

EVOLUȚIA MALADIEI TIROIDIENE GRAVES-BASEDOW ȘI IMPORTANȚA ANTICORPILOR ANTI-TIROIDIENI

Natalia Baltag

Catedra Boli interne nr1 FR USMF „N. Testemițeanu”, SCM „Sfinta Treime”

Abstract

Graves-Basedow Disease Evolution and the Importance of Anti-Thyroid Antibodies

In Graves' disease the dosage of TSH antireceptor antibodies can be a helpful element in treatment management. When TSH antireceptor antibodies' level is increased, it is not recommended to stop the treatment with anti-thyroidians of synthesis, because of the high risk of relapse. Persistence of a high level of anti-TPO antibodies may possibly subsequently result into hypothyroidism.

Rezumat

În cadrul bolii Graves-Basedow, dozarea a anticorpilor anti-receptori TSH poate constitui un element ajutător pentru dirijarea tratamentului: când titrul e ridicat, nu e cazul de a sista tratamentul fiind sporit riscul recidivelor. Persistența titrului înalt de anticorpi anti-TPO face posibilă instalarea unei ulterioare hipotiroidii.

Actualitatea temei

Maladia Graves-Basedow este o afecțiune destul de frecventă: 0,5-2% în populația generală; este cea mai frecventă cauză a hipertiroidizmului (75%). Etiologia exactă a bolii rămâne necunoscută, dar este o boală autoimună specifică de organ. Enormă literatură medicală consacrată acestei maladii nu înseamnă numaidecât progrese în evaluarea și tratamentul acestei stări. Strategiile diagnostice s-au apropiat sensibil, însă pînă în prezent nu există un tratament ideal al maladiei.

Medicamentele antitiroidiene sunt indicate pentru atingerea și menținerea eutiroidizmului, deși introduse cu mai mult de 40 de ani în urmă modalitățile de tratament cu antitiroidiene a rămas în mare empiric. Dozele utilizate pentru începerea tratamentului tind să varieze între 10 și 120 mg de metimazol pe zi, în majoritatea cazurilor se alege între 30 și 40 mg. În general rata remisiunii după antitiroidiene este considerată nesatisfăcătoare, fiind de 54-62% după 5 ani conform datelor din literatură. Antitiroidienele nu produc supresie nici a procesului autoimun în curs de desfășurare, nici a stimulării tiroidei de către anticorpii antireceptor pentru TSH. Aceste droguri afectează numai sinteza hormonilor tiroidieni.

Terapia de prima linie pentru pacienții cu boala Graves-Basedow ar trebui să fie cu antitiroidiene pentru aproximativ 1,5-2 ani, întrucît procesul autoimun va ceda spontan. Terapia trebuie schimbată fie spre o intervenție chirurgicală, fie spre iod radioactiv, dacă procesul autoimun nu a cedat sau dacă apar recidive la cîteva luni după întreruperea tratamentului cu antitiroidiene. Tratamentul nu trebuie să fie stabilit pe o perioadă fixă, ci modelat după criteriile de remisiune sprijinite pe dozarea anticorpilor antitiroidieni.

Obiective

Studiul de față și-a propus evaluarea evoluției și riscului recidivei bolii Graves-Basedow sub tratamentul conservativ.

Material și metodă

Lotul studiat cuprinde un număr de 99 pacienți cu boală Graves-Basedow (84 femei și 15 bărbați) între 18-56 ani în decurs de 3 ani. Diagnosticul a fost bazat pe anamneză, examenul clinic și investigațiile paraclinice: dozările hormonale T3, T4, TSH-ului FT4, ecografia tiroidiană, scintigrafia, determinarea anticorpilor antireceptor TSH, antitiroglobulină (antiTG) și antitiroperoxidază (antiTPO), hemoleucograma completă, glicemia, testul toleranței orale la glucoză, colesterolul seric, efectuarea electrocardiograamei. Toți au fost tratați cu ATS (antitiroidienele de sinteză) în mediu 2 ani.

Rezultatele studiului

Dintre manifestările clinice de tirotoxicoză au dominat tabloul clinic cele cardiovasculare prezente la 98% de pacienți (palpitații, dispnee); urmate de scăderea ponderală - 92%, transpirații și tremurături - 91%, dereglări neuromusculare - 86% (fatigabilitate, agitație, astenie musculară), psihiatrice - 85% (iritabilitate, nervozitate, labilitate emoțională), oftalmopatie - 21%.

La toți pacienții cu Boala Graves-Basedow la debut a fost ridicat titrul T3, T4, FT4 și scăzut sub limitele normalului TSH. Glicemia a fost crescută la 21%; colesterolul scăzut, sau la limita inferioară - la 56%. 92,17% au prezentat modificări la ECG. Ecografia tiroidiană a evidențiat în toate afecțiunile aspectul hipoecogen, tiroidă avînd dimensiunile mărite la 92,71%. Formațiuni nodulare s-au întîlnit la 27,7% din pacienți. Niveluri crescute ale anticorpilor antireceptor TSH s-au depistat în procent de 87,3% de pacienți. În combinație cu anticorpii TPO și TG la 86,5%. În 5% de cazuri titrurile ridicate a anticorpilor anti-receptor TSH au apărut în timpul tratamentului.

ATS a fost prima opțiune terapeutică la toți pacienții în asociere cu beta-blocante. Doza inițială a fost 30mg mercazolîn la 84%, 40 mg la 16%. Tratamentul cu ATS a fost continuat în mediu 2 ani. În 48% din cazuri s-a apelat la terapia combinată cu L-thyroxină. Efecte adverse s-au observat la 2 % dintre pacienții tratați cu ATS.

Indiferent de titrul evident mărit, ori mai puțin pronunțat a anticorpilor antitiroidieni, tratamentul cu ATS a dus la o micșorare a nivelului acestor anticorpi. Administrarea tratamentului evidențiază normalizarea acestora după 2 ani de tratament numai la 12,3% din pacienți. Creșterea nivelului anticorpilor după sistarea tratamentului ne-a dat un recidiv în 50% cazuri. E de menționat că între pacienții la care în dinamică anticorpii antireceptor TSH au devenit în limitele normale, numai 2 pacienți au avut recidiv. 7 cazuri au evaluat spre hipotireoidie (titrul anticorpilor anti TPO a fost persistent ridicat). Persistența unui nivel ridicat sau în creștere a anticorpilor anti-receptor TSH la 6 pacienți în timpul tratamentului cu ATS s-a acompaniat cu recidiv la 100%.

Discuții

Necătfînd la aparență, că boala Graves-Basedow este de obicei banală și puțin severă, diagnosticîndu-se prin o hipertireoidie, boala este considerată o veritabilă boală de sistem, în legătură cu manifestările sale orbitale și cutanate. Ea poate să se asocieze cu alte boli auto-imune.

Este o boală care aproape nu se vindică în totalmente și care neglijată, poate să se complice grav. Boala Graves-Basedow, sau gușa difuză toxică este cea mai frecventă cauză a hipertiroidizmului. Etiologia exactă a bolii rămîne necunoscută, dar este o boală autoimună specifică de organ, cu o puternică predispoziție familială, care apare mult mai frecvent la femei. Se presupune că boala are o origine multifactorială și că mecanismul inițiator ar fi un proces infecțios, stres, sau ingestia de iod ș.a. la indivizii susceptibili din punct de vedere genetic. Procesul patogenic este determinat de prezența anticorpilor îndreptați împotriva receptorului membranar de TSH de la suprafața celulei foliculare tiroidiene. De obicei, aceștia aparțin subclasei Ig G1. Prin legarea de receptorul TSH se activează sistemul adenilat-ciclază, stimulînd astfel funcția tiroidiană. Creșterea nivelului acestor anticorpi este cauza majoră a recidivilor în boala Graves-Basedow. Există studii contraversate privind administrarea L-Thyroxinei împreună cu ATS, unele sugerînd scăderea semnificativă a nivelului anticorpilor comparativ cu folosirea doar a ATS, iar alte cercetări efectuate evidențînd că această combinație nu are efect asupra titrului anticorpilor. Se știe că toate modalitățile actuale ale bolii scad producția hormonilor tiroidieni dar nu tratează direct cauza - normalizarea sistemului imun alterat.

În cazul studiului nostru am încercat să evaluăm dinamica nivelurilor anticorpilor antitiroidieni după 2 ani de tratament ca un element ajutător pentru dirijarea tratamentului: cînd titrul e ridicat nu e cazul de a sista tratamentul, fiind sporit riscul recidivelor. Riscul recidivei se micșorează dacă nu există anticorpi antireceptor TSH. Persistența unui titru ridicat de anticorpi anti-TPO ne dă posibilă o hipotireoidie ulterior. Administrarea tratamentului cu L-thyroxinei

împreună cu ATS după atingerea statusului eutiroidian a evidențiat modificări neînsemnate ale titrului anticorpilor antitiroidieni.

Concluzii

Anticorpii antitiroidieni reprezintă în prezent o metodă utilă pentru diagnosticul bolilor autoimune tiroidiene.

În cadrul bolii Graves-Besedow dozajul cantitativ al anticorpilor poate fi un element de ajutor pentru a conduce tratamentul, permite evoluția evoluției și riscului recidivei bolii.

Când titrul e ridicat nu e cazul de a sista tratamentul fiind sporit riscul recidivelor.

Persistența titrului înalt de anticorpi anti-TPO face posibilă instalarea unei ulterioare hipotiroidii.

Bibliografie

1. Braverman LE Diseases of the thyroid, Totowa, New Jersey, Humana Press, 2000, pg 140-173, 194-221
2. Brix TH, Hansen PS, Kzvik KO, Heedus L. Aggregation of thuroid autoantibodies in first degree relatives of patients with autoimmune thyroid disease is mainly due to genes: a twin study. Clin Endocrinol, 2004, vol. 60 (3), pg. 329-334
3. Chzenbalk GD, Latrofa F, McLachlan SM, Rapport B. Thyroid stimulation does not require antibodies with identical epitopes but does involve recognition of critical conformation at the N-terminus of the thyrotropin receptor alpha-subunit. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89, pg. 1788-1793
4. Chzenbalk GD, pichurin P, Chen CR, Latrofa F, Johnstone AP, Rapport B. Thyroid-stimulation autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor. J Clin Invest, 2002, 110, pg 209-217
5. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglohner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Scum-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G, Usadel KH. Second generation essay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves disease. J Clin Endocrinol Metab, 1999,84,pg.90-97
6. Dazan CM, Human monoclonal thyroid-stimulating autoantibodz: how useful is a holy grail? Lancet, 2003, 362, pg. 92-93
7. DeGroot LJ. Diagnosis and treatment of Graves disease, cap. 11, in The Thyroid and its Diseases, 2003, pg.620-700
8. Fuhrer D, Lewis MD, Alkhafaji F, Starkey K, Paschke R, Wynford-Thomas D, Eggo M, Ludgate M. Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptor mutants depenmds on the cellular context. Endocrinology, 2003, 144, pg. 4018-4030
9. Kim WB, Chung HK, Park DJ, Tahara K, Kohn LD, Cho BY. The prevalence and clinical significance of blocking thyrotropin receptor antibodies in untreated hyperthyroid Graves disease. Thyroid, 2000, 10, pg. 579-586.
10. Ludgate ME, Mazziotti G. Thyroid autoimmune disease. In: Neuroimmunoendocrinology 2003, Marcel Dekker, New York, pg. 534-537
11. Masart C, Maugendre D. Importance of the detection Methode for Thyroglobulin Antibodies for the Validity of Thyroglobulin Measurements in Sera from Patients with graves Disease. Clin Chem, 2002, 48(1), pg 102-107
12. Orgiazzi J. Anti-Tsh receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol Metab Clin of North America 2000, 29,pg 339-355
13. Orgiazzi J. Traitement de la maladie de Basedow. Medecine Therapeutique endocrinologie, 1999, pg 89-97
14. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. J Clin invest, 2001, 108, pg. 1253-1259
15. Szkudlinski MW, Fremont C, Ronin C, Weintraub RD. Thzroid-Stimulating Hormone and Thzroid-Stimulating Hormone Receptor Structure-Function Relationships. Phzsiol Rev, 2002, 82(2), pg. 115-120

16. Weetman AP. Determinants of autoimmune thyroid disease. Nature immuol, 2001, 2, pg 769-770

ADENOAMELE HIPOFIZARE HORMONAL-ACTIVE (SECRETANTE)

Ana Vîrtosu, Zinaida Alexa, Dumitru Harea

Catedra Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The hormonal-active pituitary adenoma

The pituitary adenoma are endocrinal benign tumors with the origin in the epithelial cells of adenohypophysis which evoluate, having functional manifestations, polimorphic endocrines (hypo- or hypersecretions symptoms) and tumoral syndrome of compression of adjacent tissues. We will present cases of two patients with secreted hypophyseal adenoma (somatotrophic tumor in the first case and ACTH-producing pituitary tumour in the second case). The purpose of these presentations consists in the evaluation of clinical consequences and other issues related to diagnosis and treatment of the secreting adenoma of the pituitary gland.

Rezumat

Adenoamele hipofizare sunt tumori endocrine benigne cu origine în celulele epiteliale ale adenohipofizei care evoluează cu manifestări funcționale, endocrine polimorfe (simptome de hipo- sau hipersecreție adenohipofizară) și sindrom tumoral de compresie a țesuturilor adiacente. Se prezintă cazurile clinice a 2 paciente cu adenoame hipofizare secretante (somatotropinom în primul caz și corticotropinom în cel de-al doilea). Scopul prezentării constă în evaluarea și diagnosticarea precoce a consecințelor clinice și a problemelor de diagnostic și tratament a adenoamelor hipofizare hormonal active.

Întroducere

Adenoamele hipofizare reprezintă tumori de origine epitelială și constituie aproximativ 15% din tumorile intracraniene. [6] De regulă sunt benigne. Incidența tumorilor hipofizare în SUA este de 0,2 – 2,8 cazuri la 100000 persoane. Distribuția pe sexe este egală, totuși corticotropinoamele fiind mai frecvente la femei. Afectează toate vârstele, totuși o incidență mai mare s-a remarcat la 30 – 60 ani. [5,7,9] Tumorile hipofizare au caracter sporadic, dar pot fi și genetic determinate, cum ar fi cazul sindromului MEN 1 – sindrom cu transmitere autosomal dominantă caracterizat prin asocierea tumorii adenohipofizei, tumorii sau hiperplaziei glandelor paratiroide și a insulelor pancreatice. [10]

Adenoamele hipofizare după criteriul funcțional se divizează în tumori secretante (hormonal active): somatotropinoame (20 – 25%) care clinic vor determina acromegalia sau gigantismul, prolactinoame (40%) cauzând galactoree și hipogonadism, corticotropinoame (7 – 10%) ce prin hipersecreție de ACTH determină exces de cortizol (boala Cushing) și tireotropinoame (3%) care sunt o cauză rară de hipertiroidie și tumori nesecretante (hormonal inactive). [3,7]

După dimensiuni adenoamele hipofizare au fost clasificate de Kovacs și Horvath în microadenoame (diametru maxim de 10 mm) și macroadenoame (cu diametru mai mare de 10 mm). Microadenoamele pot determina exces hormonal, dar nu determină hipopituitarism, invazia structurilor vecine sau mărirea șei turcești. Adenoamele intrahipofizare se găsesc în interiorul hipofizei; adenoamele intraselare se limitează la șaua turcească; adenoamele difuze pot umple șaua turcească și pot determina eroziuni regionale ale pereților acesteia; adenoamele invazive erodează pereții șei cu invadarea osului sfenoid, sinusurilor cavernoase, chiasmei optice. [5]

Manifestările clinice sunt polimorfe și depind de tipul hormonului secretat în exces de țesutul tumoral, de localizarea și dimensiunile tumorii. Prolactinoamele determină amenoree, galactoree, infertilitate și osteoporoză la femei și hipogonadism la bărbați. Tumorile secretante