

Mixedemul idiopatic – o formă finală de tiroidită Hashimoto? (2)

Evoluția ATPO corelativ cu evoluția funcției tiroidiene (tabelul 4)

Evoluția ondulatorie sau nemodificată a autoanticorpilor pare a fi prevalentă la pacienții cu tiroidită Hashimoto, în special la pacienții cu tiroidită Hashimoto care rămân normotiroizi (59% vs 45%), fără a atinge semnificația statistică ($z = -1.5$, $p = 0.12$). În schimb, pacienții normotiroizi care rămân normotiroizi prezintă o evoluție „în scădere” semnificativ mai prevalentă față de pacienții eutiroizi (53% vs 27%, $p = 0.007$). Să fie oare scăderea ATPO mai favorabilă în exprimarea eutiroidismului? Dacă este așa, de chestionat lipsa hiper-ATPO-emiei în mixedemul idiopatic. A nu se uita că mixede-

mul idiopatic se definește major prin hipotiroidism la momentul diagnosticului. O semnificație clară nu poate fi extrasă din acest model evolutiv, din moment ce un fenomen asemănător se observă la pacienții hipotiroizi care rămân hipotiroizi: evoluție ondulat/nemodificată ~ 48% vs evoluție în scădere ~ 34%.

Evoluția ATPO la pacienții cu tiroidită Hashimoto care la debut au fost hipotiroizi păstrează în mare același pattern ca la pacienții eutiroizi: evoluție ondulat/nemodificată la momentul diagnosticului: 50% ondulat și nemodificat vs 56%–48% în scădere.

În plus, la cinci pacienți care au fost tiroidectomizate, fără a fi hipotiroide (tiroidectomie de cauză nodulară), nivelul ATPO scade după tiroidectomie. Aceste două tipuri de date sugerează că lipsa antigenului (tiroidă) poate conduce la scăderea autoanticorpilor (ATPO).

Evoluție	Pacienți cu eutiroidism la debut						Pacienți cu hipotiroidism la debut					
	Rămân eutiroizi		Devin hipotiroizi		Devin hipertiroizi		Rămân hipotiroizi		Devin hipertiroizi		Devin eutiroizi	
	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent
Ondulatorie/oscilantă	95	41,13	22	56,4	1	25,00	111	37,57	1	50,00	1	100
În scădere	76	32,90	4	10,2			100	33,67				
În creștere	50	21,65	11	28,2	3	75,00	58	19,53	1	50,00		
Nemodificată	10	4,35	2	5,12			27	9,09				
Normalizare							1	0,34				
Total	251		39		4		297		2		1	

Evoluție	Pacienți cu hipotiroidism la debut						Recădere					
	Devin eutiroizi după terapie		Eutiroizi încă sub tratament medical		Devin spontan hipotiroizi		Recădere		Devin hipotiroizi permanent		Devin eutiroizi	
	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent
Ondulatorie/oscilantă	22	44,90	12	40,00	4	100,00	3	75,00	5	30,00		
În scădere	18	36,37	13	43,33					4	40,00		
În creștere	6	12,24	3	10,00			1	25,00	2	20,00		
Nemodificată	5	6,12	2	6,67					1	10		
Normalizare												
Total	49		30		4		4		10			

Tabelul 5. Evoluția ATPO la pacienții observați peste zece ani

Evoluție	Funcția la debut și la momentul final al analizei						Hipertiroidism					
	Eutiroidism		Hipotiroidism		Hipertiroidism		La debut		La finalul analizei		La debut	
	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent
Ondulatoriu	52	75,36	20	76,92	19	73,08	26	74,29	51	77,50	6	66,67
În scădere	11	15,94	4	15,38	4	15,38	7	20,00	7	17,50	0	0,00
În creștere	1	1,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,33
Nemodificat	1	1,45	1	3,85	1	3,85	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Normalizare	4	5,80	1	3,85	2	7,69	2	5,71	2	5,00	1	12,50
Total	69	100	26	100	26	100	35	100	40	100	8	100

mul idiopatic se definește major prin hipotiroidism la momentul diagnosticului. O semnificație clară nu poate fi extrasă din acest model evolutiv, din moment ce un fenomen asemănător se observă la pacienții hipotiroizi care rămân hipotiroizi: evoluție ondulat/nemodificată ~ 48% vs evoluție în scădere ~ 34%.

Evoluția ATPO la pacienții cu tiroidită Hashimoto care la debut au fost hipotiroizi păstrează în mare același pattern ca la pacienții eutiroizi: evoluție ondulat/nemodificată la momentul diagnosticului: 50% ondulat și nemodificat vs 56%–48% în scădere.

În plus, la cinci pacienți care au fost tiroidectomizate, fără a fi hipotiroide (tiroidectomie de cauză nodulară), nivelul ATPO scade după tiroidectomie. Aceste două tipuri de date sugerează că lipsa antigenului (tiroidă) poate conduce la scăderea autoanticorpilor (ATPO).

Evoluția ATPO la pacienți cu peste zece ani de observație și la cei peste 60 de ani

Am considerat de un interes special analiza evoluției nivelurilor de ATPO la pacienți cu mai mult de zece ani de observație și la cei mai în vârstă, plecând de la prezumția, susținută în articolul din 2017, că ATPO scade odată cu vârsta, mai ales sub limita considerată normală, precum se poate sugera și din cazurile de mixedem idiopatic.

În intervalul de timp de observație de peste zece ani s-au înregistrat 69 de pacienți (tabelul 5). Vârsta medie la momentul diagnosticului a fost de 50 de ani, cu SD de 15 și mediana de 50 de ani, valori similare lotului general. Media anilor de observație a fost 12,52, cu SD de 2,82, cu maximum de 23 de ani. La data ultimei raportări (și a analizei curente), vârsta mediană a pacienților era de 62 de ani.

Simptomatologia hipertensiunii pulmonare în stadiile incipiente este rarori remarcată de pacient. Pe măsură ce boala progresează, simptomele se agravează, incluzând: dispnee inițial la efort, ulterior de repaus, oboseală, sincope, angină pectorală, edem la nivelul gleznelor sau al piciorilor și chiar ascită, cianoză, tahicardie.

Hipertensiunea pulmonară afectează arterele din plămâni și cavitatea dreaptă ale inimii. Intr-o formă de hipertensiune pulmonară, arterele mici din plămâni, numite artere pulmonare și capilare, se îngustează, se blochează sau sunt distruse. Acest lucru determină creșterea presiunii în arterele plămânilor.

În funcție de cauză, hipertensiunea pulmonară este clasificată în cinci grupuri (1) hipertensiune arterială pulmonară idiopatică;

Corelativ cu evoluția funcției tiroidiene, numai 13 pacienți își schimbă funcția: a) cinci pacienți cu eutiroidism și evoluție ondulat/evoluție spre hipotiroidism; b) un pacient cu evoluție ondulat/evoluție spre hipertiroidism și eutiroidism; c) o pacientă cu evoluție ondulat/evoluție spre hipertiroidism și hipotiroidism; d) cinci pacienți cu hipertiroidism evoluțiază spre eutiroidism; la patru dintre aceștia, ATPO evoluează ondulat, la unul se observă normalizarea nivelului; e) un pacient cu hipertiroidism evoluțiază spre hipotiroidism; ATPO evoluează ondulat. Enumerarea acestor cazuri arată că nu există un altfel de pattern evolutiv pentru ATPO decât cel ondulat.

În plus, am analizat evoluția ATPO la pacienții cu tiroidită Hashimoto care la momentul diagnosticului aveau peste 60 de ani, vârsta mediană a pacienților cu mixedem idiopatic. În acest grup de pacienți am înregistrat 124 de pacienți. Patternurile evolutive nu diferă semnificativ față de evoluția patternurilor întregului grup de pacienți cu tiroidită Hashimoto (cel prezentat în tabelul 2), chiar și pentru tipul de „normalizare”, unde ponderea la peste 60 de ani crește de la 8,5% la 12,1%.

Am analizat modul în care evoluează ATPO la toate cazurile de tiroidită Hashimoto, cu hiper-ATPO-emie la momentul diagnosticului sau în orice alt moment observațional, incluzând aici și pacienții care nu au efectuat minim trei analize (tabelul 6).

La paciențele la care a existat hiper-ATPO-emie și la care nu mai există tiroidă, se constată normalizarea ATPO numai în 35% din cazuri, în timp ce evoluția ondulatorie și cel nemodificat apar la 40%. Patternul în scădere și cel de normalizare (care înseamnă, în fond, tot scăderea nivelului ATPO) însumează 50% din pacienți, în timp ce patternul ondulat și cel nemodificat apar la 40%. Nu există diferențe semnificative între tipurile de evoluție la acest număr de investigații.

Un rol important ar putea să îl joace timpul de observație. Un timp mai lung de

observație ar putea conduce la observarea normalizării sau a scăderii semnificative a nivelului ATPO (presupunem în mixedemul idiopatic). Astfel, timpul de observație de după TXT a fost: a) în cazul pacienților cu hiper-ATPO-emie anterioară: media – 5,68 ani; mediana – trei ani; b) în cazul pacienților cu diagnosticul anatomo-patologic de tiroidită cu TXT (nr. = 5), media a fost de 7,4 ani, iar mediana de patru ani. În cazul acestei diferențe de observație de doi ani, este posibil să se întâmplă fenomenele susținute mai sus. Prezența ATPO clar și după TXT sau 131-I ridică problema sediului producției acestor anticorpi. Există două concepții legate de locul producției ATPO (figura): D) concepția intratiroidiană. ATPO sunt produși în tiroidă de celulele limfocitare care se cantonează intratiroidian în tiroidita Hashimoto. Concepția este susținută

entitatea în sine (40% vs 45%, $z = -1,2$, $p = 0,22$).

În schimb, pentru modul de evoluție „în scădere” plus „normalizare”, diferența cu modul de evoluție din tiroidita clasică este extrem de mare (45% vs 21,5%, $z = 2,8$, $p = 0,02$). Acest mod de evoluție este extrem de interesant și poate aduce noi idei legate de importanta ATG. Corelat cu funcția tiroidiană la momentul diagnosticului, scătem în evidență că modul evolutiv „ondulatoriu” este mai ales observabil la normotiroizi, fără semnificație matematică. Modul de evoluție „normalizare” și „în scădere” nu sunt mai prevalente la eutiroizi și hipotiroizi (11 vs 10 pacienți).

Nici evoluția funcției în sine nu pare a fi legată de vreun mod evolutiv al ATPO, din moment ce numai un pacient cu eutiroidism a devenit hipotiroidian, iar la acesta modul evolutiv al ATG a fost normalizarea ATG, nicidecum creșterea ATG ca element patogenic. Din nou, problema legată de asemănarea cu mixedemul idiopatic.

Discuții

Ne-am pus problema dacă funcția tiroidiană evoluează ondulat, așa cum evoluează prevalent ATPO și ATG la pacienții noștri și dacă TSH este corelativ cu nivelul ATPO. Cu toate acestea, fenomenul nu apare decît în două cazuri, în care pacienții evoluează la limita de cut off a TSH (4 ui/ml).

Studiile la copii și adolescenți sugerează că anticorpii evoluează corelativ cu funcția (TSH): la eutiroizi, ATPO ar scădea. Pacienții noștri, adulți și vârstnici, arată fenomene inverse: media ATPO la toți pacienții cu tiroidită clasică și hipotiroizi (595 ui/ml) este mai mică decât cea a pacienților hipotiroizi (840 ui/ml).

La pacienții noștri, vârsta de diagnosticare a hipertiroidismului este mai scăzută față de cea a hipertiroidismului și a bolii cu eutiroidism. Acest fenomen arată că simptomele clinice a hipertiroidismului este mai importantă și mai pregnantă față de cea a hipotiroidismului. Și alții au arătat, ca și noi, că pacienții cu eutiroidism și tiroidită Hashimoto evoluează mai ales cu eutiroidism. La fel ca noi, toți pacienții cu hipotiroidism rămân cu hipotiroidism. Dar se pot observa și rezultate contrare, mai ales în ceea ce privește evoluția ATPO vs ATG. La pacienții noștri, contrar observațiilor lui Chou, ATPO apar mai agresiv pentru tiroidă față de ATG, care sunt mai puțin agresive. Se consideră că ATG sunt mai agresive dacă apar la pacienții cu hipertiroidism. La pacienții noștri, ATG se comportă diferit în tiroidita Hashimoto față de T-ATG.

În tiroidita Hashimoto, ATG se comportă precum ATPO, fiind crescuți în hipotiroidism; în schimb, în T-ATG, ATG sunt cres-

Tabelul 6. Comparare între paciențele cunoscute cu tiroidită Hashimoto la care tiroida dispare prin tiroidectomie totală sau lob radioactiv

	Ondulatoriu	În scădere	În creștere	Nemodificat	Normalizare	Total
Atrofia tiroidiană	3		1		2	6
TXT	1	2 (la 7 și 10,5 ani)	1	1	4	9
131-I	2	1		1 (după 5,2 ani)	1	5
Total	6	3	2	2	7	20

Tabelul 7. Evoluția ATG în tiroidita de tip T-ATG corelat cu funcția tiroidiană

Evoluție	Funcția tiroidiană la debut					
	Eutiroidism		Hipotiroidism		Hipertiroidism	
	Număr	Procent	Număr	Procent	Număr	Procent
Ondulatoriu	8	13,33	4	20,00		100,00
În scădere	12	20,00	7	50,00	4	28,57
În creștere	9	15,00	4	50,00	3	37,50
Nemodificat	16	26,67	7	53,85	5	38,46
Normalizare	15	25,00	4	40,00	6	60,00
Total	60	100	26	100	19	100

tă de normalizarea și/sau scăderea ATPO post TXT; e) concepția extratiroidiană se bazează pe faptul că, chiar și în lipsa tiroidiei la anumiți pacienți, ATPO sunt tot deasupra limitei normalității.

Evoluția ATG în T-ATG

În tiroidita cu hiper-ATG-emie sau T-ATG exclusiv, am reevaluat nivelurile anticorpilor ATG la 60 de pacienți. Modul de evoluție al ATG este sintetizat în tabelul 7.

Modul evolutiv al ATG din tiroidita T-ATG este complet diferit de cel din tiroidita clasică. Dispariția ATG (scădere sub nivel de cut-off) este de 20 de ori mai frecventă față de evoluția acestora în hipertiroidism în TH (20% vs 0,5%). Prevalența „ondulatorie” plus „nemodificată” și cea „scădere” plus „normalizare” nu este însă o mare diferență în

cuți în hipertiroidism. Aceasta sugerează că ATPO sunt anticorpi care distrug tiroida, nu ATG.

De fapt, ATPO și ATG evoluează, atât în tiroidita Hashimoto, cât și în T-ATG, precum evoluează majoritatea anticorpilor în alte numeroase boli autoimune: ondulat sau oscilant. De exemplu: lupus eritematos sistemic, sindromul antipatermat, reacțiile post- și antitransplant, posibile boli psihice dependente de autoimunitate cauzate de virusul Borna. Este posibil ca acest fenomen ondulat să se desfășoare din cauza relațiilor idiotip-antidotip dintre autoanticorpi și auto-anticorpi.

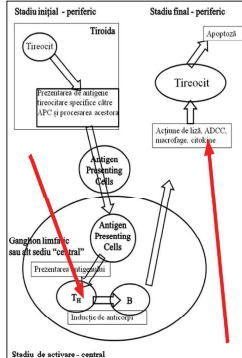
Problema nivelurilor mici ale ATPO și ATG în mixedemul idiopatic

Imaginile ecografice ale pacienților cu mixedem idiopatic sunt similare celor cu TH și T-ATG. Unele pot sugera că același fenomen patologic lezional se petrece atât în tiroidita Hashimoto, cât și în mixedemul idiopatic. În plus, vârsta de înregistrare a pacienților cu mixedem idiopatic este mai mare, precum se presupune că ar exista la pacienții cu tiroidita Hashimoto cu hipotiroidism.

Este oare posibil ca pacienții cu mixedem idiopatic să fie, la origine, pacienți cu TH și/sau T-ATG, la care anticorpii să fi scăzut sub limita de cut off?

Fenomenele observate în tiroidita Hashimoto, prezentate mai sus, arată că această supoziție nu poate fi susținută: a) analiza evoluției ATPO la pacienții la care ATPO scade sub nivelul cut off nu arată evoluții preponderent spre hipotiroidism, așa cum se întâmplă în mixedemul idiopatic; c) vârsta înregistrată la momentul diagnosticului la pacienții cu tiroidită și hipotiroidism nu este diferită de cea a pacienților cu tiroidită și eutiroidism

(testul Student $p = 0,17$, NS); d) la pacienții cu tiroidită Hashimoto, la primele investigații cu 60 de ani sau peste, vârsta mediană a pacienților cu mixedem idiopatic, ATPO evoluează în același mod ondulat, fără ca



evoluția spre normalizare să fie semnificativă statistic.

Evident, prin acceptarea ideii că tiroidita Hashimoto înseamnă hiper-autoanticorpi de tip ATPO, atunci când aceștia sunt normali, nu poate fi tiroidita Hashimoto. Noi am denumit situația „mixedem idiopatic”. Alți cercetători sugerează numele de „tiroidită limfocitară”. Unii consideră că tiroidita Hashimoto și „tiroidita limfocitară” sunt boli diferite în care nivelul autoanticorpilor este scăzut, dar nivelul tiroglobulinei este crescut, tiroglobulina fiind expresia districției foli-culului tiroidian. Noi am observat acest aspect la pacienții noștri, fie ei cu tiroidită Hashimoto sau cu tiroidită denumită T-ATG.

Un proces diferit de cel propus de noi pentru „mixedemul idiopatic”, adică scăderea cu vârsta a ATPO și ATG, a fost observată de alții: creșterea prevalenței (dar nu și a nivelului) hiper-ATPO-emiei și a hiper-ATG-emiei cu vârsta, la peste 45 de ani și după peste cinci ani de observație.

La pacienții noștri urmărim după cinci ani, atât în tiroidita Hashimoto, cât și în T-ATG, în care ATPO și/sau ATG scad/cresc în evoluție, nicio corelație cu vârsta nu a putut fi efectuată (vezi tabelul 5). O altă problemă de discutat ar fi fenomenul denumit „sero-negative”. Aici, diagnosticul a fost anatomo-patologic, dar nivelurile de anticorpi postoperator au fost sub 54 ui/ml. Situația amintește de faptul că este posibil ca eliminarea antigenului (tiroidă) să fi condus la scăderea anticorpilor. Dar, la paciențele noastre, situația apare în numai șase din 25 de cazuri, căci tiroidectomia totală nu a fost constată decât în aceste șase cazuri. Restul erau tiroidectomii subtotale. (Ecografia arăta urme de tiroidă, chiar și acolo unde intervenția operatorie a fost consemnată ca TXT.)

Problema normalității ATPO

În medicină, se consideră, pentru valorile continue sau concrete (în antiteză cu valorile discrete care reprezintă entități finite de observație) care nu au limite inferioare și/sau superioare, că normalitatea este „media plus/minus două deviații standard”. ATPO reprezintă acest tip de valori. Kiturile clinice stabilesc nivelurile de normalitate, de cut off, de obicei la 54–55 ui/ml. Aceasta înseamnă că 54 ui/ml ar reprezenta valorile unui lot în care media normalului ar fi de 20 ui/ml, iar deviația standard ar fi de 7 ui/ml.

Fără legătură directă cu scopul acestei cercetări, dar în conexiune cu observațiile noastre, am arătat că normalitatea ATPO poate fi diferită de nivelul de 34 ui/ml. În acest sens, am arătat că, la pacienții noștri normali, adică la acei pacienți la care ecografia tiroidiană a fost normală, normotiroizi sau hipertiroizi, la fel ca autoanticorpii, limita superioară (cut off) ATPO ar trebui să fie de 23 ui/ml sau chiar mai mică, circa 22 ui/ml.

Aceste date pot schimba modul în care se pune diagnosticul de tiroidită Hashimoto: o parte din pacienții considerați a avea mixedem idiopatic devin pacienți cu tiroidită. O altă parte din pacienții din lotul de control, mai ales cei care au pattern ecografic neomogen pseudonodular și hipocogen, pot suferi de mixedemul idiopatic sau de tiroidită. Dacă vom accepta noul mod de raportare a normalității ATPO, conform criteriilor din loturile noastre, poate în viitor vom avea alte date de comunicat, diferite de cele de astăzi.

Concluzii

1. În tiroidita Hashimoto, ATPO evoluează mai ales „ondulant”; 2. modul evolutiv „în scădere” sau de „normalizare” a ATPO din tiroidita Hashimoto diferă de normalitatea ATPO și ATG observată în mixedemul idiopatic; 3. supoziția că mixedemul idiopatic poate fi stadiul final al evoluției unui pacient anterior cu tiroidita Hashimoto nu este susținută de datele noastre. De aceea, considerăm că pacienții cu mixedem idiopatic a o altă formă de tiroidită, cu un alt tip de anticorpi care așteaptă să fie descoperiți.

Dr. Dan PEREȚIANU

Bibliografie:
1. Hristache Dorina, Mihaila Raluca, Cosmina Ileana, Petrescu Ghendrobaș, Dana Cristina Stănu, Dan Pereteșanu, Maria Căpățan. What should be the cut-off level for antithyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis? The 20th European Congress Endocrinology, Barcelona, Endocrine Abstracts, 2018, 56, EP118.
2. Dan Pereteșanu, Cătălina Petruș, Mariana Căpățan, Mariana Căpățan, et al. Evoluția funcției tiroidiene și a autoanticorpilor antitiroiziene în tiroidita Hashimoto și tiroidita toxică. Viața Medicală (Buc), 2017, 29, 1457-1471.
3. Mihaila Raluca, Cosmina Ileana, Petrescu Ghendrobaș, Bogdan Dorina, Dana Cristina Stănu, Dan Pereteșanu, Maria Căpățan. How evolve antithyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis? A case study on 450 patients. January 2018. The 20th European Congress Endocrinology, Barcelona, 19-25-25-2018. Endocrine Abstracts, 2018, 56, EP120.

Dr. Petru Emil MUNTEANU