

Aspecte particulare în bolile autoimune tiroidiene

Particular aspects in autoimmune thyroid diseases

Șef Lucr. Dr. Diana Loreta PĂUN^{1,2}, Dr. Rodica PETRIȘ¹, Dr. Mara CARȘOTE¹, Conf. Dr. Dumitru FERECHE²,
Conf. Dr. Cătălina POIANĂ^{1,2}

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Bolile autoimune tiroidiene reprezintă un domeniu variat și provocator de afecțiuni, care au trezit un deosebit interes în ultimii ani, atât pentru clinician, cât și pentru cercetător. Prezentăm aspecte noi legate de mecanismele autoimune care stau la baza acestor boli, dar și implicațiile lor în patogenie, dar și în practica curentă clinică, adresate nu doar specialistului endocrinolog, dar și specialiștilor de medicină internă, reumatologie sau obstetrică-ginecologie.

Cuvinte cheie: tiroidă, autoimunitate, anticorpi antitiroidieni

ABSTRACT

The auto-immune diseases of thyroid represent a variant and challenging field with an increasing interest during the last years. We present some aspects related to the autoimmune underlying mechanism, but also the clinical implications in pathogeny and current clinical practice not only in endocrinology, but also in internal medicine, rheumatology, or gynecology.

Key words: thyroid, autoimmunity, antithyroid antibodies

INTRODUCERE

Bolile tiroidiene autoimune se prezintă într-un spectru larg, de la boala Basedow până la tiroidita Hashimoto. Ele pot apărea cu agregare familială. Mai mult, tiroidita cronică se suprapune la anumiți pacienți cu boala Basedow, inclusiv fenotipul cu orbitopatie și dermopatie. Tiroidita Hashimoto poate reduce severitatea tireotoxicozei astfel încât pacientul prezintă complicațiile oculare sau cutanate specifice bolii Basedow fără tireotoxicoză marcată, sindrom

denumit de unii boală Basedow eutiroidiană. Oftalmopatia și dermatopatia sunt tratate distinct, ca și cum tireotoxicoza din boala Basedow ar fi prezentă (1).

FIZIOPATOGENIE

Există studii privind susceptibilitatea genetică în bolile tiroidiene autoimune. Unele alele HLA (în special HLA-DR3 și DQA1 0501) au fost identificate ca fiind prezente mai frecvent în

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Cătălina Poiană, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bdul. Aviatorilor nr. 34-36, București
e-mail: endoparhon@gmail.com

boala Basedow decât în populația generală. HLA-DR5, -DR3, -DQw7 la caucazieni, -DRw53 la japonezi și -DR9 la pacienții chinezi au fost asociate cu tiroidita Hashimoto. Totuși, legătura genetică între tiroidita Hashimoto și un HLA specific nu a fost demonstrată în mod consistent. Per ansamblu, conexiunea cu HLA reprezintă mai puțin de 5% din contribuția genetică a bolilor tiroidiene autoimune. Restul susceptibilității genetice în afară de HLA și gena CTLA-4 (identificată în boala Basedow) rămâne de clarificat (2).

În tiroidita Hashimoto limfocitele se sensibilizează la antigenele tiroidiene și se formează anticorpi care interacționează cu aceste antigene. Cei mai importanți anticorpi care apar în tiroidita Hashimoto sunt: anticorpii antitireoglobulină, anticorpii antitireoperoxidază (ATPO) și anticorpii blocați ai receptorului TSH. În timpul fazei timpurii a tiroiditei Hashimoto anticorpii antitireoglobulină sunt mult crescuți, spre deosebire de ATPO, care sunt doar ușor ridicați. Mai târziu anticorpii antitireoglobulină pot dispărea, dar ATPO sunt prezenți mulți ani. Anticorpii blocați ai receptorului de TSH pot fi găsiți la pacienții cu tiroidită atrofică și mixedem, precum și la mame care dau naștere copiilor care nu au țesut tiroidian detectabil. În tiroidita cronică au fost, de asemenea, descriși anticorpi antiantigene microzomale care sunt mai specifici decât anticorpii antitireoglobulină (3).

Pentru boala Basedow sunt specifici anticorpii antireceptor de TSH (TRAB). Mulți pacienți prezintă TRAB stimulanți, dar și blocați sau neutri. Nivelul TRAB stimulanți ar putea fi scăzut prin tratamentul bolii și, când aceștia persistă, prezic recurența bolii (4). Deficitul de iod poate întreprinde dezvoltarea hipertiroidismului în ciuda prezenței TRAB. TRAB blocați pot deveni prevalenți după tratamentul bolii Basedow și pot cauza hipotiroidism (5). Nivelul crescut TRAB la o femeie însărcinată cu boală Basedow crește posibilitatea tireotoxicozei neonatale din cauza transferului transplacentar al acestor anticorpi. În boala Basedow sunt, de asemenea, prezenți anticorpi antitireoglobulină și antitireoperoxidază tiroidiană în procent de 50%-90% (6).

Mecanismul efector al ATPO sau anticorpilor antitireoglobulinici este controversat. Anticorpii sunt ei înșiși agenți citotoxici sau activatori ai limfocitelor T citotoxice și se pare ca au și rol în prezentarea și procesarea antigenului celulelor T (3).

FACTORII DE MEDIU

Factorii de mediu joacă un rol critic în patogeniza bolilor autoimune. Argumentul cel

mai puternic pentru aceasta vine din studiul gemenilor monoziagoți, care arată că rata de concordanță pentru bolile autoimune variază. Factorii de mediu cu cea mai mare influență asupra dezvoltării bolilor tiroidiene autoimune includ agenții infecțioși, stresul, fumatul, dieta, toxinele. Interferonul alpha, Interleukina 2 pot precipita apariția bolilor tiroidiene autoimune (7,8). Sarcina este un factor de risc important, putând determina tiroidita postpartum tranzitorie sau permanentă. Se știe, de asemenea, că bolile tiroidiene autoimune sunt mai frecvente în populația feminină. Dintre factorii infecțioși, Yersinia enterocolitica a fost asociată conform unor studii cu boala Basedow, iar infecții ale glandei tiroide (tiroidita subacută, rubeola congenitală) ar fi putea fi asociate cu fenomene tiroidiene autoimune. Copiii cu rubeolă congenitală au risc crescut pentru tiroidită. Mecanismul prin care acești agenți patogeni induc răspuns autoimun include mimetismul molecular și injuria directă a țesuturilor (9). Nu există nici o evidență că iradierea este un factor de risc pentru boala Basedow. Totuși, în anume studii, autoanticorpii tiroidieni sunt mai frecvenți în populația iradiată. Pe de altă parte, tratamentul cu radioiod poate să agraveze negativ oftalmopatia clinică. Un factor de mediu important care influențează istoria naturală autoimună a bolilor tiroidiene este ingestia de iod (din alimentație sau medicamente precum amiodarona, substanțe de contrast iodate) (10). Există evidențe că iodul afectează funcția tiroidiană și producția de anticorpi la cei cu boală tiroidiană ocultă sau manifestă. Există studii efectuate pe copii în școala primară care au arătat că eliminarea urinară a iodului este mai mare la pacienții care au tiroidită Hashimoto comparativ cu pacienții care au gușă fără tiroidită Hashimoto. De asemenea, administrarea de iod poate să distrugă celulele tiroidiene în mod direct și să elibereze antigene tiroidiene sistemului imunitar (11). Administrarea de litiu la pacienții cu boală bipolară poate să determine gușă cu sau fără hipotiroidism. Nu se știe exact mecanismul prin care litiul poate să determine apariția gușii, dar s-a observat frecvența mai mare de apariție la cei cu tiroidită cronică autoimună (12). S-au semnalat niveluri crescute ale ATPO la femeile care trăiesc în nord-estul Siberiei. Aceste modificări au sugerat posibile consecințe asupra funcției tiroidiene legate de adaptarea circumpolară și schimbările sociale (13).

ASOCIERI AUTOIMUNE

Bolile tiroidiene autoimune asociază alte endocrinopatii autoimune (insuficiența ovariană

prematură, insuficiența adrenocorticală, hipoparatiroidismul) sau boli autoimune sistemice precum anemia pernicioasă, miastenia gravis, vitiligo, alopecia aerata, diabet zaharat tip 1, poliartrita reumatoidă, spondilita ankilopoetică, sclerodermie, psoriazis. Sindromul poliglandular autoimun tip I (SPA I) recunoaște clasic o triadă patologică ce include candidoza cutaneo-mucoasă, insuficiența cortico-suprarenală autoimună și hipoparatiroidismul autoimun. Apariția bolilor începe în copilărie cu completarea sindromului în perioade variabile de timp (ani, zeci de ani). Alte manifestări frecvente sunt: hepatita autoimună, insuficiența tiroidiană primară, vitiligo, anemia megaloblastică, insuficiența gonadică primară, diabetul zaharat tip 1, malabsorbția, diaree/constipație prin distrucția celulelor enterocromafine. Unii indivizi afectați au asplenism și un status de imunodeficiență care poate pune în pericol viața pacientului. Distrofia ectodermală este o altă componentă non-endocrină a sindromului, ce include unghii pătate, keratopatie, hipoplazia smalțului dentar și nu este consecința hipoparatiroidismului. SPA tip II include următoarele componente, cu frecvență diferită: *frecvente*, precum boala Addison, boala autoimună tiroidiană (tiroidita autoimună, boala Graves-Basedow, mixedem atrofice autoimun), diabet zaharat tip 1, boala celiacă, vitiligo, anemie pernicioasă, dermatita herpetiformă; *frecvență intermediară*: alopecie, miastenia gravis, hipogonadism autoimun, trombocitopenie idopatică; *rare*: hipofizita autoimună, sindrom stiff-man (14). (Figura 1) Nivelul crescut al anticorpilor antidecarboxilaza acidului glutamic în diabetul zaharat tip 1 este un predictor puternic pentru autoimunitatea tiroidiană (15). Trisomia 21 se caracterizează printr-o frecvență mai mare a diabetului zaharat și a tiroiditei, iar sindromul Turner prin risc crescut de boală autoimună tiroidiană. Tiroidita Hashimoto este mai frecventă la cei cu spondilartropatii care au boală activă și la cei la care implicarea este mai degrabă periferică decât axială. În sclerodermie au fost depistate valori crescute ale ATPO, dar nu și antitireoglobulină. (Figura 2) Autoimunitatea tiroidiană poate crește cu vârsta și posibil cu comorbiditățile descrise. (Figura 3) Pacienții cu urticarie cronică spontană au anticorpi de tip Ig E împotriva tiroidperoxidazei care ar putea determina activarea autoalergică (16).

Limfoamele tiroidiene se pot asocia cu tiroidita limfocitară și trebuie suspectate când există o creștere rapidă, chiar dureroasă a glandei tiroidiene. Coexistența tiroiditei Hashimoto poate fi un factor de prognostic favorabil la pacienții cu



FIGURA 1. B.L. pacientă de 66 de ani, tiroidită Hashimoto și psoriazis



FIGURA 2. Pacientă cu tiroidită Hashimoto și sclerodermie



FIGURA 3. Pacientă de 66 de ani: mixedem autoimun, facies tipic

carcinom papilar (17). Pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat și niveluri ridicate preoperatorii atât ale anticorpilor antitireoglobulină, cât și ale ATPO tind să devină mai devreme seronegativi pentru anticorpii antitireoglobulină. Deși dimensiunea tumorii și vârsta pot să influențeze pattern-ul reducerii anticorpilor antitiroidieni, motivul exact al ritmului de descreștere diferit între cele două tipuri de anticorpi este necunoscut (18). Unele studii au demonstrat că prolapsul de valvă mitrală se întâlnește mai frecvent decât în populația generală la pacientele cu boala Basedow (3).

IMPLICAȚII OBSTETRICO-GINECOLOGICE

Jumătate din femeile însărcinate care au ATPO crescut nu au aspect ecografic sugestiv

pentru tiroidită. Cele care au ATPO crescut și aspect ecografic sugestiv pentru tiroidită s-a observat că fac hipotiroidie mai frecvent decât cele care au ATPO crescut, fără a avea însă aspect ecografic de tiroidită. (Figura 4) Nașterea prematură a fost mai degrabă semnalată la cele cu ATPO crescut și aspect ecografic de tiroidită (19,20). (Figura 5) Boala tiroidiană autoimună a fost, de asemenea, asociată cu avorturi spontane și ruptură de placentă. Beneficiul tratamentului cu hormoni tiroidieni la gravida cu tiroidită și eu-

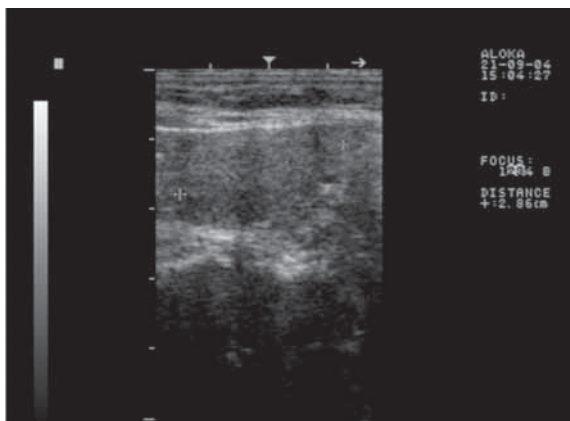
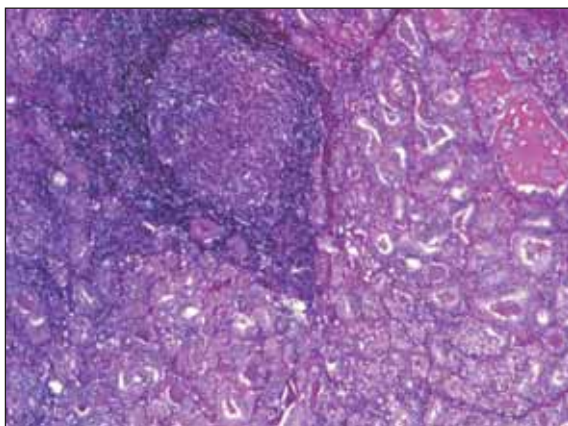
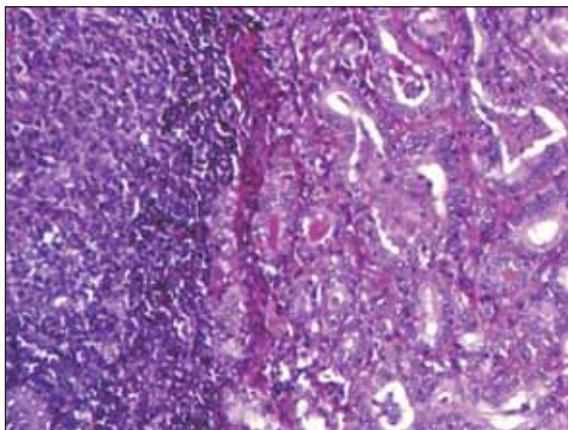


FIGURA 4. Ecografie tiroidă: aspect hipocogen global, neomogen



A



B

FIGURA 5. Aspect histopatologic de tiroidită Hashimoto – Hematoxilină-eosină $\times 4$ (A), $\times 10$ (B)

tiroidism este insuficient studiat la momentul actual (21). Imunocitochimia aspiratului tiroidian cu ac fin cu anticorpi citokeratin 19 și HBME 1 poate reduce rezultatele fals pozitive și fals negative ale analizei morfologice, putând astfel să crească sensibilitatea și specificitatea diagnostică a puncției biopsie cu ac fin (18,22,23).

S-a constatat că TSH are efect inhibitor pe rezorbția osoasă osteoclastică, iar TRAB se pare că oferă protecție scheletică în boala Basedow chiar în prezența unui nivel crescut de hormoni tiroidieni cu TSH supresat. Aceste date sunt însă controversate (24).

S-au făcut, de asemenea, măsurători ale anticorpilor antitiroidieni în timpul stimulării ovariene. Unele studii au arătat niveluri scăzute ale anticorpilor antitiroidieni sau nemodificate chiar în prezența unor modificări ale funcției tiroidiene, dar alte studii nu au găsit date similare, astfel încât noi studii sunt necesare pentru evaluarea funcției și autoimunității tiroidiene în stimularea ovariană.

Administrarea prelungită de GnRH determină scăderea nivelului seric de estrogeni care poate agrava boala tiroidiană autoimună subclinică sau medie. Conform unui studiu, doi pacienți au dezvoltat tireotoxicoză Graves cu TRAB crescuți la patru luni după inițierea tratamentului cu busserelin acetat. Administrarea de GnRH a fost întreruptă la momentul diagnosticului, dar au fost necesari mai mult de doi ani de tratament cu methimazol pentru ca boala să intre în remisiune. Alți pacienți au dezvoltat tiroidită „painless” cu titruri crescute de anticorpi microzomali antitiroidieni la patru luni după inițierea tratamentului cu leuprolid acetat. Toți pacienții care primesc analogi de GnRH ar trebui verificați pentru anticorpii antitiroidieni și istoric familial de boli autoimune tiroidiene (25).

CONCLUZIE

Bolile autoimune tiroidiene reprezintă un spectru complex de patologie, cu o frecvență crescândă de-a lungul ultimilor ani. Datele noi sugerează implicații etio-fiziopatogenice variate, dar există și multe întrebări fără răspunsuri. Medicii clinicieni ar trebui să aibă în vedere spectrul larg al acestor boli cu implicații asupra practicii curente reumatologice, gastroenterologice, ginecologice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43:56-68.
2. **Tomer Y., Davies T.F.** Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 23:694-717.
3. **Henry M.** Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. *Williams Textbook of Endocrinology*. 387-391.
4. **Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniak J.** Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9:106-121.
5. **Cooper D.S.** Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-265.
6. **Hollowell J.G., Stehling N.W., Flanders D., et al.** Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-499.
7. **Prummel M.F., Laurberg P.** Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:547-551.
8. **Surks M.I., Sievert R.** Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333:1688-1694.
9. **Tomer Y., Davies T.F.** Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14:107-120.
10. **Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., et al.** The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22:240-254.
11. **Cadwell K.L., Jones R., Hoolowell J.K.** Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid* 2005; 15:692-699.
12. **Miller K.K., Daniels G.H.** Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:501-508.
13. **Tara J. Cepon, J. Josh Snodgrass, William R. Leonard, Larissa A. Tarskaia, Tatiana M. Klimova, Valentina I. Fedorova, Marina E. Baltakhinova, Vadim G. Krivoshapkin.** Circumpolar adaptation, social change, and the development of autoimmune thyroid disorders among the Yakut (Sakha) of Siberia. *American Journal of Human Biology*. Article first published online: 5 Jul 2011.
14. **Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.** Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 50:2068-2079.
15. **Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R.** *Pediatr Diabetes*. 2011 Feb;12(1):31-3. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00666.x. Epub 2010 Aug 15.
16. **Verneuil L., Leconte C., Ballet J.J., Coffin C., Laroche D., Izard J.P., Reznik Y., Leroy D.** *Dermatology*. 2004; 208(2):98-103.
17. **Doniach D., Bottazo G.F., Russell R.C.G.** Goitrous autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 8:63-80.
18. **Vermiglio F., Castagna M.G., Volnova E., et al.** Post Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid* 1999; 9:781-786.
19. **La Franchi S.H., Haddow J.E., Hollowell J.G.** Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; 15:60-71.
20. **Negro R., Formoso G., Mangieri T., et al.** Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant woman with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-2591.
21. **Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. et al.** Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105:239-245.
22. **Illes A., Biro E., Miltenyi Z., et al.** Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2003; 109:11-17.
23. **Skla C., Whitton J., Mertens A. et al.** Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3227-3233.
24. **Etsuko Abe, Russell C. Mariani, Wanqin Yu, Xue-Bin Wu, Takao Ando, Yanan Li, Jameel Iqbal, Leslie Eldeiry Gopalan Rajendren, Harry C. Blair, Terry F. Davies and Mone Zaidi.** TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling Cell, Volume 115, Issue 2, 151-162, 17 October 2003.
25. **Amino N., Hidaka Y., Takano T., Tatsumi K.I., Izumi Y., Nakata Y.** *Thyroid*. 2003 Aug; 13(8):815-8.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro