

Graves-Basedow Hastalığının İmmünolojik Özellikleri

Levent ÜNDAR*

Graves-Basedow hastalığı; diffüz hiperplastik guatr, oftalmopati (eksoftalmi) ve dermopati (pretibial miksödem)'den oluşan üç majör belirtiyile karakterize bir hastalıktır (24, 31). Aşırı tiroid hormon üretiminin, bir antikor tarafından tirootropin (TSH) reseptörlerinin uyarımına bağlı olduğu kabul edilmekte ve bu nedenle hastalığa "otoimmün tirotoksikozis" demenin uygun olacağı vurgulanmaktadır (31).

Graves-Basedow hastalığında, bilinmeyen presipitan etkenlere yanıt olarak hipertiroidizm gelişmesine karşı kalıtsal bir elverişlilik vardır (5,11). Çalışmalarla, Kafkaslılarda HLA-B8 ve HLA-DR3, Japonlarda HLA-BV35 ve HLA-DW12, Çinlilerde HLA-BW46 antijenlerinin önemli derecede sık olduğu gösterilmiştir (24, 27, 28). Ek olarak Graves'li hastaların aile üyeleri arasında Hashimoto tiroiditisi, primer tiropririk hipotiroidizm, pernisiyöz anemi ve diğer otoimmün hastalıklar yönünden klinik ve immünolojik bir örtüşme vardır (24, 28).

Graves hastalığının, plazmada anormal bir tiroid uyarıcısının varlığına bağlı olarak geliştiğine değin yeterince bulgu birikmiştir. Böyle bir madde ilk kez, bundan yirmi yıl kadar önce Adams ve Purves tarafından izole edilmiş ve tiroidi uyarıcı etkisinin TSH'a göre daha uzun süreli olması nedeniyle "long acting thyroid stimulator (LATS)" denmiştir. LATS'ın Graves'li hastaların lenfositleri tarafından salınan IgG sınıfından immünoglobulinler olduğu gösterilmiştir (31). Ancak LATS'ın hastaların yaklaşık yarısında gösterilebilir olması, sonuçta bunun patojenetik rolünü kuşkuyla duruma getirmiştir. Yakın zamanlarda, hastaların çoğunda LATS'ın gösterilememesinin, konvansiyonel LATS deneylerinde kullanılan deney hayvan türlerindeki değişik çapraz reaksiyonlara bağlı olduğu anlaşılmıştır. Deney sistemi olarak insan tiroid dokusu kullanıldığında, hastaların plazmalarından elde edilen IgG'ye karşı bir, ya da daha fazla çeşitte in vitro yanıt şekli gösterilmiştir. Bu yanıtlar ve bunlara karşılık gelen isimlendirmeler şöyledir:

— insan tiroid partiküler fraksiyonları tarafından LATS aktivitesinin absorpsiyonunun önlenmesi

(LATS-protector, LATS-p)

— İnsan tiroid kesitleri, ya da membranlarında, kolloid damlacık ya da c-AMP oluşumunun stimülasyonu (tiroid stimulan immünoglobulinler, TSİ, TSAb)

— İnsan tiroid dokusunda TSH'ın kendi reseptörüne bağlanmasının inhibisyonu (TSH-bağlanmasını inhibe eden immünoglobulinler, TBII).

Bu faktörlerin kökeni-doğası, sayısı ve birbirleriyle ilişkileri kesin olarak belli değildir. Bazı yazarlarca, bu antikorlardan bir, ya da birkaçı tiroid plazma membranının bazı komponentlerine, belki de yalnızca TSH reseptörüne yöneliktir (24).

Araştırmaların süregitmesine karşın, Graves hastalığında şimdiye dek saptanan immünolojik özellikler şunlardır:

1. Tiroid sıklıkla, T, B ve bazı identifiye edilemeyen lenfositlerle infiltridir ve stromada immünoglobulinler vardır (31).
2. Timüs normalden daha büyük olabilir (28, 31).
3. Serum immünoglobulin düzeyleri artmıştır. HLA-DR3 antijeni olumlu olan olgularda IgG konsantrasyonları, olumsuz olanlara oranla belirgin olarak daha fazladır (5, 31).
4. Dolaşan immün kompleksler saptanabilir (31).
5. Tiroid stimulan antikorlar (TSAb, TSİ): Graves hastalığının özgül ve duyarlı bir göstergesidir. Olguların % 70-95'inde olumludurlar. Tiroid plazma membran antijenlerine yöneliktirler. Bu yöneliş TSH reseptörüne olup, ancak TSH-bağlanma yerinden ayrı bir determinant söz konusudur. Bunun, TSH reseptörünün gangliosid komponentlerine yönelik olduğuna değin tanıtılar vardır"(2, 6, 10, 18, 25, 31, 32, 34) Şekil-1

a. LATS: IgG fraksiyonundadır ve TSH reseptörüne yöneliktir. Olguların yaklaşık yarısında olumludur. Tiroid fonksiyonu ve nonsuppressibilitesi ile pek doğru orantılı değildir. TBII ile korelasyonu yoktur (18, 28, 29).

*İç Hastalıkları Uzmanı, Sivas Askeri Hastanesi

b. LATS-p: IgG fraksiyonunda olup LATS'ın insan tiroid ekstreleri ile inhibe olmasını engeller. TSH reseptörüne yöneliktir. Adenilat siklazı uyararak TSH etkisi gösterir. Hastaların % 60'ında tek başına, % 30'unda da LATS ile birlikte olmak üzere olumludur. Serum LATS-p aktivitesi ile relaps arasında sıkı bir ilişki vardır (13, 25, 28, 34).

6. TSH-bağlanmasını inhibe eden immünoglobulinler (TBII): % 43-78 olguda olumludurlar. Stimulan değildirler. Hatta TSH aktivitesini inhibe ederek hipotiroidiye katkıda bulunabilirler. Konkomitan olarak üretilen başka bir fenomeni yansıtır olabilirler (2, 18, 28, 31).

7. Tiroid otoantikorları:

a. Antitiroglobulin antikor (TgAb): % 25-50 olguda olumlu olup, % 42 olguda TSAb ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Komplemanı bağlamazlar. Relaps için iyi bir gösterge değildir (9, 10, 31).

b. Antimikrozomal antikor: % 70-80 olguda olumlu olup, relaps için iyi bir gösterge değildir (16, 19, 31).

c. Anti-hücre yüzeyi (Fagraeus) antikorları: Türe-özümlü değildirler. % 80 olguda antimikrozomal antikorlarla birlikte bulunurlar. TgAb ile ilişki yoktur (14).

8. Hücresel immünite bulguları:

a. Çevresel B-lenfosit sayısında mutlak artış ile birlikte lenfosit sayısında relatif artış: Bu artış hastalık aktivitesi ve hormon düzeyi ile doğru orantılıdır (28, 31).

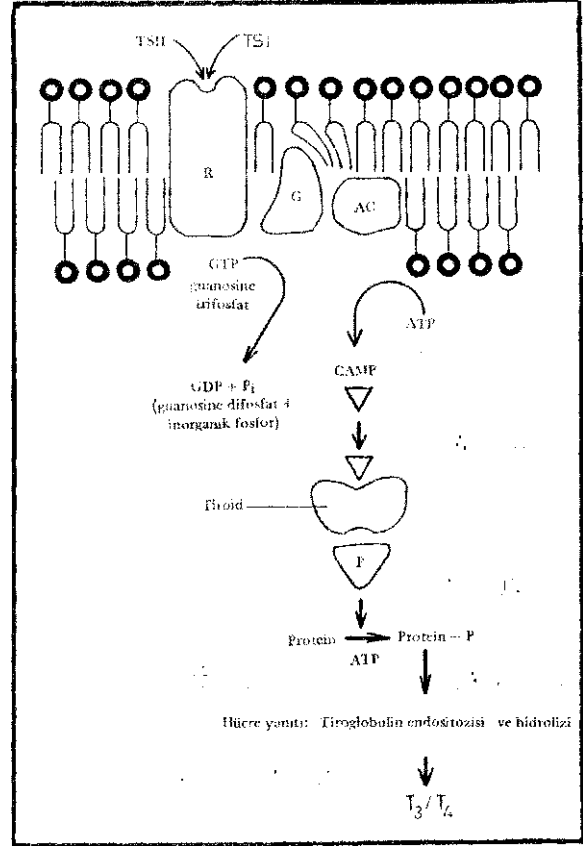
b. Spesifik suppressor T-lenfosit eksikliği (1, 4, 7, 12, 15, 17, 20, 22, 31).

c. Tiroglobuline lenfosit transformasyonu yanıtı.

d. Tiroid ekstreleri ve mikrozomlarına karşı lökosit migrasyon inhibisyonu: Yardımcı T-lenfosit sensitizasyonunun bir göstergesidir (31).

e. K-hücresi azlığı: K-hücrelerinin Fc reseptörlerinin immün kompleks bağlanmasıyla satüre olmasına bağlı olduğu düşünülüyor. Sağaltım süresi uzadıkça sayı, daha da düşmektedir. Tiroid otoantikor titresiyle korelasyon saptanmamıştır (8, 33).

Graves hastalığında, tiroid antijenlerinde herhangi bir bozukluk, ya da değişiklik olduğuna değin hiçbir kanıt elde edilememiştir. Antijen presentasyonunun primer bir olay olmaktan çok, immün hasara sekonder bir olay olması daha büyük bir olasılıktır. Bununla birlikte, bu hasarın olabilmesi için, DR antijenlerinin ya tiroid hücreleri üzerinde, ya da makrofajlar aracılığıyla ekspresyonu gerekmektedir. HLA-DR3 un varlığı, hem hastalık riskini, hem de relaps eğilimini artırmaktadır (31).



Şekil-1. Graves hastalığının patojenezi. TSI, TSH aktivitesini taklit ederek, tiroid hormon sekresyonunu uyarır.

Tablo — 1

Graves-Basedow Hastalığının İmmünojik Özellikleri

1. Tiroid dokusunda lenfosit infiltrasyonu
2. Timüs'de büyüme
3. Serum immunoglobulin düzeylerinde artış
4. Dolaşan immün kompleksler
5. Tiroid stimulan antikorlar (TSAb, TSI)
 - a. LATS
 - b. LATS-p
6. TSH-bağlanmasını inhibe eden immünoglobulinler (TBII)
7. Tiroid otoantikorları
 - a. Anti-tiroglobulin antikor (TgAb)
 - b. Anti-mikrozomal antikor
 - c. Anti-hücre yüzeyi (Fagraeus) antikorları
8. Hücresel immünite bulguları
 - a. Çevresel B-lenfosit artışı ve relatif lenfositoz
 - b. Spesifik suppressor T-lenfosit eksikliği
 - c. Tiroglobuline lenfosit transformasyonu yanıtı
 - d. Lökosit migrasyon inhibisyonu
 - e. K-hücresi azlığı

Bu bulgular ışığında, Graves hastalığında, immüno-regülasyondaki kalıtsal bir anormalliğin, bazı presipitan faktörlere yanıt olarak, özel bir lenfosit klonunun arta kalmasına, prolifer olmasına ve stimulan immünooglobulinleri salgılamasına izin verdiği varsayılmaktadır (24, 31). Bu stimulan immünooglobulinlerin tiroid follikül hücresindeki TSH reseptör yerini stimüle etmesiyle hipertiroidizmin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Temeldeki genetik bozukluk, immünooglobulin- ya da immünooglobulinle-ilişkili gen'lerin tetiği çekmesiyle oluşan ' suppressor"-T lenfosit'lerin spesifik bir eksikliği gibi görünüyor (1, 4, 7, 12, 15, 17, 20, 22, 31). Bunun sonucunda da doğrudan tiroide yönelik spesifik "yardımcı, helper"-T lenfosit'lerin istenmeyen bir klonunun arta kalması ve çoğalması ortaya çıkmaktadır. Bu lenfositler, daha önceden varolan ve tiroide karşı antikor üreten uygun B-lenfositlerle eşgüdümde girmektedir. Ancak burada belirtilmelidir ki; jeneralize suppressor-T lenfosit sayı ve fonksiyonu hipertiroid fazda azalmakta ve ötiroid durum sağlandığında, bu anormallik de normale dönmektedir. Buna karşın, antijen-spesifik (tiroidal) suppressor-T lenfositlerdeki defekt, I¹³¹

sağaltımından yıllarca sonra bile süregitmektedir (31). Daha da ileri gidilerek, suppressor-T lenfositlerdeki defektin, taşıdığı H2-reseptörde olduğu ve bunun, hastalığın patojenezindeki temel defekt olabileceği belirtilmektedir (21). Stress'in de zaten defektif olan T-lenfosit popülasyonu üzerine, bu defekti artırıcı etki yaparak hipertiroidizmin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmüştür (30). Hipertiroidizmin iyod alımıyla ilgisine gelince; non-immünojenik hipertiroidizme birdenbire yüksek miktarda iyod alımının, hipertiroid durumun başlamasında önemli bir rol oynamasına karşın (% 82 olguda), immünojenik hipertiroidizmde iyod kontaminasyonu daha az bir önem taşımaktadır (% 16 olgu) (26). Hastalığıdaki hipergamaglobulinemi, defektif suppressor-T lenfositlerle ilişkili olabilir (3). Tersine, varolan bir IgG fraksiyonunun bir anti-lenfosit antikor etkisi göstererek, suppressor-T lenfosit sayısında azalmaya neden olabileceği de düşünülmektedir (23). Olayın bir ilginç yanı da, hastalardaki suppressor-T lenfosit sayı ve işlevinin antitiroid ilaç sağaltımıyla birlikte düzeldiğinin bildirilmesi ve bu ilaçların immünmodülatör etkilerinin olduğunun savlanmasıdır (1, 12, 15, 17,20).

KAYNAKLAR

1. Bagnasco M, Cananico GW, Ferrini S: T-lymphocyte subpopulations in Graves' disease: Relationship with clinical conditions. *Acta. Endocrinol.*, 102:213, 1983.
2. Biro J: Thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease and the effect of thyrotrophin-binding globulins on their determination. *J. Endocrinol.* 92 : 175, 1982.
3. Briones-Urbina R, Bear JC, Farid NR: Association of hipergammaglobulinemia G with HLA-DR3 in Graves' disease. *Tissue antigens* 19 : 20, 1982.
4. Canonica GW, Bagnasco M, Ferrini S: Circulating T-cell subsets in Graves' disease: Differences between patients with active disease and in remission after ¹³¹Ttherapy. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 28:265, 1983.
5. Conn HF: *Current Therapy*, international edition 1982-83, Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp. 501-505, 1982.
6. De Bruin TWA, Van der Heide D: Anti-Thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease as demonstrated directly by immunoprecipitation assay. *Acta. Endocrinol.* 102 :49, 1983.
7. Edan G, Genetet N, Reun M: Repartition périphérique des souspopulations lymphocytaires dans la maladie de Basedow. *Dimuniton des lymphocytes T supresseurs.* *Presse Med.* 12 :557, 1983.
8. Endo Y, Aratake L, Yamamoto I: Peripheral K-cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in relation to circulating immune complexes. *Clin. Endocrinol.* 18 : 187, 1983.
9. Feldt-Rasmussen U, Bech K, Date J: A prospective study of the differential changes in serum thyroglobulin and its autoantibodies during propylthiouracil or radioiodine therapy of patients with Graves' disease. *Acta. Endocrinol.* 99 : 379, 1982.
10. Feldt-Rasmussen U, Bech K, Date J: Thyroid stimulating antibodies, thyroglobulin antibodies and serum proteins during treatment of Graves' disease with radioiodine or propylthiouracil. *Allergy* 37 : 161, 1982.
11. Fernandez CM, Angel PM, Cabrer RJ, Ercilla MG: HLA antigens in a family with both parents and several siblings affected by Graves' disease. *Acta Endocrinol.* 102 :535, 1983.
12. Goldrath N, Shoham J: Anti-thyroid drugs and lymphocyte function II. The in vivo effects on blastogenesis and suppressor cell activity in Graves' disease. *Clin. Exp. Immunol.* 50 , 62, 1982.
13. Hardistry CA, Hanford L, Munro DS: The prediction of relapse after drug treatment of Graves' disease by assay of long acting thyroid stimulator-protector (LATS-P). *Clin. Endocrinol.* 14 :509, 1981.
14. Hope U, Fiek T, Grun R, Zuschneid W: Demonstration of circulating autoantibodies against the plasma membrane of isolated thyroid cells in Graves' disease. *J. Clin. Lab. Immunol.* 9 : 49, 1982.
15. How J, Topliss DJ, Strakosch C: T-lymphocyte sensitization and suppressor T-lymphocyte defect in patients long after treatment for Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 18 :61, 1983.

16. Kiy Y, Rezkallah-Iwasso MT, Peracoli MTS, Mota NB: Immunological disturbances in toxic multinodular goitre and active Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 16 : 11, 1982.
17. Ludgate ME, McGregor AM, Weetman AP: Analysis of T-cell subsets in Graves' disease. *Br. Med. J.* 288 : 526, 1984.
18. Macchia E, Fenzi GF, Monzani F: Comparison between thyroid stimulating and TSH-binding inhibiting immuno-globulins of Graves' disease. *Clin. Endocrinol.* 15 : 175, 1981.
19. Marcocci C, Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A: Changes of circulating thyroid autoantibody levels during and after therapy with methimazole in patients with Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 5:13, 1982.
20. Mori H, Amino K, Iwatani Y: Decrease of immunoglobulin G-Fc receptor-bearing T-lymphocytes in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:399, 1982.
21. Okita N, How J, Topliss D: Suppressor T-lymphocyte dysfunction in Graves' disease: Role of the H-2 histamine receptor-bearing suppressor T-lymphocyte, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53 : 1002, 1981.
22. Pacini F, DeGroot LJ: Studies of immunoglobulin synthesis in cultures of peripheral T and B lymphocytes: Reduced T-suppressor cell activity in Graves disease. *Clin. Endocrinol.* 18 : 219, 1983.
23. Pacini F, Sridema V, Pressendo J: Binding of immunoglobulin G from patients with thyroid autoimmune disease to normal T-lymphocytes. *Clin. Endocrinol.* 19 : 29, 1983.
24. Petersdorf RG, Adams RD, Branwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, tenth edition. Tokyo, McGraw-Hill Book Company, Japan, pp. 614-634, 1983.
25. Pinchera A, Fenzi GF: Thyroid-stimulating immunoglobulins. *Horm. Res.* 16:317, 1982.
26. Schicca H, Emrich D: Immunogene und nicht immunogene Hyperthyreose. Versuch einer klinischen Abgrenzung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 108 : 6, 1983.
27. Schleusener H, Scherntaner G, Mayr WR: HLA-DR3 and HLA-DR5 associated thyrotoxicosis-two different types of toxic diffuse goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56 : 781, 1983.
28. Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Well JV: *Basic and Clinical Immunology*, 4th edition. Los Altos, California, Lange Medical Publications, pp. 643-646, 1982.
29. Valente WA, Yavin Z, Yavin E: Monoclonal antibodies to the thyrotrophin receptor. The identification of blocking and stimulating antibodies. *J. Endocrinol. Invest.* 5 : 293, 1982.
30. Volpe R: Immunological aspects of autoimmune thyroid disease. *Ann. Endocrinol.* 42 : 169, 1981.
31. Volpe R: Immunological aspects of thyroid disease. *Triangle* 23 : 95, 1984.
32. Wenzel KW, Lente JR: Similar effects of thionamide drugs and Perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: Evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58 : 62, 1984.
33. Yagi Y, Sato E, Yagi S: Population of K-lymphocytes in various kinds of thyroid disease. *Endocrinol. Jpn.* 30 : 113, 1983.
34. Zakarija M, McKenzie JM: Thyroid-stimulating antibody (TSAAb) of Graves' disease. *Life Sci.* 32 : 31, 1983.