

Hypothyreose bei Autoimmunthyreopathie

Hashimoto-Thyroiditis oder doch Morbus Basedow?

Lea Slahor, Emanuel R. Christ, Stefan Fischli

Universitäre Poliklinik für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital Bern

Summary

Hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease?

We report the case of a 45-year-old female patient diagnosed with hypothyroidism due to Graves' disease, who presented with highly elevated autoantibodies to the TSH receptor. The TSH receptor antibodies are generally known to cause hyperthyroidism by binding to the TSH receptor, followed by an increase in cAMP production. In addition to stimulatory antibodies, concomitantly existing blocking antibodies may be involved in the development of hypothyroidism. The balance of stimulating and blocking antibodies determines whether the patient presents with hyper- or hypothyroidism in Graves' disease. Because of permanently fluctuating concentrations, regular measurement and therapeutic evaluation of thyroid function are essential.

The radioreceptor assay as a routine measurement does not distinguish between stimulating and blocking antibodies. The functional assay measuring cAMP production is not available for routine use. Thyroid function results and measurement of autoantibodies to the TSH receptor therefore allow a causal connection only by including clinical findings.

Fallbeschreibung

Aufgrund von Adynamie und Leistungsintoleranz wurden bei einer 45-jährigen Patientin die Schilddrüsenwerte bestimmt. Bei einem TSH-Wert von 28,19 mU/l (Norm 0,35–4,5 mU/l) und einem fT4-Wert von 9,4 pmol/l (Norm 9,5–25 pmol/l) sowie einem fT3-Wert von 3,7 pmol/l (Norm 2,9–6,5 pmol/l) konnte die klinisch vermutete Schilddrüsenunterfunktion bestätigt und laboranalytisch einer primären Hypothyreose zugeordnet werden. Klinisch fanden sich Zeichen einer möglichen endokrinen Orbitopathie mit leichtem periorbitalem Ödem, jedoch fehlendem Exophthalmus und unauffälliger Augenmotilität. Hinweise auf eine Struma oder ein prätibiales Myxödem fanden sich nicht. Die Familienanamnese betreffend Schilddrüsenerkrankungen war positiv, die Mutter sei im Jugendalter an M. Basedow erkrankt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Hypothyreose fielen die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) mit 736 U/l (Norm <9 U/l) hoch positiv aus. Die Thyroidea-Peroxydase-Antikörper (TPO-AK, vormals mikrosomale Antikörper/MAK) waren mit 37 IU/ml (Norm <35 IU/l) praktisch nicht erhöht. Aufgrund der deutlich erhöhten TSH-Rezeptor-Antikörper und den nichtsignifikant erhöhten TPO-Antikörpern liegt in dieser Situation am ehesten eine Auto-

immunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow mit Hypothyreose vor. Pathogenetisch liegt der Hypothyreose ein Überwiegen an blockierenden TSH-Rezeptorantikörpern zugrunde. Nach Beginn einer Substitution mit Levothyroxin (Eltroxin® Tbl. 0,05 mg einmal täglich) konnte bei der Patientin rasch eine Euthyreose erreicht werden. Die Funktionslage zeigte sich in den Folgekontrollen stabil.

Kommentar

Unter dem Begriff der Autoimmunthyreopathie ist ein Spektrum an Krankheiten zusammengefasst, denen verschiedene immunologische Prozesse (Bildung von Autoantikörper, Infiltration und teilweise Zerstörung des Gewebes durch Immunzellen) zugrunde liegen. Zu den häufigen Krankheitsbildern zählen der Morbus Basedow und die chronische autoimmune Thyroiditis (Hashimoto-Thyroiditis). Bekannterweise präsentieren sich in ersterem Fall die Patienten meist mit einer Hyperthyreose, während eine Hashimoto-Thyroiditis häufig im Stadium der klinischen Hypothyreose manifest bzw. durch eine Laboruntersuchung im subklinischen Stadium erfasst wird. Wie das obige Fallbeispiel zeigt, sind Funktionslage und Antikörperkonstellation nicht fix miteinander verknüpft, Mischformen und Übergangsbilder sind möglich [1].

Die Diagnosestellung bzw. die jeweilige Zuordnung darf nur in Zusammenhang mit dem klinischen Bild (z.B. hypothyreote vs. hyperthyreote Symptome mit extrathyroidalen Zeichen eines M. Basedow wie z.B. Orbitopathie oder Struma diffusa) erfolgen.

Typischerweise liegt die Prävalenz von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) bei M. Basedow zwischen 70 und 100%, in 40–80% der Fälle sind auch Thyroidea-Peroxydase-Antikörper (TPO-AK) nachweisbar. Die Hashimoto-Thyroiditis geht klassischerweise vorwiegend mit positiven TPO-AK (in 80–99% der Fälle) und einer Hypothyreose einher, wobei jedoch in 6–60% der Fälle auch TRAK gefunden werden können [1]. Während bei der Hashimoto-Thyroiditis destruirende Prozesse des Schilddrüsengewebes im Sinne einer Lymphozyten-bedingten chronischen Entzündungsreaktion vorherrschen, ist der M. Basedow durch Antikörper vom IgG-Typ gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) charakterisiert. Unter dem Begriff der

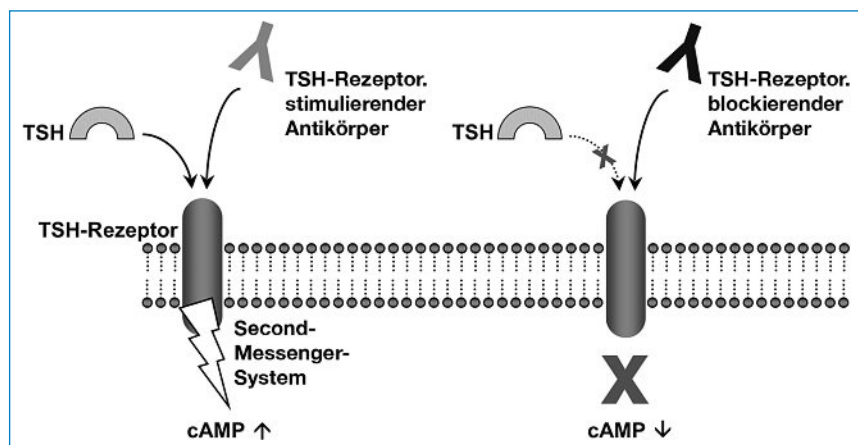



Abbildung 1

TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK). TSH wirkt über den transmembranösen TSH-Rezeptor. Die Bindung an den Rezeptor löst über einen G-Protein-gekoppelten Mechanismus verschiedene Kaskaden (second messenger) aus. Als Folge wird unter anderem zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet, das seinerseits weitere Postrezeptoreffekte vermittelt. Die Menge an gebildetem cAMP ist ein Mass für die Aktivierung des TSH-Rezeptors und kann in funktionellen Bioassays erfasst werden. Neben stimulierenden können blockierende Antikörper am TSH-Rezeptor die Bindung von TSH verhindern.

TSH-Rezeptor-Antikörper werden verschiedene Antikörper zusammengefasst, die stimulierende, blockierende, aber auch neutrale Eigenschaften aufweisen. Blockierende Antikörper binden ebenfalls an den TSH-Rezeptor, möglicherweise an andere Epitope, und verhindern so die Bindung von TSH [2].

Mittels Routinebestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) durch die gängigen Radio-liganden- oder Radiorezeptorassays kann nicht zwischen stimulierenden und blockierenden TRAK unterschieden werden. Der häufig verwendete Begriff der Thyroidea-stimulierenden Immunglobuline (TISI, TSI) als Synonym für «konventionell» bestimmte TRAK ist deshalb ungenau und sollte nicht verwendet werden. Zur funktionellen Klassifikation der TRAK werden sogenannte Bioassays, die die Konzentration bzw. Akkumulation von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) messen, verwendet. cAMP ist Bestandteil des dem TSH-Rezeptor nachgeschalteten Second-Messenger-Systems. Die cAMP-Konzentration ist dabei direkt proportional zum Grad der TSH-Rezeptoraktivierung (Abb. 1 .

Der Bioassay kann nicht zwischen blockierenden und schwach agonistischen Antikörpern (die verglichen mit TSH einen blockierenden Nettoeffekt ausüben) differenzieren. Diese Assays sind deutlich aufwendiger, kostenintensiver und gehören nicht zu den laboranalytischen Routineuntersuchungen. Sie werden nur in Ausnahmefällen bzw. zu Forschungszwecken eingesetzt.

In der Literatur wird die Prävalenz von stimulierenden TSH-Rezeptor-Antikörpern mit 85–100% angegeben [3]. Die Prävalenz blockierender TRAK bei M. Basedow betragen zwischen 75 und 96% [3]. Es ist davon auszugehen, dass bei M. Basedow die resultierende Schilddrüsenfunktion durch die Summe der jeweils vorherrschenden Antikörper bzw. deren Bioaktivität am TSH-Rezeptor (sogenannte «Balance-Hypothese») bedingt ist [4]. Die Konzentration der jeweiligen TRAK mit stimulierender oder blockierender Wirkung am TSH-Rezeptor ist jedoch im Krankheitsverlauf fluktuierend, so dass sowohl klinisch als auch laboranalytisch der Wechsel von einer hyperthyreoten zu einer hypothyreoten Stoffwechsellaage und umgekehrt jederzeit möglich ist [2].

Die laboranalytische Bestätigung von blockierenden TRAK ist bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen nicht notwendig. Da jedoch im Verlauf der Autoimmunthyreopathie die Krankheitsaktivität infolge Wechsel der Antikörperproduktion zwischen mehrheitlich blockierenden zu stimulierenden Antikörpern jederzeit möglich ist, sind regelmässige Bestimmungen der Schilddrüsenwerte notwendig.

Fazit

Unter dem Begriff der Autoimmunthyreopathie ist der Morbus Basedow wie auch die Hashimoto-Thyroiditis zusammengefasst. Beiden Erkrankungen liegen Immunprozesse mit Produktion von Autoantikörpern gegen Schilddrüsenewebe zugrunde, wobei je nach Dominanz der entsprechenden Antikörper verschiedene Krankheitsbilder bzw. -verläufe resultieren. Bei Nachweis einer Hypo- oder Hyperthyreose ist die Bestimmung der TRAK und der TPO-AK nur im Zusammenhang mit den klinischen Befunden verwertbar.

Korrespondenz:
Dr. med. Stefan Fischli
Endokrinologie/Diabetologie
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
stefan.fischli@ksl.ch

Literatur

- 1 Fajfr R, Müller B. Besondere Manifestationsformen der Autoimmunthyreopathie. *Praxis*. 2002;91:1151–60.
- 2 Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:1301–22.
- 3 Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):339–55.

- 4 Takasu N, Yamashiro K, Ochi Y, Sato Y, Nagata A, Komiya I et al. TSBAb (TSH-stimulation blocking antibody) and TSAb (thyroid stimulating antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and graves' patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2001;33:232–7.