

■ CZU 616.441-008.64-02:616.441-002-097

**TIROIDITA AUTOIMUNĂ – CAUZĂ FRECVENTĂ
A HIPOTIROIDIEI PRIMARE****Lorina VUDU,**Laboratorul de endocrinologie,
USMF Nicolae Testemitanu**Summary*****Autoimmune thyroiditis – a common cause of primary hypothyroidism***

Autoimmune thyroiditis is one of the most common causes of primary hypothyroidism. Autoimmune thyroiditis affects 5-7% of the adult population, according to some authors – up to 20-40%. The natural evolution of the disease is characterized by a gradual loss of thyroid function. Up to 5% of people with latent hypothyroidism become clinically manifest. In the development of Hashimoto thyroiditis participate genetic and environmental factors – infection, stress, sex steroids, pregnancy, iodine intake, exposure to radiation, etc. The clinical picture of hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis is polymorph. We determined that muscular system, teguments, neuropsychiatric and cardiovascular systems are the most often affected. It has been found that elevated levels of TSH determine the vegetative changes of the cardiovascular system and the more obvious cognitive psychoemotional disturbances.

Introducere

Una dintre cele mai frecvente cauze ale hipotiroidiei (H) primare în regiunile cu aport suficient de iod este *tiroidita autoimună* (TA), care este cea mai des întâlnită maladie autoimună a glandei tiroide. Aceasta se caracterizează clinic prin insuficiență tiroidiană instalată treptat, cu sau fără formare de gușă, din cauza distrugerii mediate autoimun a glandei tiroide, care implică apoptoza celulelor epiteliale tiroidiene. Cercetările demonstrează că aproape toți pacienții au concentrații serice mari de anticorpi împotriva unuia sau mai multor antigeni tiroidieni, infiltrare limfocitară difuză a tiroidei, care include predominant celule B și T specifice și distrugerea foliculară, care este semnul distinctiv caracteristic pentru tiroidită.

Conform lui Балаболкин М.И. [12], această afecțiune e depistată la 5-7% din populația adultă.

Литвинов В.И. [14] afirmă că frecvența TA constituie 20-40%. În ultimele decenii, morbiditatea prin TA este în creștere. În Ucraina, numărul bolnavilor care suferă de TA, luați în evidență, a crescut timp de 10 ani de 15-20 de ori. În Republica Moldova, numărul bolnavilor cu TA sporește în ultimele decenii, fapt confirmat de noi în investigațiile anterioare [8].

Evoluția obișnuită a tiroiditei Hashimoto este reprezentată de pierderea treptată a funcției tiroidiene. Hipotiroidia este observată la circa 10% din populație, iar prevalența acesteia crește odată cu vârsta. Printre pacienții cu TA, care au hipotiroidie subclinică, manifestată prin creșteri ușoare ale TSH și prezența anticorpilor tiroidieni, hipotiroidia clinic manifestă are o rată de circa 5% pe an [2]. Hipotiroidia manifestă, odată depistată, este permanentă în aproape toate cazurile, cu excepția unor copii și a femeilor în perioada postpartum, la care, de multe ori, este tranzitorie.

Cauza tiroiditei Hashimoto este considerată a fi o combinație între susceptibilitatea genetică și factorii de mediu. Diferiți factori pot induce expresia moleculelor HLA de clasa II pe celulele tiroidiene umane. Infecția, stresul, steroizii sexuali, sarcina, aportul de iod și expunerea la radiații sunt posibili factori precipitanți, cunoscuți pentru TA.

Infecțiile. Un rol important în patogeniza tiroiditelor le revine focarelor de infecții cronice, care pot iniția expresia moleculelor de clasa II a complexului major de histocompatibilitate în glanda tiroidă.

Stresul poate induce imunosupresia prin mecanisme nonantigenespecifice, probabil din cauza efectului cortizolului asupra celulelor sistemului imun, urmat de hiperactivitate imună, care duce la boli tiroidiene autoimune. În prezent nu există dovezi privind legătura stresului emoțional sau psihologic cu TA, probabil din cauza evoluției naturale lungi a bolii, care presupune lezarea unei mari părți a glandei înainte de compromiterea funcției tiroidiene. Orice stres major va fi apărut cu mulți ani mai devreme, fiind dificilă identificarea legăturii cu maladia.

Sexul. Mai multe femei decât bărbați fac TA, sugerând un rol al cromozomului X sau al steroizilor sexuali. Există o inactivare oblică a cromozomului X, care a fost găsită la 34% din gemenii de sex feminin cu boli tiroidiene autoimune și doar la 11% din grupurile de control [11], de aceea este posibil ca autoantigenii de pe cromozomul X inactivat să nu fie exprimate suficient pentru a permite toleranța.

Sarcina. În timpul sarcinii, există o creștere semnificativă a celulelor T CD4+, CD25+ de reglare, care duce la diminuarea funcției, atât a celulelor T, cât și a celulelor B [6], și se consideră că revenirea la această imunosupresie ar facilita dezvoltarea tiroiditei postpartum. Aproximativ 20% din pacientele cu tiroidită postpartum continuă să dezvolte boala Hashimoto clasică în anii următori.

Aportul de iod. Deficitul ușor de iod este asociat cu o prevalență mai mică a TA și a hipotiro-

idiei, în timp ce consumul excesiv este asociat cu o prevalență mai mare. În mod similar, medicamentele cu conținut ridicat de iod, cum ar fi amiodarona, de multe ori declanșează TA.

Expunerea la radiații ionizante din mediul înconjurător poate crește posibilitatea de a dezvolta markeri de boli tiroidiene autoimune, cu toate că dovezile în acest sens sunt contradictorii [7]. În regiunile cu fond radioactiv sporit cauzat de avarii nucleare, TA este depistată de două ori mai frecvent [13]. La 12-15 ani după accidentul de la Cernobil, a fost înregistrată creșterea anticorpilor la peroxidaza tiroidiană, cu o relație doză-răspuns într-o cohortă de persoane expuse radiațiilor [7]. În aceeași cohortă s-a constatat o creștere ne semnificativă a hipotiroidiei subclinice, corelate cu nivelul de expunere la radiații.

Din cele expuse mai sus putem concluziona că patogeniza TA are un caracter poligen, deci și tablourile clinic și paraclinic ale afecțiunii sunt diverse.

Material și metode

Diagnosticul TA a fost stabilit în baza unor investigații complexe: clinice, de laborator, examenul hormonal și imun, ultrasonografia glandei tiroide. Au fost investigați 120 de pacienți cu tiroidită autoimună tratați în secția de endocrinologie a SCR sau ambulatoriu. Lotul-martor a fost constituit din 30 de persoane sănătoase.

Rezultate și discuții

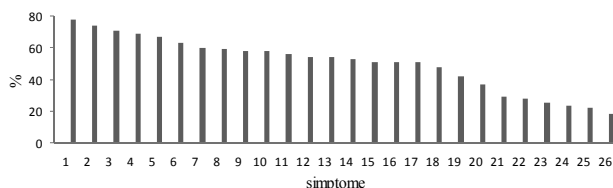
Hipotiroidia primară este o afecțiune polisistemică cu cauze multiple și afectarea unui număr mare de persoane la orice vârstă. Aceste particularități determină un tablou clinic polimorf, cu dereglări de diferită frecvență de apariție și intensitate.

Având în vedere experiența acumulată și datele din literatură, în hipotiroidie sunt prezente mai multe sindroame clinice: sindromul metabolic-hipotermic (creștere ponderală, diminuarea temperaturii corpului, dislipidemie etc.); sindromul dermatopatiei și dereglărilor ectodermice (edem periorbital, facial, lingual, carotenodermie, păr uscat, subțire și fragil etc.); sindromul dereglărilor organelor senzoriale (scăderea auzului, dereglări olfactive, diminuarea vederii nocturne); sindromul afectării sistemului nervos central și a celui periferic (dereglări psihoemoționale, cognitive; polineuropatii, diminuarea reflexelor tendinoase etc.); sindromul afectării sistemului cardiovascular (afectarea miocardului, bradicardie, hipotonie arterială, uneori hipertonie arterială, tahicardie etc.); sindromul afectării organelor digestive (hepatomegalie, dischinezia căilor biliare, constipație etc.); sindromul afectării sistemului osteomuscular; sindromul anemic (anemie hipocromă, normocromă, anemie B-12 deficitară, dereglarea proceselor de coagulare a sângelui etc.); sindromul hipogonadismului hiperprolactinemic (oligo-, amenoree, galactoree etc.); sindromul hipoxemic-obstructiv (stări de apnee

nocturnă etc.). Toate aceste sindroame au fost luate în considerare și luate ca bază în studiul clinic.

În studiul efectuat de noi, pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie prezentau multitudinea de acuze prezentate în figura ce urmează.

Patternul manifestărilor clinice la pacienții cu hipotiroidie primară autoimună, în conformitate cu simptomele mai informative (n=100)



Notă. Este indicat procentul pacienților cu diferite dereglări: 1 – oboseală; 2 – tegumente uscate; 3 – tegumente reci; 4 – intoleranță pentru temperaturi scăzute; 5 – diminuarea transpirației; 6 – scăderea memoriei; 7 – încetinire psihomotorie; 8 – dereglări vegetativ-cardiace, palpitații; 9 – edeme faciale; 10 – paliditatea tegumentelor; 11 – diminuarea dispoziției, apatie; 12 – edeme palpebrale; 13 – cefalee; 14 – păr uscat, rar, căderea părului; 15 – dureri musculare/dureri difuze în corp; 16 – somnolența diurnă, insomnie; 17 – vorbire încetinită; 18 – dereglări respiratorii, dispnee, sforăit; 19 – câștig ponderal; 20 – constipații, balonarea abdomenului; 21 – diminuarea auzului, instabilitatea echilibrului; 22 – hipercheratoza; 23 – nervozitate, anxietate; 24 – răgușeala; 25 – scăderea poftei de mâncare; 26 – dereglări menstruale.

Analiza comparativă a manifestărilor clinice, obținute în studiile proprii multianuale, cu cele descrise de Lermann [9] și Murray [9] (tabelul 1) demonstrează că în investigațiile noastre, din 26 simptome 17 se manifestă cu o frecvență mai mare de 50%; în cele ale lui Lermann – din 22 simptome studiate, valoare mai mare de 50% au manifestat 15, pe când în ale lui Murray – 16 din 22.

Tabelul 1

Analiza comparativă a frecvenței manifestărilor dereglărilor clinice în hipotiroidia primară conform investigațiilor proprii și datelor din literatură.

№	Check list (hipotiroidie) [1]	Frecvența de manifestare		
		Investigații proprii (n=100)	Lermann [9] (n=77)	Murray [9] (n=100)
1	Oboseală/slăbiciune musculară	78	99	98
2	Tegumente uscate	74	97	79
3	Tegumente reci	71	82	60
4	Intoleranță temperaturi scăzute	69	89	95
5	Diminuarea transpirației	67	83	80
6	Scăderea memoriei	63	57	41

7	Încetinire psihomotorie	60	-	-
8	Dereglări vegetativ-cardiace, palpitații	59	24	-
9	Edeme faciale	58	76	75
10	Paliditatea tegumentelor	58	59	76
11	Diminuarea dispoziției, apatie	56	-	73
12	Edeme palpebrale	54	90	86
13	Cefalee	54	-	-
14	Păr uscat, rar, căderea părului	53	55	57
15	Dureri musculare/dureri difuze în corp	51	-	81
16	Somnolență diurnă, insomnie	51	91	85
17	Vorbire încetinită	51	91	56
18	Dereglări respiratorii, dispnee, sforăit	48	45	40
19	Creștere ponderală	42	55	72
20	Constipații, balonarea abdomenului	37	57	50
21	Dereglarea auzului/echilibrului	29	25	16
22	Hipercheratoză	28	97	70
23	Nervozitate, anxietate	25	31	23
24	Răgușeală	23	32	33
25	Scăderea poftei de mâncare	22	30	40
26	Dereglări menstruale	18	9	-

Așadar, frecvența de manifestare a simptomelor studiate, în linii generale, corespunde cu datele din literatură, cu excepția dereglărilor vegetativ-cardiace și a palpitațiilor, care în investigațiile noastre sunt prezente destul de frecvent (59%), iar creșterea ponderală, constipațiile, balonarea abdomenului și hipercheratoza s-au depistat în valoare mai mică de 40%.

Această divergență se explică prin selectarea pacienților în studiul nostru – formarea grupurilor din bolnavi cu predominarea dereglărilor vegetative funcționale și excluderea patologiilor cu modificări organice ale sistemelor nervos și cardiovascular.

Analiza simptomelor hipotiroidiei, prezentate în tabelul 1, conform reflectării dereglărilor din partea organelor și sistemelor, mărturisește că cel mai frecvent sunt afectate:

- sistemul muscular (oboseală, slăbiciune musculară, dureri musculare, dureri difuze în corp);
- tegumentele (uscate, reci, paliditate);
- sistemul neuropsihic (scăderea memoriei, încetinirea psihomotorie, diminuarea dispoziției, apatie, cefalee, somnolență diurnă, vorbire încetinită, nervozitate, anxietate);
- sistemul cardiovascular (palpitații, cardialgii);
- dereglări metabolice tisulare (edem palpebral, faciale, intoleranță pentru temperaturi scăzute);
- sistemul respirator (dispnee, sforăit).

Spectrul hormonal și cel imun la pacienții incluși în studiu sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Indicii hormonal și imuni la pacienții cu hipotiroidie primară

Indicii	Sănătoși (n=30)	Hipotiroidie latentă (n=20)	Hipotiroidie manifestă (n=100)	P ₁₋₂	P ₁₋₃
	1	2	3		
TSH, μUI/ml	1,26±0,54	9,12±2,98	63,18±9,39	<0,001	<0,001
T4 free, pmol/L	15,8±1,32	14,2±1,6	7,33±1,20	>0,05	<0,001
AC- TPO, un	28,8±6,3	290,5±52,5	647,42±175,9	<0,001	<0,001

Analiza indicilor hormonal și celor vegetativi a arătat că nivelul TSH (63,18±9,39 μUI/ml), într-o oarecare măsură, explică apariția dereglărilor vegetative cardiovasculare la pacienții cu hipotiroidie, dacă vom lua în considerare corelația statistic veridică între nivelul TSH și indicii *time domain*, în special la pacienții cu TSH mai mare de 10 μUI/ml. Creșterea nivelului de TSH a determinat modificări vegetative mai evidente. Sahin [5] la fel a constatat creșterea riscului dereglărilor vegetative cardiace odată cu majorarea TSH mai mult de 10 μUI/ml și un risc nesemnificativ când nivelul TSH este între 4,5 și 9,9 μUI/ml [4].

Nivelul patologic evidențiat al sistemului glandă tiroidă – hipofiză (scăderea nivelului T4 free și creșterea concentrației de TSH) explică apariția dereglărilor psihoemoționale și cognitive. În literatura de specialitate, unii autori consideră că modificările neuropsihice apar după depășirea pragului de TSH de 10 μUI/ml, iar pentru T4 – de 12,8 pmol/l [3]; alții consideră că pragul de TSH trebuie să fie mai mare de 4,5 μUI/ml și de T4 – 12,0 pmol/l [10].

Concluzii

Tiroidita autoimună are răspândire tot mai largă, fiind cauza cea mai frecventă a hipotiroidiei primare. Tabloul clinic al hipotiroidiei pe fundal de tiroidită autoimună este polimorf, cu afectarea preponderentă a sistemului muscular, tegumentelor, sistemelor neuropsihic și cardiovascular. Modificările vegetative cardiovasculare și neuropsihice în hipotiroidie sunt mai pronunțate odată cu creșterea nivelului de TSH.

Bibliografie

1. Canaris G.J., Manowitz N. R., Mayor G. et al. *The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*. In: Arch. Intern. Med., 2000; nr. 160(4), p. 526-534.
2. Huber G., Staub J.J., Meier C. et al. *Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002; nr. 87, p. 3221.

3. Parsaik A.K., Singh B., Roberts R.O. et al. *Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study*. In: JAMA Neurol., 2014 Feb; nr. 71(2), p. 201-207.
4. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E. et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death*. In: Arch. Intern. Med., 2005; nr. 165(21), p. 2460-2466.
5. Sahin I., Turan N., Kosar F. *Evaluation of autonomic activity in patient with subclinical hypothyroidism*. In: J. Endocrinol. Invest., 2005; nr. 28, p. 209-213.
6. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. *Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset*. In: Immunology, 2004; nr. 112, p. 38-43.
7. Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A. et al. *Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000)*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; nr. 91, p. 4344-4351.
8. Vudu L. *Tiroidita autoimună primară depistată (aspecte clinice, hormonale, imune și opțiuni terapeutice)*. 1997.
9. Wiersinga W. M. *Adult Hypothyroidism. Thyroid Disease Manager*. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/>
10. Wijsman L.W., de Craen A.J., Trompet S. et al. *Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age*. In: PLoS One, 2013; nr. 8(3), p. e59199.
11. Yin X., Latif R., Tomer Y. et al. *Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease*. In: Ann. NY Acad. Sci., 2007; nr. 1110, p. 193-200.
12. Балаболкин М.И. *Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство)*. 2007, Москва: Медицина, 816 с.
13. Дедов И.И., Цыб А.Ф., Матвиенко Е.Г. *Оценка состояния щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами районов России (последствия Чернобыльской аварии)*. В: Пробл. эндокр., 1992, т. 38, № 4, с. 21.
14. Литвинов В.И. *Аутоиммунный тиреодит и аутоиммунные реакции при тиреодной патологии у детей*. В: Анатомо-функциональные основы хирургии детского возраста. Сб. науч. тр. Р-Н-Д, 1988, с. 10-12