ضروری است. در بیماران مبتلا به سرطان های تیروئید و وجود آنتی بادی Tg اندازه گیری متوالی غلظت TgAb می تواند به عنوان یک جانشین تومور مارکر برای ردیابی استفاده شود.

اندازه گیری آنتی بادی های Anti – TPO / آنتی میکروزومال

### Determination of antimicrosomal/antithyroid peroxidase antibodies

اکنون Tpo تیروئید پراکسیداز بعنوان یک ترکیب اتوآنتی ژنی عمده میکروزوم های تیروئید شناخته شده است. خالص سازی Tpo با استفاده از کروماتوگرافی جذبی باعث پیدایش آزمون های آنتی بادی های ضد Tpo ( Anti Tpo –) بر اساس تکنیک های chemiluminescence و RIA گشته است. محدوده یا حد رفرانس طبیعی آنتی بادی Tpo (TpoAb) مناقشه آمیز بوده است ، غلظت های کم TpoAb ممکن است در بعضی از افراد طبیعی بدون داشتن بیماری تیروئید یافت شود. بعضی از این افراد اختلال تیروئید مخفی یا تحت بالینی را دارند، شیوع بالای Anti-Tpo در افراد مسن وجود دارد. گرچه مطالعات زیادی دال بر اینکه وجود آنتی بادی های Tpo(TpoAb) نشانه و یک فاکتور ریسک برای نارسایی های خود ایمنی تیروئید می باشد. غلظت (TpoAb) اغلب به شکل U/mL بیان می شود و میانگین فعالیت TpoAb در سرم افراد طبیعی با استفاده از روش chemiluminescence حساس IRMA (Immuniradiometric assay)  $69 \pm 15$  U/mL است. در روش  $69 \pm 15$  U/mL حساس ، این ارزش  $U/mL < 2$  است.

غلظت های قابل اندازه گیری آنتی بادی Tpo ( TpoAb ) تقریباً در تمامی بیماران مبتلا به بیماری التهابی هاشیمتو و یا میکس ادما ایدیوپاتیک mix edema idiopathic و در اکثر بیماران مبتلا به بیماری گرویز

Graves disease دیده می شود. این آنتی بادی‌ها در سرم بیماران مبتلا به نوع ۱ دیابت نیز نشان داده شده است.

## اندازه گیری آنتی بادی‌های بر ضد گیرنده TSH ( Determination Of thyrotropin – receptor ) antibodies

Thyrotropin – receptor antibodies به یک گروه از ایمونوگلوبولین های مرتبط که به گیرنده های TSH اتصال می یابند اطلاق می گردد. این آنتی بادی‌ها غالباً در سرم بیماران مبتلا به بیماری گریوز Graves disease و یا سایر نارسایی‌های خود ایمنی تیروئید یافت می شوند. بطور کلی این آنتی بادی‌ها ناهمگونی بسیار زیادی نشان می دهند در بعضی موارد سبب تحریک تیروئید، در حالیکه دیگر آنتی بادی‌ها هیچ اثری و یا کاهش ترشح تیروئید بوسیله بلوکه کردن عمل TSH را باعث می شود. ایمونوگلوبولین های محرکه تیروئیدی ( TSI ) شامل گروهی از آنتی بادی‌های IgG بوده که علیه رسپتورهای سلول های تیروئیدی ( برای هورمون محرکه تیروئیدی ) عمل میکنند. سپس کمپلکس های اتو ایمنی ( IC ) سبب تحریک و یا در برخی موارد مهار نمودن آزاد سازی هورمون ها از سلول های تیروئیدی می شود. ایمونوگلوبولین ها در ۹۰ درصد بیماران مبتلا به گریوز Graves Disease دیده شده و نقش عمده‌ای در پاتوژنز بیماری بازی می کند. در بعضی موارد TSI نقش مهاری داشته و در بیماری تیروئیدیت نیز دخالت دارند.

کاربرد این آنتی بادی‌ها در ارزیابی افراد مشکوک به بیماری گریوز ( هیپرتیروئیدی تحت بالینی گریوز یا بیماری یویتروئید همراه با افتالموپاتی ) است. در این افراد این آنتی بادی‌ها در آزمون TSI برای شناسایی و حمایت تشخیص بیماری گریوز مفیدند.

اثرات این آنتی بادی‌ها در سلول های تیروئید طویل المدت و تیتراژ آنها نزدیک به یکسال بعد از درمان بیماری تیروئیدی کاهش نمی یابد . در هر حال شناسایی این آنتی بادی‌ها برای مشخص کردن تسکین درمان یا عود بیماری گریوز بعد از درمان مفیدند.

بدلیل عبور TSI از جفت ، لذا گاهی در نوزادان دنیا آمده از مادران مبتلا به بیماری گریوز دیده می شود به طوری که این نوزادان در طی ۴ تا ۸ ماهگی دچار هیپرتیروئیدی می شوند و این سندرم بایستی هرچه سریعتر و زودتر شناسایی و درمان شود.

عوامل مداخله کننده در آزمایش:

مصرف اخیر ید رادیواکتیو بر روی نتایج موثر است.

ارزش رفرانس طبیعی

اثر تحریکی به صورت درصد فعالیت پایه بیان می شود.

در سرم افراد طبیعی این درصد بین ۷۰ تا ۱۳۰ درصد است.

TSI در ۹۵ درصد از بیماران مبتلا به گریوز که تحت درمان قرار نگرفته اند، وجود دارد و به عنوان یک معرف خیلی حساس و اختصاصی برای بیماری گریوز محسوب گردیده و برای تشخیص و مدیریت بیماری گریوز کاربرد دارد.

### بهبجت سندروم Behcet's Syndrome

سندروم بهجت یک بیماری خودایمن که چندین دستگاه بدن را مبتلا کرده و با زخم های راجعه دهان و ناحیه تناسلی، ضایعات چشم و ضایعات پوستی بروز میکند. این سندروم بیماری مردان و زنان جوان منطقه مدیترانه، خاورمیانه و خاور دور می باشد. نسبت ابتلا مرد و زن به این بیماری یکسان است ولی بیماری در مردان شدیدتر است.

بیماری زایی این سندروم نامشخص است، زخم های راجعه در دهان و ناحیه تناسلی معمولا دردناک هستند و شکلی متمایل به رنگ زرد با عمق کم یا زیاد به صورت گروهی و یا منفرد ظاهر می شود. زخم ها بمدت یک تا دو هفته پا برجا مانده و بدون گذاشتن نشان زخم فروکش می کند. زخم های تناسلی دردناک و از شیوع کمتری برخوردار هستند. در ۸۰٪ بیماران مبتلا ضایعات پوستی از جمله فولیکولیت، اریتماندوزوم، گزانتوم، آکنه، سندروم سوییت Sweet's Syndrome ، پیودرما گانگرنوزوم و به ندرت واسکولیت دیده می شود.

در نیمی از بیماران معمولاً در شروع بیماری ناراحتی‌های چشمی به شکل التهاب عنبیه، Uveitis خلفی، انسدادهای عروق شبکیه و نوریت اپتیک را می‌توان مشاهده کرد. در ۵٪ از بیماران واسکولیت شریان ریوی همراه با تنگی نفس، سرفه، درد سینه، خلط خونی و وجود ارتشاح در عکسبرداری از قفسه سینه خود را نشان می‌دهد. سندروم بهجت دستگاه عصبی مرکزی که پیش‌آگهی و خیمی دارد با سردردهای شدید و افزایش فشار درون جمجمه همراه است، شاید بدلیل افزایش اینترلوکین ۶ در مایع مغزی-نخاعی و لخته‌های سینوس سخت شامه باشد که در MRI قابل رویت است و در صورت شک به سندروم بهجت CNS می‌توان از MRI بهره گرفت.

شدت بیماری معمولاً با گذشت زمان کاهش می‌یابد و امید به زندگی طبیعی وجود دارد به شرط آنکه بیمار مبتلا به سندروم بهجت CNS و بیماری عروق اصلی نباشد. تنها عارضه وخیم بدنبال بیماری، کوری چشم است.

یافته‌های آزمایشگاهی عمدتاً عبارتند از: لکوسیتوز، افزایش ESR و CRP، اتو آنتی بادی‌های ضد  $\alpha$ -انولاز سلولهای اندوتلیال، پروتئین اتصال یابنده به سلنیوم و آنتی بادی‌های ضد *Saccharomyces Cerevisiae*(ASCA) در مراحل دیررس تر بیماری در جریان خون بیمار یافت می‌شود.

## آزمون های بیماری های خود ایمنی

### Antiphospholipid syndrome (APS)

ANA screen (HEp2-cells)  
Anti – dsDNA  
Anti – cardiolipin  
Anti –  $\beta$ 2glycoprotein 1

### Autoimmune hepatitis

ANA screen (HEp2- cells)  
Smooth muscle antibodies (SMA)  
Liver/Kidney microsomes antibodies (LKM)  
Mitochondria antibodies (AMA)  
Mitochondria type M2 antibodies

### Coeliac disease or dermatitis herpetiformis

Anti – transglutaminase IgA  
Anti – endomysium IgA  
Anti – deamidated gliadin (DGP) IgG , IgA quantification  
HLA – DQ2 and HLA – DQ8

### Congenital heart block or myocarditis

SSA/Ro60 SSA/Ro52  
SSB/La  
SSA p200

### Connective tissue disease – undifferentiated unclear inflammatory condition

PR3-ANCA  
MPO – ANCA  
ANA Screen (HEp/2 cells)  
ENA screen  
Anti – dsDNA  
Anti – cardiolipin  
Anti –  $\beta$ 2 – glycoprotein 1  
Anti – CCP.

### Diabetes (suspicion of type 1 diabetes)

Islet cell antibodies  
Anti GAD - 65  
Anti IA – 2  
Anti – insulin

### Drug induced Lupus or Vasculitis

ANA Screen (HEp – 2 cells)  
Anti – histones  
ANCA - IIF  
Anti – cardiolipin

### Glomerulonephritis or Renal failure of unknown cause.

Anti - GBM  
ANA Screen (HEP2- cells)  
Anti – ds DNA  
PR3-ANCA  
MPO-ANCA  
C3, C4, C1q, Q, C3d  
IgA Fibronectin Complex

### Inflammatory bowel disease (IBD) and differentiation between inflammatory bowel disease.

ANCA and ASCA

### Multiple Sclerosis (MS) /

Neuromyelitis optica:NMO  
(DEVICE'S syndrome)  
Anti – aquaporin 4  
Anti – MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)  
Anti – MBP (myelin basic protein)

### Myasthenia gravis or thymoma

Anti – acetylcholine receptor (Anti – AChR)  
Anti – MuSK  
Anti – titin.

### Neuropathy , Polyneuropathy – unclear / Guillain – Barre syndrome

Anti – gangliosides (GM1)  
Anti – MAG  
Anti – SGPG

### Paraneoplastic neurological diseases

Anti – Hu  
Anti – Yo  
Anti – Ri  
Anti – Tr  
Anti – Ta  
Anti – amphiphysin 1.

### Autoimmune skin disease , Pemphigus / Pemphigoid (Bullous dermatosis)

Anti – BP180  
Anti – BP230  
Desmoglein 1  
Desmoglein 3

### Rheumatoid arthritis (RA)

ANA screen (HEp-2 cells)  
Anti – CCP  
Rheumatoid Factor IgM and IgA

### Scleroderma / Systemic Sclerosis

ANA Screen (HEp - 2 cells)  
ENA Screen (Scl – 70)

### Sjögren's Syndrome

ANA screen (HEp2 – cells)  
ENA screen (SSA/Ro60, SSB/La).

**Sjogren's Syndrome**



Dry eyes, damage to eye surface



Dry mouth, increased tooth decay

### Autoimmune Sudden deafness

Anti – HSP-70  
ANA Screen (HEP-2 cells)  
Anti – Cardiolipin  
ANCA

### Systemic lupus erythematosus (SLE)

ANA Screen (HEP- 2 cells)  
Anti – dsDNA  
ENA Screen (Sm)  
Anti – Cardiolipin

### Systemic Vasculitis – ANCA quantification

PR3-ANCA  
MPO-ANCA

### Throid disease , autoimmune throid disease ,

Goitre , Hypo and hyperthyreasis

Anti – Thyroid Peroxidase (TPO)

Anti – Thyroglobulin

Anti – TSH receptor

### Crohn's disease

ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae) – IgA and IgG

### Autoimmune arterial and / or

Venous thromboses, Thrombocytopenia and repeated abortions.

$\beta$ 2 glycoprotein 1 antibodies – IgG and IgM

### Complement analysis, Congenital or acquired

complement deficiency

C3 , C4 , C1q , C3d

### Paraneoplastic syndrome

CV2 antibodies

### Autoimmune skin disease

Desmoplakin I and II antibodies

### Autoimmune glomerulonephritis

Entactin antibodies – IgG and IgM

### Goodpasture's syndrome Entactin

GBM antibodies

### Pernicious anemia or atrophic gastritis

(autoimmune metaplastic an atrophic gastritis AMAG).

Intrinsic Factor antibodies

### ENA Screen (Extractable nuclear antigens)

Determine Specificity of antibodies that have

Produced a Positive ANA

SSA Ro60 , SSA RO52

SSB La

SCL-70

JO-1



Disease	Antibody	ANA Pattern	Sensitivity %	Specificity %
SLE	Positive ANA	7 or 8	95	Low
	Anti-ds-DNA		70	>90
	Anti-Sm		15	>95
	Anti-rRNP		10	>95
	Anti-PCNA		3	>95
	Anti-Histones		70	Low
	Anti-nRNP		30	Low
	Anti-SSA (Ro)		30	Low
	Anti-SSB (La)		20	Low
Drug-induced Lupus	Positive ANA	7	>90	Low
	Anti-histones		80	Medium
	MPO-ANCA		80	Medium
MCTD	Positive ANA	7	>95	Low
	Anti-rRNP		>90	>95
Sjögren's syndrome	Positive ANA	8	80	Low
	Anti-SSA		50	Medium
	Anti-SSB		40	Medium
	IgA-RF		70	Medium
	IgM-RF		70	Low
Scleroderma	Positive ANA	1	90	Low
	Anti-centromere		40	>90
	Anti-Scl70		15	>90
	Anti-nucleoles		15	>85
Polymyositis/ dermatomyositis	Positive ANA	2 or cytoplasm	40	Low
	Positive cytoplasm		20	Medium
	Anti-Jo-1		25	High
	Anti-nRNP		40	Low
Antiphospholipid syndrome	Anticardiolipin		100	Medium
	Anti-β2 glycoprotein 1		70	High
RA	Positive ANA	7	50	Low
	IgA-RF		75	Low
	IgM-RF		70	Medium
	Anti-CCP		75	High
	Anti-histones		40	Low
Juvenile	Positive ANA	7	70	Medium
	Anti-histones		60	Medium
	IgM-RF		15	Medium
	GS-ANA		15	Medium

The clinical value of the autoantibody analysis is given in the table.





