

constatat pacienți cu gradul 2 și predominare a gradului 3 de HL ($p < 0,05$), iar în grupul 6 de pacienți cu SM și DZ mai frecvent s-a întâlnit gradul 3 de HL față de gradul 2 ($p < 0,01$).

Concluzii

Leptina și hiperleptinemia sunt factori cruciali în interacțiunile complexe ale alterațiilor metabolice din SM.

Hiperleptinemia, manifestare a leptinorezistenței periferice, a fost determinată la 83,3% dintre pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, s-a intensificat pe măsura creșterii gradului de obezitate. Relația dintre hiperleptinemie cu indicele masei corporale și hiperinsulinemie reflectă rolul-cheie a lor în patogeniza insulinoresistenței din sindromul metabolic.

Bibliografie

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, vol. 31, nr 7, p. 1281-1357.
- Alexander C.M, Landsman P.B., Grundy S.M. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. În: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, nr. 10, p. 256-250.
- Balkau B. și al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. În: *Circulation*, 2007, nr. 116, p. 1942-1951.
- Bell D. Hypertension and Diabetes-A Toxic Combination. În: *Endocrine Practice*. 2008, vol. 14, nr 8, p. 1031-1039.
- Correia M.L., Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. În: *Diabetes Obes Metab*, 2006, nr. 8, p. 603-610.
- Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. În: *Hypertension*, 2003, nr. 41, p. 1071-1079.
- Esteghamati A. și al. Associations of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity. În: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2009, vol. 7, nr. 5, p. 447-452.
- Galletti F. și al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. În: *J Hypertens*, 2007, nr. 25, p. 1671-1677.
- Hisatome I. Sweet preference, obesity and genetic polymorphism of leptin and the leptin receptor. În: *Hypertension Research*, 2008, nr. 31, p. 1055-1056.
- Kahn R. Metabolic syndrome. Is it a syndrome? Does it matter. În: *Circulation*, 2007, nr. 115, p. 1806-1811.
- Kalra S.P. Disruption in the leptin-NPI link underlies the pandemic of diabetes and metabolic syndrome: new therapeutic approaches. În: *Nutrition*, 2008, nr. 24, p. 820-826.
- Marsh A.J. și al. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. În: *Hypertension*, 2003, nr. 42, p. 488-493.
- Maury E., Bricard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. În: *Mol Cell Endocrinol*, 2010, vol. 314, nr. 1, p. 1-16.
- Misuta E. și al. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. În: *Hypertension Research*, 2008, nr. 31, p. 1069-1077.
- Mittal S. *The Metabolic Syndrome in Clinical Practice*. Springer-Verbal London Limited, 2008, 259 p.
- Nishimura S., Manabe I., Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. În: *Discovery medicine*, 2009, vol. 8, nr. 41, p. 55-60.
- Popovici M. și al. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. În: *Curierul medical*. Chișinău, 2005, nr 4, p. 5-10.
- Reddy A., Gajula S., A. Brietzke S. Insulin Secretory and Insulin Resistance Defects in Type 2 Diabetes Mellitus. În: *Endocrinology*, 2007, vol. 6, nr. 3, p. 1-11.
- Unger R.H. Hyperleptinemia – protecting the heart from lipid overload. În: *Hypertension*, 2005, nr. 45 p. 1031-1034.
- Ursu G.F. și al. Adiponectina și insulina în sindromul metabolic. *Revista Română de Cardiologie*, 2009, vol. XXIV, nr. 2, p. 111-122.
- Van E. și al. Insulin, hs-CRP, leptin, and adiponectin. An analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference. În: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2008, vol. 6, nr. 1, p. 64-73.
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. În: *Nat Rev Endocrinol*, 2009, vol. 5, nr. 12, p. 673-681.

Georgeta Mihalache, dr.med., asist. univ.,

Disciplina Cardiologie, Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel.: 069151182; 205536;

e-mail: mihalachegeorgete@yahoo.com

PATOLOGIA TIROIDIANA AUTOIMUNA LA PACIENTII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC. REVISTA LITERATURII

Sadovici Victoria¹, Cebanu Mariana¹, Șalaru Virginia², Mazur-Nicorici Lucia³, Mazur Minodora¹

¹ - Clinica medicală nr. 7, Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

² - Asistent universitar, catedra Medicina de familie IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³ - Clinica medicală nr. 3 Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu

Rezumat

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor. Manifestările lupusului presupun implicarea mai multor organe și sisteme, inclusiv a sistemului endocrin. Articolul descrie asocierea lupusului eritematos sistemic cu patologia tiroidiană autoimună, fiind raportate date despre incidența și prevalența acesteia, mecanisme fiziopatologice, manifestări clinice și factori predictivi. În concluzie, autorii remarcă ca din cauza asocierii frecvente a acestor maladii și a tabloului clinic nespecific la pacienții cu LES precoce, este necesară vigilența medicului în depistarea timpurie atât a lupusului, cât și a unei eventuale maladii tiroidiene pentru a acorda un tratament adecvat.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, patologie tiroidiană autoimună, autoanticorpi

Summary

Autoimmune thyroid disease in patients with systemic lupus erythematosus. Review article

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a polysyndromic autoimmune disease of unknown etiology, that develops due to imperfect immunoregulatory processes, genetically determined, associated with overproduction of autoantibodies. Lupus manifestations include the involvement of several systems, including the endocrine system. The article describes the association of systemic lupus erythematosus and autoimmune thyroid disease, it's incidence and prevalence, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations and predictive factors. In conclusion, the authors note that there is a frequent association of these diseases and due to nonspecific clinical picture in patients with SLE, physicians should be alert for early detection of possible lupus and thyroid disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid disease, autoantibodies

Actualitatea temei

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [15, p.16-21]. Manifestările lupusului presupun implicarea mai multor organe și sisteme așa ca sistemul osteo-articular, respirator, gastrointestinal, hematologic, cardiovascular, afectarea rinichilor, seroaselor, cutanată, dar și diverse manifestări endocrine [5]. Cele mai frecvente implicări au fost introduse în criteriile de clasificare a LES ACR, 1997 și SLICC, 2009 [10]. Analiza detaliată a surselor literare a presupus idea de a studia frecvența implicării altor organe și sisteme ce nu sunt incluse în criteriile SLICC, pentru a clarifica impactul lor asupra evoluției LES. Patologia sistemului endocrin în cadrul LES este determinată atât de sindroamele overlap prin secreția de autoanticorpi, cât și de efectele secundare ale medicației utilizate în lupusul eritematos sistemic [4].

Odata cu sinteza glucocorticosteroizilor în anii '50 ai secolului XX și utilizarea lor în tratamentul maladiilor reumatice, inclusiv în LES, speranța la viață a acestor pacienți a crescut semnificativ. Concomitent, s-au remarcat efecte adverse a acestor medicamente, cum sunt osteoporoza, diabetul zaharat cortico-indus și necroza avasculară, sindromul Cushing cu manifestările sale [11]. Lupusul eritematos sistemic, fiind patologie asociată cu sinteza autoanticorpilor nonorganospecifici, se asociază cu maladii endocrine caracterizate prin secreția de autopanticorpi organospecifici, printre care un interes deosebit a trezit studierea patologiei tiroidiene autoimune [14].

Patologia tiroidiană autoimună în LES

Patologia tiroidiană autoimună (PTA) este considerată o afecțiune organospecifică, fiind reprezentată de boala Graves' și tiroidita Hashimoto sau tiroidita cronică autoimună (TCA) [14]. Cea mai frecventă formă a patologiei tiroidiene autoimune este reprezentată de TCA, fiind considerată drept prototip al patologiei autoimune organospecifice, caracterizată morfopatologic prin infiltrat limfocitar difuz al glandei tiroide și serologic prin prezența anticorpilor anti tireoglobulin (Ac anti TG) și anti tiroid peroxidază (anti TPO). Manifestările clinice se prezintă prin abnormalități de la hipotiroidie la mixedem. În pofida faptului că Ac anti TG și anti TPO sunt specifici pentru patologia tiroidiană autoimună, prezența lor a fost raportată la pacienți fără maladii ale glandei tiroide și în populația sănătoasă [9,12]. Concomitent, a fost raportată o prevalență înaltă a autoanticorpilor de tip ANA în celulele HEp-2 la pacienții cu TCA, semnificația clinică a cărora rămâne neclară. Valorile ANA pozitive au fost atestate în 9 - 35% cazuri, atingând valori de 75% și 69% la pacienții cu anti TPO și anti TG pozitiv, respectiv. Astfel, se presupune o

asociere între răspunsul autoimun mono și policlonal la pacienții cu patologie tiroidiană autoimună [2]. În cadrul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, au fost descrise diverse asocieri ale lor cu disfuncțiile glandei tiroide, rezultatele prezentate fiind diverse în dependență de autor, țară și loc de studiu (Tabelul 1) [14].

Tabelul 1

Asocierea maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv cu patologia tiroidiană autoimună

Maladia de sistem	Mecanismul fiziopatologic	Implicarea genetică	Maladia tiroidiană majoră	Tabloul clinic predominant
LES	Răspuns autoimun policlonal, medicația, sindromul de T3 diminuat	HLA B8 și DR3, gena 5q14.3 q 15	TH	Hipotiroidism clinic și subclinic
Sindromul Sjogren	Răspuns autoimun policlonal	HLA B8 și DR3	TH	Hipotiroidism clinic și subclinic
Sclerodermia	Răspuns autoimun policlonal, fibroză tiroidiană	HLA DR15	TH	Hipotiroidism

Din datele prezentate în tabel, în cadrul maladiilor sistemice predomină tiroidita Hashimoto caracterizată fiziopatologic prin răspuns autoimun policlonal și genetic prin implicarea sistemului de histocompatibilitate B8, DR 3 și DR 15. Asocierea lupusul eritematos sistemic și PTA a fost descrisă pentru prima dată în 1961 concomitent de către White et al. și Hijmans et al. [6,16]. Studiile recente notează ca tiroiditele autoimune sunt mai frecvente la pacienții cu LES vs populație, însă datele despre expresia clinică a acestora sunt controversate [8]. Datele despre prevalența patologiei glandei tiroide în cadrul lupusului au fost raportate în mai multe studii, efectuate pe diverse loturi de pacienți, rezultatele acestora sunt prezentate în tabelul 2 [14].

Tabelul 2

Rezultatele studiilor privind prevalența patologiei glandei tiroide în LES

Autorii		Numărul de pacienți	Hipotiroidie decelată, %	Hipertiroidie decelată, %
Anii '80	Byron MA et al. (1987)	64	4,7	10,9
	Weetman AP et al. (1987)	41	24	0
	Miller FW et al. (1987)	332	6,6	0,9
	Kohno Y et al. (1989)	175	5	0
	Rodrigue S et al. (1989)	93	-	6,5
Anii '90	Rodrigue S et al. (1989)	93	-	6,5
	Eberhad BA et al. (1991)	35	11,4	0

	Tsai RT et al. (1993)	45	4,4	2,2
	Boey ML et al. (1993)	129	3,9	0,8
Anii 2000 - 2009	Pyne D, Isenberg D (2002)	300	5,7	1,7
	Viggiano DP et al. (2008)	106	13	-
	Appenzeller S et al. (2009)	524	5,3	0,8

Studiile analizate au presupus rezultatele cercetărilor din ultimele 3 decenii. În cercetările anilor '80 au fost incluși 705 pacienți în total, patologia tiroidiană fiind depistată prin hipertiroidie până la 10,9% și hipotiroidie până la 24% cazuri, respectiv. Loturile '90 au fost cu un număr mai mic de pacienți, remarcând că hipertiroidie a fost identificată până în 2,2% și hipotiroidie până în 11,4% cazuri, respectiv. Un interes deosebit au prezentat studiile efectuate după anul 2000, care s-au dovedit a fi mai importante. Cele mai mari studii care au cercetat afecțiunile tiroidiene la pacienții cu LES au fost conduse de Pyne D (2002) et al. și Appenzeller S et al. (2009). Studiul efectuat la începutul mileniului a evaluat 300 pacienți cu lupus confirmat. Rezultatele obținute au presupus maladiile tiroidiene clinic confirmate la 22 pacienți (7%), inclusiv 17 (5,7%) cu hipotiroidie și 5 (1,7%) cu hipertiroidie. De remarcat că autorii au determinat că la 8 pacienți (2,6% cazuri) hipotiroidie a precedat diagnosticul de LES. În același timp, rezultatul studiului a prezentat profilul de autoanticorpi la pacienții examinați, identificând faptul că 42 (14%) pacienți au avut nivel înalt de autoanticorpi organospecifici: auto-Ac anti-microsomiali (3,7%), auto Ac anti-tireoglobulină (1,0%) sau ambii auto-anticorpi detectați în 8,3% cazuri [13]. Am comparat studiul Pyne 2002 și Appenzeller, rezultatele acestor studii sunt similare. Autorii cercetării Appenzeller 2009 au examinat un lot impunător de 524 pacienți cu lupus, identificând tiroidită autoimună simptomatică la 32 pacienți (6,1%), inclusiv hipotiroidie și hipertiroidie în 5,3% și 0,8%, respectiv. Adicional, studiul a raportat că 60 (11,5%) dintre pacienți au fost diagnosticați cu tiroidită autoimună subclinică și alți 89 (17%) au prezentat numai titru majorat de autoanticorpi dirijați contra componentelor tiroidiene. Prezența autoanticorpilor a precedat manifestările clinice ale maladiei tiroidiene în 70% cazuri [2]. Totodată, ambii autori

notează că cele mai frecvente patologii au fost hipotiroidie clinic manifestă și hipotiroidie subclinică, întâlnite de aproximativ 5 ori mai frecvent decât în populația generală [2,13]. Asocierea lupusului cu boala Graves' a fost mai rar raportată, de la absența ei până la 8,9% cazuri în diverse studii, însă prevalența acestora nu diferă de datele din populația generală [8].

Conform cercetărilor recente, funcția glandei tiroide la pacienții cu LES interferează cu anumiți indici, așa precum vârsta pacienților, tratamentul cu remedii imunosupresive și activitatea maladiei [14]. În alte cercetări (Kumar 2012) au fost analizate comorbiditățile acute și cronice, care s-au dovedit a fi cu reducer semnificativă a titrului T3 liber și total, situație numită *sindromul T3 scăzut*, descris la pacienții tratați cu remedii antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), glucocorticosteroizi, amiodaronă sau propranolol [7]. Este cunoscut faptul că preparatele AINS reduc concentrația serică a hormonilor tiroidieni prin interferarea lor cu proteinele de transport, contrar acestora, glucocorticosteroizii acționează prin inhibiția hormonului tireostimulant (TSH) [1]. Prevalența sindromului de T3 scăzut variază, în funcție de autor, de la absența acestuia până la 47,8% cazuri [7]. De remarcat, că cercetările mai noi s-au focusat asupra relației dintre activitatea LES și a patologiei tiroidiene, însă rezultatele acestora rămân controversate. Concomitent, pacienții cu lupus activ sever prezintă modificări semnificative ale axei hipotalamus-hipofiză-tiroidă, chiar în absența patologiei tiroidiene [1].

Concluzie

Nu este cert faptul dacă la populația adultă lupusul eritematos sistemic reprezintă factor de risc independent în dezvoltarea patologiei tiroidiene autoimune sau este o asociere aleatorie a două patologii ce au un grup de risc țintă – femeia tânără. Cu toate acestea, unele semne și simptome sunt comune atât lupusului, cât și patologiei tiroidiene. Din cauza asocierii frecvente a acestor maladii și a tabloului clinic nespecific la pacienții cu LES precoce, este necesară vigilența medicului în depistarea timpurie atât a lupusului, cât și a unei eventuale maladiei tiroidiene pentru a acorda un tratament adecvat.

Bibliografie

- ANTONELLI A., FALLAHI P., MOSCA M. *Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus*. Metabolism 2010; 59(6):896-900
- APPENZELLER S., PALLONE AT., NATALIN RA. et al. *Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus*. J Clin Rheumatol 2009; 15(3):117-9
- ATZENI F., DORIA A., GHIRARDELLO A. et al. *Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value*. Autoimmunity 2008; 41(1):111-5
- BYRON M., MAWAT A. *Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis 1987; 26: 359-61
- DUBOIS E., TUFFANELLI D. *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 250 cases*. JAMA 1964; 190:104-11
- HIJMANS W., DONIACH D., ROITT IM. et al. *Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease*. Br Med J 1961; 2(5257):909-14
- KUMAR K., KOLE AK., KARMAKAR PS. et al. *The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus*. Rheumatol Int 2012; 32(1):73-8
- MARKENSON JA. *Rheumatic manifestations of endocrine diseases*. Curr Opin Rheumatol 2010; 22(1):64-71
- MAVRAGANI CP., DANIELIDES S., ZINTZARAS E. et al. *Antithyroid antibodies in antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical associations*. Lupus 2009; 18(12):196-9
- PETRI M., ORBAI A-M., ALARCON S et al. *Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheum. Aug 2012; 64(8): 2677-2686.
- PETRI M. *Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Update*. Am Fam Physician. 1998 Jun 1;57(11):2753-2760.
- PUNZI L., BETTERLE C. *Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations*. Joint Bone Spine 2004; 71(4):275-83
- PYNE D., ISENBERG DA. *Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis 2002; 61:70-72
- VICENTE ROBAZZI T., FERNANDES ADAN L. *Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases*. Rev Bras Rheumatol 2012; 52(3):417-30
- WALLACE D., HAHN BH. *Dubois' Lupus Erythematosus 7th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007, 1414p.
- WHITE R., BASS B., WILLIAMS E. *Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus*. Lancet 1961; 1(7173):368-73

Sadovici Victoria, secundar clinic

Clinica medicală nr. 7, Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, bd. Stefan cel Mare și Sfânt 165, Tel.: 060344394, E-mail: victoriasadovici@gmail.com