Tổng quan Vai trò kháng thể kích thích tuyến giáp thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) ở bệnh nhân cường giáp Basedow

Nguyễn Ngọc Minh Thư[1,*], Nguyễn Thị Bảo Minh[1], Lê Phan Vi Na[1], Huỳnh Quốc Tải[1] và Phan Thanh Nhìn[2]

[1]Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

[2]Phòng khám Đa khoa Toàn Diện

TÓM TẮT

Basedow là bệnh lý tuyến giáp do nguyên nhân miễn dịch, đặc trưng bởi cường chức năng tuyến giáp do xuất hiện các tự kháng thể lưu hành trong máu kích thích tế bào nang giáp làm tăng cường tổng hợp và giải phóng hormon tuyến giáp vào máu gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp trên lâm sàng [1]. Cơ chế sinh lý bệnh chính là làm thay đổi tính kháng nguyên, trình diện tự kháng nguyên lên bề mặt tế bào tuyến giáp, kích thích hệ miễn dịch sản xuất ra tự kháng thể kháng thụ thể tuyến giáp Thyroid Receptor Antibody (TRAb). TRAb là thuật ngữ chung chỉ 3 loại tự kháng thể xuất hiện trong bệnh Basedow là: Thyroid Stimulating Antibody (TSAb) - kháng thể kích thích tuyến giáp, Thyroid Blocking Antibody (TBAb) - kháng thể ức chế tuyến giáp và Thyroid Neutral Antibody (TNAb) - kháng thể không ảnh hưởng chức năng của tuyến giáp. Trong bệnh Basedow có sự xuất hiện của kháng thể kích thích TSAb, thúc đẩy tuyến giáp sản xuất nhiều hormone giáp. Chính vì tác dụng đó, nên TSAb còn có tên gọi khác là TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulin). Cả TSI và TRAb đều có thể được sử dụng để chẩn đoán bệnh cường giáp Basedow. Tuy nhiên, TSI là một xét nghiệm đặc hiệu, tốt hơn TRAb. TSI chỉ đo các kháng thể kích thích, trong khi TRAb đo cả kháng thể kích thích và kháng thể ức chế tuyến giáp.

Từ khóa: *TSI, Globulin miễn dịch kích thích tuyến giáp, chẩn đoán, tiên lượng*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở Việt Nam, Basedow chiếm khoảng 2.6% các bệnh nội khoa điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai và chiếm 45.8% các bệnh nội tiết [2, 3]. Theo tài liệu hướng dẫn Quản lý bệnh Basedow của Hiệp hội Tuyến giáp châu Âu ETA (European Thyroid Association) [4] đã chỉ ra rằng xét nghiệm định lượng nồng độ TSI giúp thời gian chẩn đoán nhanh hơn 46% và tiết kiệm 47% chi phí điều trị. Gần đây, nghiên cứu của Xinqi Cheng và CS [5] đã chứng minh rằng khả năng chẩn đoán lâm sàng của xét nghiệm miễn dịch TSI để chẩn đoán bệnh cường giáp Basedow rất giống với xét nghiệm miễn dịch TRAb. Xét nghiệm TSI có thể được sử dụng để chẩn đoán bệnh cường giáp Basedow ở Trung Quốc.

Tuy nhiên, hiện nay xét nghiệm TSI chưa được nghiên cứu nhiều trên bệnh Basedow, và câu hỏi đặt ra rằng TSI có thể thay thế cho TRAb trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng sự tái phát bệnh hay không vẫn còn nhiều hạn chế trong nghiên cứu. Vì thế, bài tổng quan của chúng tôi nhằm mục đích khái quát về vai trò của xét nghiệm tự kháng thể kháng thụ thể tuyến giáp TSI trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh cường giáp Basedow. Giúp cho các bác sĩ lâm sàng có thêm dấu ấn mới trong công tác chẩn đoán và cải thiện tiên lượng cho BN cường giáp Basedow.

Tác giả liên hệ: ThS. Nguyễn Ngọc Minh Thư
Email: thunnm@hiu.vn

2. TỔNG QUAN BỆNH BASEDOW

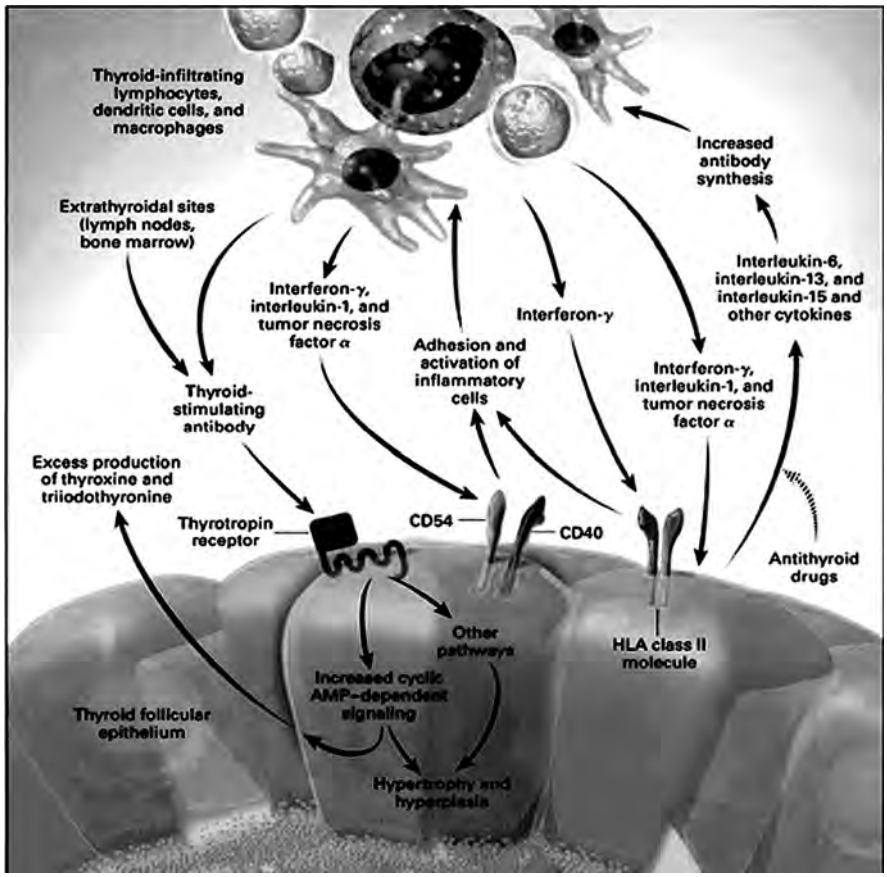
2.1. Định nghĩa, danh pháp

Bệnh Basedow được mô tả đầu tiên bởi Caleb Parry (1825). Robert Graves (1835) đã công bố chính thức những đặc điểm chính của bệnh đó là cường chức năng tuyến giáp kết hợp với bướu giáp phì đại lan tỏa, có thể kèm với lồi mắt và phù niêm trước xương chày. Carl Von Basedow (1840) đã hệ thống hoá một cách hoàn chỉnh. Vì thế, các quốc gia nói tiếng Anh thường gọi là bệnh Graves, còn ở khác quốc gia khác ở châu Âu thường gọi là bệnh Basedow. Ở Việt Nam thường sử dụng thuật ngữ "bệnh Basedow" [6].

Basedow là bệnh cường chức năng tuyến giáp kết hợp với bướu giáp phì đại lan tỏa do tăng tiết quá nhiều hormon tuyến giáp vào trong máu, sự bài tiết quá nhiều hormon Triiodothyronin (T_3) và Tetraiodthyronon (T_4) quá mức so với nhu cầu của cơ thể gây ra tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan bao gồm hệ thống tim mạch, đường tiêu hóa. Bệnh Basedow là bệnh lý nội tiết thường gặp ở nước ta cũng như trên thế giới. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, tỷ lệ mắc ở nữ lớn hơn nam. Trên thế giới, tỷ lệ bệnh Basedow là 0.14%.

2.2. Cơ chế bệnh sinh

Từ khi phát hiện ra bệnh Basedow cho tới nay đã có nhiều nghiên cứu và giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của bệnh Basedow. Hiện nay, dưới sự phát triển của khoa học kỹ thuật đặc biệt là trong miễn dịch học, người ta nhận thấy bệnh là do cơ chế tự miễn dịch. Bệnh lý tuyến giáp do nguyên nhân miễn dịch được xem là bệnh tổng hợp của nhiều yếu tố nội tiết như tuổi, giới, yếu tố môi trường và do gen. Sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch vào tuyến giáp là một đặc điểm của bệnh tự miễn tuyến giáp dẫn đến hoạt hóa các phản ứng miễn dịch thể dịch và phản ứng miễn dịch tế bào. Đa số các tác giả đều cho rằng đây là một rối loạn tự miễn dịch cơ quan đặc hiệu với sự xuất hiện của kháng thể kháng thụ thể tiếp nhận TSH.



Hình 1. Sinh bệnh học của bệnh Basedow [1]

Do sự thiếu hụt của các cơ quan đặc hiệu về chức năng tế bào lympho T ức chế (T suppressor - Ts), các yếu tố về môi trường như stress, nhiễm khuẩn, thuốc, … có thể là nguyên nhân giảm số lượng và chức năng Ts làm thiếu hụt tế bào lympho T ức chế cơ quan đặc hiệu, kết quả là giảm sự ức chế các quần thể của tế bào lympho T hỗ trợ trực tiếp cơ quan tuyến giáp (Th - T helper). Các lympho T hỗ trợ đặc hiệu này khi có mặt các monocyte và kháng nguyên đặc hiệu một mặt sản xuất ra -interferon (IFN), mặt khác kích thích lymphocyte B đặc hiệu sản xuất ra kháng thể kích thích tuyến giáp TSI. TSI tăng tổng hợp hormon tuyến giáp và làm tăng khả năng trình diện kháng nguyên tuyến giáp, IFN là nguồn gốc của hiện tượng trình diện kháng nguyên HLA-DR trên bề mặt tế bào tuyến giáp, tác dụng này sẽ tăng lên nhờ TSI và TSH. Kết quả là các tế bào tuyến giáp trở thành các tế bào trình diện kháng nguyên, vì vậy sẽ tham gia vào kích thích tế bào lympho T hỗ trợ đặc hiệu duy trì quá trình bệnh [3].

2.3. Biểu hiện ngoài tuyến giáp

2.3.1. Bệnh mắt do Basedow

Bệnh lý mắt do Basedow nằm trong bệnh cảnh chung cơ chế bệnh sinh của bệnh Basedow, xuất hiện độc lập với các biểu hiện lâm sàng, có thể xuất hiện trước các biểu hiện lâm sàng hoặc xuất hiện trong hay quá trình điều trị. Đây là biểu hiện bệnh lý do nguyên nhân tự miễn trong bệnh Basedow mà TRAb đóng vai trò quyết định. G.J Kahaly và cộng sự (CS) [7] cho rằng các tế bào mô cơ, mô mỡ quanh mắt và hậu nhãn cầu có tính kháng nguyên tương tự như tự kháng nguyên HLA nhóm 2 của tế bào tuyến giáp, kích thích các tế bào Th làm tăng sản xuất IFN-γ làm tăng sản xuất tự kháng thể TRAb, phản ứng giữa TRAb với các kháng nguyên ở mô cơ, mô mỡ ở hậu nhãn cầu và các cơ quanh mắt gây ứ đọng chất glyco-saminoglican gây phì đại mô cơ, mô mỡ ở cơ quanh mắt, cơ vận nhãn và hậu nhãn cầu, làm giảm thể tích hốc mắt và tăng áp lực trong hốc mắt, làm giảm lưu thông máu ở hệ tĩnh mạch, đẩy nhãn cầu ra phía trước gây lồi mắt.

Có khoảng trên 50% BN Basedow có biểu hiện bệnh lý mắt trên lâm sàng. Triệu chứng cơ năng: chói mắt, chảy nước mắt, nóng rát, cộm mắt. Triệu chứng thực thể: lồi mắt: lồi mắt ở BN Basedow có thể gặp ở bất kì lứa tuổi nào. Theo thống kê có khoảng 20% BN Basedow xuất hiện bệnh lý mắt trước khi có biểu hiện cường giáp trên lâm sàng, 40% xuất hiện đồng thời và 40% xuất hiện sau khi đã bình giáp [3, 6].

Để đánh giá mức độ tổn thương của mắt trong bệnh Basedow, người ta dùng xếp loại của Werner (American thyroid association):

Bảng 1. Mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow [3]

Độ	Biểu hiện
0	Không có biểu hiện.
1	Co mi cơ trên (dấu hiệu Dalrymple, Von Graefe).
2	Tổn thương phần mềm ở hốc mắt (phù mi mắt).
3	Lồi mắt > 3mm so với bình thường.
4	Tổn thương cơ vận nhãn: cơ thẳng dưới và giữa.
5	Tổn thương giác mạc.
6	Tổn thương dây thần kinh thị giác.

Hiện nay, chúng ta vẫn chưa hiểu được một cách đầy đủ cơ chế bệnh sinh bệnh lồi mắt do bệnh Basedow, nhưng có nhiều bằng chứng đã xác định rằng, cơ chế bệnh sinh của bệnh liên quan đến mất tự dung nạp (self-tolerance) với TSH-R (thyroid-stimulating hormone receptor) và IGF-1R. IGF-1R là tyrosine kinase receptor xuyên màng điều hòa trên diện rộng các gene đích quan trọng trong chuyển hóa, phát triển và miễn dịch. Các tự kháng thể kháng IGF-1R đã xác định được ở BN bị bệnh Basedow. Bộc lộ quá mức IGF-1R có lẽ là trung tâm trong cơ chế bệnh sinh lồi mắt do bệnh

Basedow, hoạt động của IGF-1R như là một tự kháng nguyên và là yếu tố chính trong cơ chế sinh bệnh lồi mắt do Basedow. Đáp ứng tự miễn dịch nhãn cầu xảy ra trong lồi mắt do bệnh Basedow là do phản ứng chéo kháng các kháng nguyên trình diện ở cả tuyến giáp và tổ chức nhãn cầu, mặc dù cơ chế chính xác còn chưa rõ, nồng độ TSI có xu hướng tăng ở BN lồi mắt nặng và ở giai đoạn hoạt động [8].

2.3.2. Phù niêm khu trú

Phù niêm ở mặt trước xương chày và thương tổn quanh màng xương ở đầu các ngón tay và đầu các ngón chân (bệnh khớp giác trạng) cũng có thể liên quan tới cytokin của các tế bào lympho kích thích nguyên bào sợi ở các vị trí này.

Ngoài ra, các triệu chứng của nhiễm độc giáp trước đây được cho là hậu quả của các chất catecholamin tăng cao trong máu như nhịp tim nhanh, run tay, đổ mồ hôi, co kéo mí mắt, nhìn chăm chú. Định lượng nồng độ epinnephrin trong giới hạn bình thường, có thể giải thích do trong Basedow cơ thể tăng nhạy cảm với các catecholamin, liên quan gia tăng các thụ thể catecholamin ở tim và một số cơ quan khác [3].

2.3.3. Biểu hiện các đầu chi

Bệnh to đầu chi do tuyến giáp (thyroid acropathy): đây là tình trạng phì đại chân tay, một biểu hiện lâm sàng rất hiếm gặp. Đó là hiện tượng các tổ chức lỏng lẻo bị nề lên giống như phù niêm khu trú, thường tổn thương ngón chân ngón tay và biến dạng lớp dưới màng xương. Da trên bề mặt nơi bị tổn thương bị rối loạn sắc tố và tăng sừng hóa.

Đa số bệnh nhân to đầu chi do tuyến giáp có ý nghĩa về lâm sàng giống như lồi mắt hoặc phù niêm trước xương chày. Thứ tự xuất hiện thường đầu tiên là lồi mắt, thứ đến là phù niêm trước xương chày và sau cùng là to đầu chi [3].

2.4. Cận lâm sàng

- T_4 tăng (bình thường: 4.87 - 11.72 µg/dL (chú ý T_4 có thể cao nếu dùng thuốc ngừa thai). T_3 tăng (bình thường: 0.65 - 1.46 ng/mL). T_4 tự do (FT_4) và T_3 tự do (FT_3) đều tăng (bình thường: FT_3: 1.48 - 3.37 pg/mL; FT_4: 0.84 - 1.42 ng/dL). TSH giảm rất thấp (bình thường: 0.51 - 5.95 mIU/L) [9].
- Độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp (^{131}I hay ^{123}I) trừ những ca đặc biệt còn lại độ tập trung các chất đồng vị phóng xạ có các đặc điểm: chỉ số hấp thu ở các thời điểm đều tăng, tốc độ tăng nhanh, sớm ở các giờ đầu (2 - 6 giờ) và sau đó giảm nhanh tạo ra "góc thoát". Hiện nay, độ tập trung ^{131}I là xét nghiệm phản ánh không khách quan chức năng của tuyến giáp do ảnh hưởng việc sử dụng trên toàn quốc muối iod của chương trình quốc gia phòng chống thiếu hụt iod.
- Xạ hình và siêu âm: chủ yếu dùng để khảo sát hình dạng tuyến giáp cho các hình ảnh khác nhau.

Ngày nay, bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ có thể định lượng nồng độ các tự kháng thể kháng thụ thể TSH (TRAb) trong huyết thanh thông qua sự ức chế gắn kết của TSH với các thụ thể của nó. Nồng độ TRAb tăng ở 80 - 90% các bệnh nhân bị bệnh Basedow.

Xét nghiệm khác:

- Chuyển hóa cơ sở (CHCS) tăng > 20% so với bình thường.
- Phản xạ đồ (PXĐ) gân gót: thời gian phản xạ ngắn < 240 ms (trung bình 196 ± 25 ms), ở bệnh nhân Basedow thường trong khoảng 140 - 240 ms).
- Giảm cholesterol, tăng glucose máu.
- 30% trường hợp có tăng calci máu [3].

3. TỔNG QUAN VỀ TSI

3.1. Nguồn gốc TSI

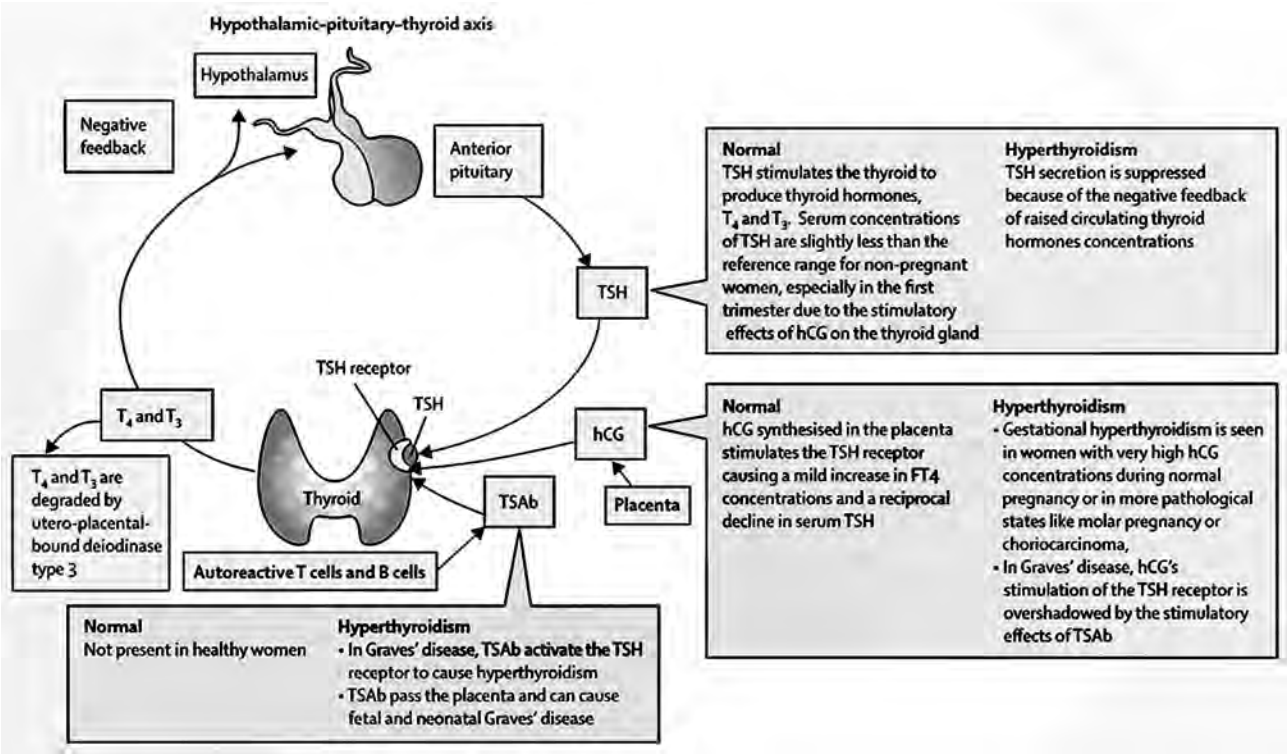
Tự kháng thể TRAb trong máu được phát hiện đầu tiên bởi Adams và Purves [10], hai tác giả này phát hiện trong huyết thanh bệnh nhân mắc bệnh Basedow có chất có tác dụng kích thích tuyến giáp nhưng không phải là TSH, chất này kích thích tuyến giáp chậm và kéo dài nên đặt tên là yếu tố LATS (Long - Acting Thyroid Stimulator). Tiếp sau đó, Kriss và cộng sự [11]

xác định LATS là một loại Immunoglobulin G (IgG). Đến năm 1974, Manley và CS [12] phát hiện LATS có tác dụng ức chế quá trình gắn TSH vào thụ thể của tế bào tuyến giáp và LATS gắn cạnh tranh vào receptor của TSH kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng sản xuất cAMP tương tự như tác dụng của TSH. Vì LATS có bản chất là globulin miễn dịch nên gọi là TSI.

3.2. Ý nghĩa TSI trong bệnh lý Basedow

3.2.1. TSI ở phụ nữ mang thai bệnh Basedow

Tỷ lệ mắc bệnh Basedow ở phụ nữ mang thai khoảng 0.2% và nhiễm độc giáp sơ sinh ở trẻ sơ sinh là rất hiếm nhưng tỷ lệ tử vong cao và cần được dự đoán trước để có thể điều trị can thiệp kịp thời. Nguyên nhân cường giáp ở trẻ sơ sinh thường là sự đi qua nhau thai của các globulin miễn dịch kích thích tuyến giáp (TSI) từ các bà mẹ mắc bệnh Basedow. TSI có thể được tiếp tục sản xuất ngay cả khi cắt bỏ tuyến giáp bằng phẫu thuật hoặc iod phóng xạ. Nghiên cứu của A.L.Ogilvy-Stuart và CS [13] đã chỉ ra rằng trẻ sơ sinh có nguy cơ cao về nhiễm độc giáp khi có mẹ đang được điều trị bằng thuốc kháng giáp tại thời điểm sinh và những trường hợp này cần theo dõi chặt chẽ tại bệnh viện trong vài ngày đầu tiên sau sinh.



Hình 2. Trục tuyến giáp trong thai kỳ [14]

TSH = Hormone kích thích tuyến giáp. T_4= Thyroxine. T_3= Tri-iodothyronine. hCG = Human Chorionic Gonadotropin. FT_4= Thyroxine tự do. Thụ thể TSAb = TSI = Thyroid Stimulating Immunoglobulin. TRAb = Kháng thể kháng thụ thể tuyến giáp - Thyroid Receptor Antibody.

Nghiên cứu: "Giá trị của xét nghiệm TSI ở BN được chẩn đoán cường giáp do thai kỳ tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương" [15] cũng cho kết quả tất cả các BN cường giáp thai kỳ không phải bệnh lý tuyến giáp do nguyên nhân tự miễn (Basedow) có chỉ số TSI âm tính và TRAb dương tính. Bên cạnh đó, TRAb có mối tương quan thuận với TSI ($r = 0.66$; $P < 0.05$). Xét nghiệm TRAb dựa trên sự liên kết cạnh tranh với thụ thể TSH không đánh giá được hoạt động sinh học của các tự kháng thể. Do đó, các xét nghiệm thế hệ mới với độ nhạy cao hơn 95% để chẩn đoán

Basedow nên được sử dụng [14, 16].

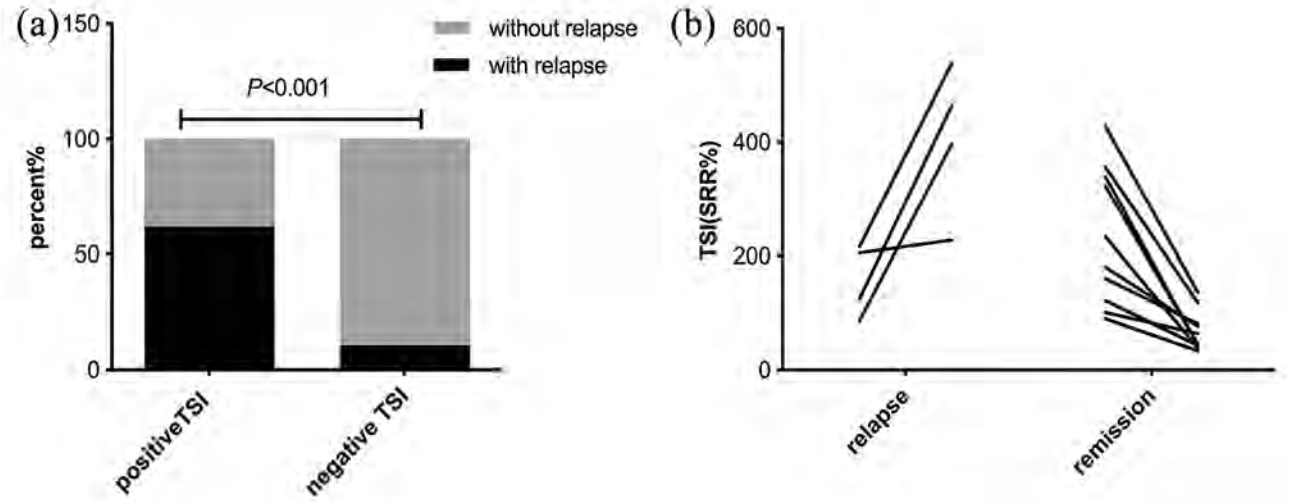
3.2.2. TSI trong bệnh lý mắt do Basedow (Ophthalmopathy)

Nghiên cứu của S.D.Lytton và CS [17] đã chứng minh rằng chỉ số TSI dương tính ở 97% BN có bệnh lý mắt do Basedow. Tiếp sau đó, nghiên cứu của K.A.Ponto và CS [18] cũng đã cho kết quả tương tự: chỉ số TSI được phát hiện ở 106/108 BN (98%) bị bệnh mắt do Basedow. Nồng độ TSI có mối tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh lý mắt do biến chứng Basedow ($r = 0.81$; $P < 0.001$). TSI có mối liên hệ đáng kể với biểu hiện lâm sàng của bệnh hơn TSHR (TSH - Receptor) và có thể được xem là dấu ấn sinh học cho bệnh lý mắt do Basedow. TSI có thể là một yếu tố dự báo hữu ích về nguy cơ phát triển bệnh lý mắt do Basedow, giúp BN có thể được điều trị sớm để ngăn chặn sự phát triển của bệnh. Tuy nhiên, tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ TSI và diễn biến bệnh không ổn định và còn chưa rõ. Vì vậy, cần thiết có nhiều nghiên cứu đoàn hệ trong tương lai để thiết lập các số liệu cho xét nghiệm TSI và có thể xem TSI là một chỉ dấu sinh học (biomarker) có khả năng tiên lượng trong điều trị bệnh lồi mắt do Basedow.

3.2.3. TSI trong tiên lượng tái phát bệnh Basedow

Cường giáp tái phát trong bệnh Basedow sau khi ngưng thuốc kháng giáp rất phổ biến. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh cãi về việc xét nghiệm nào hữu ích hơn cho việc dự đoán tái phát Basedow. Chỉ số TSI là yếu tố tiên lượng độc lập về tái phát ở BN cường giáp Basedow và định lượng TSI khi ngưng thuốc kháng giáp có thể hỗ trợ đưa ra quyết định lâm sàng cho BN mắc bệnh Basedow, có thể an toàn hơn khi ngưng thuốc kháng giáp khi cả TSI và TRAb đều âm tính.

Gần đây nhất, nghiên cứu của Y.Zhou và CS [19] trên 77 BN mắc bệnh Basedow được điều trị bằng thuốc kháng giáp đã được theo dõi liên tục trong vòng 1 năm sau khi ngưng thuốc ghi nhận giá trị TSI cao nhất ở những BN không được điều trị mắc bệnh Basedow ($p < 0.001$). Trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng giáp, giá trị TSI giảm dần. Sau khi kết thúc quá trình điều trị, có 21/77 BN có TSI dương tính tất cả BN trong nghiên cứu đều âm tính với TRAb (giá trị ngưỡng: TRAb < 1.75 IU/L) khi ngưng thuốc kháng giáp và kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm BN này là 33.2% (Hình 3).



Hình 3. Tỷ lệ tái phát cao hơn trong nhóm TSI dương tính khi kết thúc điều trị thuốc kháng giáp ở BN cường giáp Basedow

(a) Tỷ lệ tái phát trong nhóm TSI dương tính và âm tính tương ứng; (b) thay đổi TSI từ cuối điều trị đến 1 năm sau khi ngưng dùng thuốc ở BN cường giáp Basedow tái phát (n = 4) hoặc thuyên giảm (n = 11) khi kết thúc điều trị [19].

Trong số 19 BN tái phát có 13 BN dương tính với TSI và 6 BN âm tính với TSI khi kết thúc điều trị. Tỷ lệ tái phát ở nhóm TSI dương tính cao hơn so với nhóm TSI âm (61.9% so với 10.71%; $p < 0.001$). Kết quả này chỉ ra rằng khoảng 20% BN cường giáp Basedow có TRAb âm tính đã chuyển thành tái phát và phần lớn những BN này có TSI dương tính. Và việc điều trị thuốc kháng giáp có thể kéo dài hơn ở những BN có TSI dương tính.

3.3. Phương pháp xét nghiệm TSI

3.3.1. Phương pháp xét nghiệm sinh học

Cho đến nay, chỉ có các phương pháp sinh học như Mc4 TSH-R bioassay (Thyretain, Quidel) và Bridge (Immulite 2000, Siemens) có thể định lượng nồng độ TSI.

Hiện tại có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng nồng độ TSI ở BN bệnh Basedow có liên quan đến sinh bệnh học của cường giáp thông qua sự kích thích của hệ thống AMP cyclase-cyclic adenylate (cAMP). Để đánh giá cơ chế này, TSI trong huyết thanh của bệnh nhân mắc bệnh Basedow được xác định bởi khả năng tạo cAMP trong các tế bào đơn lớp được tách chiết từ tuyến giáp bình thường. Các xét nghiệm sinh học dựa trên tế bào đo lường sự tăng sản xuất AMP theo chu kỳ. Những xét nghiệm sinh học này thể hiện rõ ràng - độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhưng đòi hỏi phòng thí nghiệm có kinh nghiệm [20].

Trong nghiên cứu của S.D.Lytton và CS [21] đã sử dụng một dòng tế bào MC4-CHO-Luc đã được thiết kế sinh học để thể hiện một thụ thể TSH chimeric (TSHR) và được xây dựng với gen phóng đại phát quang phụ thuộc cAMP cho phép định lượng nồng độ TSI. Một thụ thể chimeric đặc biệt - Mc4, có axit amin 261 - 370 trong tế bào miền ngoại bào N-terminal của TSHR được thay thế bằng các chuỗi axit amin từ thụ thể hormone gonadotrophin luteinizing (LH) và chorionic. Phương pháp này cho độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 99% đối với BN cường giáp Basedow không được điều trị.

3.3.2. Phương pháp hóa phát quang miễn dịch

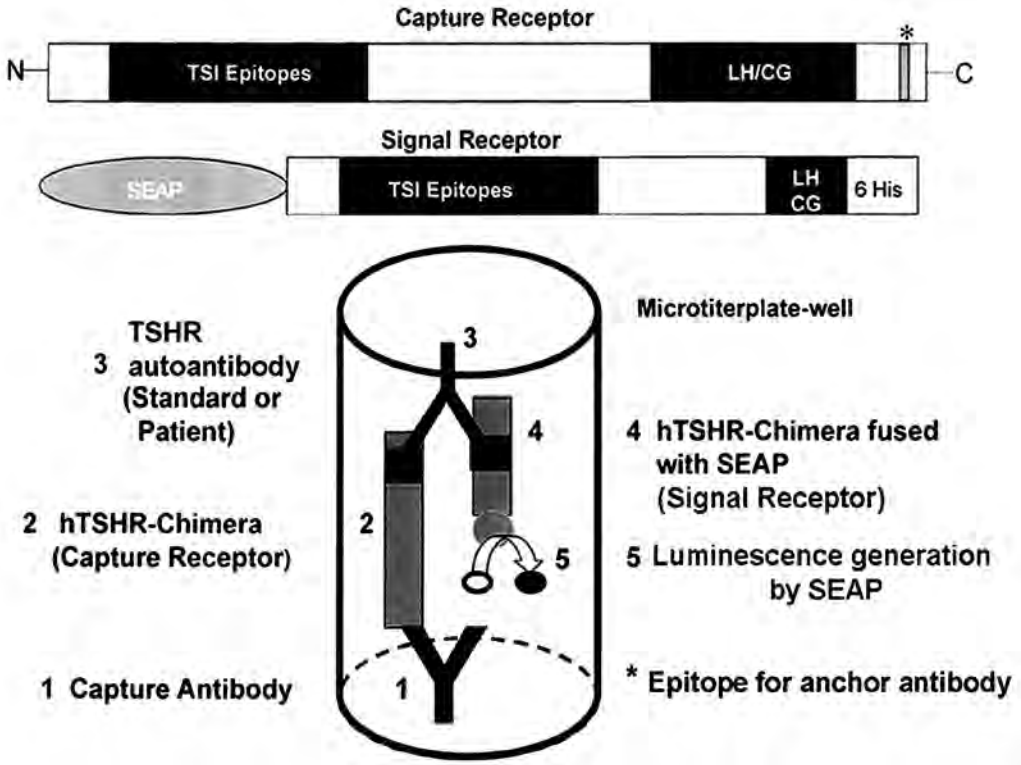
Xét nghiệm TSI là xét nghiệm đặc hiệu để phát hiện bệnh Basedow nhờ thiết kế phản ứng chỉ phát hiện kháng thể kích thích tuyến giáp là TSAb và loại bỏ sự ảnh hưởng của kháng thể TBAb không mong đợi, sự đột phá về công nghệ này giúp phân biệt rõ bệnh cường giáp Basedow và cường giáp do nguyên nhân khác để sớm đưa ra phát đồ điều trị phù hợp cho BN.

Thử nghiệm của Frank và CS [22] đã sử dụng TSHRs chimeric phát hiện TSI dựa trên cấu trúc của miền ngoại bào (ECD) của TSHR và sự tương tác của nó với các kháng thể kháng TSHR. TSI liên kết với đầu N-terminal của ECD của TSHR và gây kích thích tuyến giáp.

Trong nghiên cứu, một TSHR chimeric của người - trong đó acid amin 261 - 370 gần đầu C của ECD đã được thay thế bằng một phần tương đương của thụ thể lutropin-chorionic gonadotropin (LH - CG) của chuột, được sử dụng làm thụ thể bắt, và điểm cuối N của TSHR (acid amin 21 - 261) hợp nhất với secretory alkaline phosphatase (SEAP) được sử dụng làm thụ thể tín hiệu để xác định các tự kháng thể (Hình 4).

Bằng kỹ thuật tương tự, hiện nay xét nghiệm TSI là tự động hoàn toàn sử dụng phương pháp hóa phát quang miễn dịch trên máy xét nghiệm Immulite 2000 XPi của Siemens Healthineers được xem là xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán bệnh Basedow được dùng phổ biến nhất, giúp tiết kiệm thời gian và thao tác đơn giản hơn nhiều so với phương pháp xét nghiệm sinh học. Xét nghiệm TSI của Siemens Healthineers được thiết kế phản ứng chỉ phát hiện kháng thể kích thích (TSAb), sử dụng một cặp chimera thụ thể TSH tái tổ hợp của con người ở định dạng bắt cầu. Bằng kỹ thuật công nghệ sinh học, loại bỏ các epitope ở vị trí bắt kháng thể ức chế TBAb trên thụ thể TSH và thay thế bằng epitope LH - CG để hạn chế sự ảnh hưởng của kháng thể này (nếu có ở mẫu huyết thanh bệnh nhân) lên kết quả chẩn đoán Basedow. Tại giá trị ngưỡng:

0,55 IU/l, phương pháp này cho độ nhạy và độ đặc hiệu lâm sàng lần lượt là 98.3% và 99.7%; %CV (3.5 - 7.0%); giá trị tuyến tính: 40 IU/l. Bước đột phá công nghệ này giúp phân biệt sự hiện diện của TSAb và TBAb trong huyết thanh, đặc hiệu hơn trong chẩn đoán bệnh Basedow và giúp bác sĩ sớm đưa ra phác đồ điều trị phù hợp [22, 23].



Hình 4. Xét nghiệm TSI sử dụng TSHRs chimeria [15]

4. TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU

Hiện nay xét nghiệm TSI chưa được nghiên cứu nhiều trên bệnh Basedow tại Việt Nam. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo là cần thiết để bổ sung thêm các thông số sinh hóa và làm sáng tỏ mối tương quan giữa nồng độ TSI huyết thanh với các hormon giáp: FT_3, FT_4, TSH... trong bệnh Basedow. Cần có những nghiên cứu lớn hơn để có thể xác định với ngưỡng nồng độ nào của TSI có thể giúp cho bác sĩ lâm sàng trong việc theo dõi đáp ứng điều trị với thuốc kháng giáp tổng hợp và tiên lượng khả năng tái phát cường giáp sau khi ngưng thuốc.

5. KẾT LUẬN

Như vậy, qua phân tích các nghiên cứu trên thế giới, chúng ta nhận thấy rằng xét nghiệm TSI có rất nhiều ưu điểm trong theo dõi tiên lượng và điều trị bệnh cường giáp Basedow. Từ đó, giúp cho các bác sĩ lâm sàng có thêm dấu ấn mới trong công tác điều trị và cải thiện tiên lượng cho BN cường giáp Basedow.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] A. Weetman, "Graves' disease," *N Engl J Med,* Vol. 343, No. 17, pp. 1236 - 1248, 2000, doi: 10.1056/nejm200010263431707.

[2] B. T. T. Mai và V. B. Nga, "Tăng men gan ở bệnh nhân Basedow," *Tạp chí nội tiết,* Tập 43, tr. 104 - 109, 2020.

[3] N. K. Trạch, *Bệnh học nội khoa*, Trường Đại Học Y Hà Nội, Các Bộ môn Nội, 2017.

[4] P. A. McKee and P. F. Peyerl, "TSI Assay Utilization: Impact on Costs of Graves' Hyperthyroidism Diagnosis," *The American Journal of Managed Care,* Vol. 18, No. 1, 2012.

[5] X. C. X. Cheng, C. Ma and X. Lian, "Clinical diagnostic performance of a fully automated TSI immunoassay vs. that of an automated anti-TSHR immunoassay for Graves' disease: a Chinese multicenter study," *Endocrine,* Vol. 71, No. 1, pp. 139 - 148, 2021. DOI: 10.1007/s12020-020-02386-2.

[6] N. H. Thuỷ, *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 2015.

[7] H. B. G. J. Kahaly, W. Berg and M. Dittmar "Alpha-fodrin as a putative autoantigen in Graves' ophthalmopathy," *Clin Exp Immunol,* Vol. 140, No. 1, pp. 166 - 172, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02750.x.

[8] T. H. Quang, "Lồi mắt do bệnh Graves, tiếp cận điều trị đích phân tử, giới thiệu hai thuốc mới Teprotumumab và Rituximab," *Hội Nội Tiết - Đái tháo đường Việt Nam,* Tập 49, tr. 1 - 15, 2021. DOI: 10.47122/vjde.2021.49.1.

[9] M. G. F. González and M. Sagrado, "Population-specific reference values for thyroid hormones on the Abbott ARCHITECT i2000 analyzer," *Clin Chem Lab Med,* Vol. 42, No. 5, pp. 540 - 542, 2004. DOI: 10.1515/CCLM.2004.091.

[10] T. H. K. D. D. Adams, " Occurrence in Thyrotoxicosis of a Gamma Globulin Which Protects LATS from Neutralization by an Extract of Thyroid Gland," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* Vol. 27, No. 2, pp. 173 - 177, 1967. DOI: 10.1210/jcem-27-2-173.

[11] J. P. Kriss, V. Pleshakov and J. R. Chien, "Isolation and Identification of the Long-Acting Thyroid Stimulator and Its Relation to Hyperthyroidism and Circumscribed Pretibial Myxedema1," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* Vol. 24, No. 10, pp. 1005-1028, 1964. DOI: 10.1210/jcem-24-10-1005.

[12] J. B. S. W. Manley and R. W. Hawker, "The thyrotrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: interaction with the long-acting thyroid stimulator," *J Endocrinol,* Vol. 61, No. 3, pp. 437 - 445, 1974. DOI: 10.1677/joe.0.0610437.

[13] A. L. Ogilvy-Stuart, "Neonatal thyroid disorders," *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine,* Vol. 87, No. 3, pp. 165 - 171, 2002. DOI: 10.1136/fn.87.3.F165.

[14] D. S. Cooper and P. Laurberg, "Hyperthyroidism in pregnancy," *The Lancet Diabetes & Endocrinology,* Vol. 1, No. 3, pp. 238 - 249, 2013. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70086-x.

[15] H. K. Ước và L. H. Hoa, "Báo cáo nghiên cứu khoa học giá trị của xét nghiệm TSI trong chẩn đoán bệnh cường giáp thai kỳ," *Bệnh viện Nội tiết Trung ương*, 2021.

[16] R. S. B. Chair, H. B. Burch, D. S. Cooper... N. S. Marius, "Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists," *Thyroid,* Vol. 21, No. 6, pp. 593 - 646, 2011. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.

[17] S. D. Lytton, K. A. Ponto, M. Kanitz, N. Matheis... G. J. Kahaly, "A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy," *J Clin Endocrinol Metab,* Vol. 95, No. 5, pp. 2123 - 2131, 2010. DOI: 10.1210/jc.2009-2470.

[18] K. A. Ponto, M. Kanitz, P. D. Olivo... G. J. Kahaly, "Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy," *Ophthalmology,* Vol. 118, No. 11, pp. 2279-2285, 2011, DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.030.

[19] Y. Zhou, M. Zhou, Y. Qi... S. Wang, "The prognostic value of thyroid-stimulating immunoglobulin in the management of Graves' disease," *Ther Adv Endocrinol Metab,* Vol. 12, pp. 1 - 9, 2021. DOI: 10.1177/20420188211044943.

[20] T. D. S. Allelein , M. Ehlers, M. Kanitz... G. J. Kahaly, "Comparison of a Bridge Immunoassay with Two Bioassays for Thyrotropin Receptor Antibody Detection and Differentiation," *Horm Metab Res,* Vol. 51, pp. 341 - 346, 2019. DOI: 10.1055/a-0914-0535.

[21] S. D. Lytton, Y. Li, P. D. Olivo, L. D. Kohn and G. J. Kahaly, "Novel chimeric thyroid-stimulating hormone-receptor bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins," *Clin Exp*

Immunol, Vol. 162, No. 3, pp. 438 - 346, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04266.x.

[22] C. U. Frank, S. Braeth, J. W. Dietrich, D. Wanjura and U. Loos, "Bridge Technology with TSH Receptor Chimera for Sensitive Direct Detection of TSH Receptor Antibodies Causing Graves' Disease: Analytical and Clinical Evaluation," *Horm Metab Res,* Vol. 47, No. 12, pp. 880-888, 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1554662.

[23] N. B. D. Kiaei, S. C. Montgomery, B. Zhang, S. Thompson and J. Lei, "Analytical and Clinical Performance of IMMULITE 2000 TSI Assay," *Siemens Healthcare Diagnostics,* 2016.

Overview thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) role in basedow hyperthyroid patients

Nguyen Ngoc Minh Thu[1], Nguyen Thi Bao Minh[1], Le Phan Vi Na[1], Huynh Quoc Tai[1] and Phan Thanh Nhin[2]

ABSTRACT

Basedow is an immune-induced thyroid disease, characterized by enhanced thyroid function by the appearance of self-antibodies circulating in the blood that stimulate thyroid follicle cells to enhance the synthesis and release of thyroid hormones into the bloodstream causing clinical manifestations of thyroid toxicity [1]. The main physiologic mechanism is to alter antigen properties, present antigens to the surface of thyroid cells, stimulate the immune system to produce antibody antibodies against thyroid receptor antibody (TRAb). TRAb is a general term for three types of autoantibodies that appear in Basedow's disease: Thyroid Stimulating Antibody (TSAb), Thyroid Blocking Antibody (TBAb) and Thyroid Neutral Antibody (TNAb) - antibodies that do not affect thyroid function. In Basedow's disease there is the appearance of antibodies that stimulate TSAb, which promotes the thyroid gland to produce more thyroid hormones. Because of this effect, TSAb is also known as TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulin). Both TSI and TRAb can be used to diagnose Basedow hyperthyroidism. However, TSI is a specific test, better than TRAb. TSI only measures excitatory antibodies, while TRAb measures both excitatory antibodies and thyroid inhibitor antibodies.

Keywords: *TSI, Immunoglobulin stimulating the thyroid gland, Basedow, diagnose, prognose*

Received: 04/04/2022
Revised: 25/04/2022
Accepted for publication: 27/04/2022