

## TABLOUL CLINIC, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPOTIROIDIEI PRIMARE (REVISTA LITERATURII)

Bezer Galina<sup>1</sup>,

1 - catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu,

### Summary

Clinical presentation, diagnostic and treatment of primary hypothyroidism

Thyroid disorders are an actual problem of contemporary medicine. Hypothyroidism represents the insufficiency of thyroid to secrete thyroid hormones in necessary quantities for human body. This article aims to present the influence of hypothyroidism on different organs, clinical picture, diagnosis and treatment of this pathology.

### Rezumat

Afecțiunile glandei tiroide constituie o problemă actuală a medicinei contemporane. Hipotiroidismul prezintă insuficiența glandei tiroide de a secreta hormoni tiroidieni în cantități necesare organismului uman. Acest articol are ca scop prezentarea influenței hipotiroidismului asupra diferitor organe, tabloului clinic, diagnosticului și tratamentului acestei patologii. Prezentăm date de sinteză din literatura de specialitate.

### Introducere

Hipotiroidia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene, cu predominanță la sexul feminin. Comun tuturor formelor de hipotiroidie este sindromul complex, determinat de lipsa sau deficitul acțiunii hormonilor tiroidieni asupra diverselor metabolisme, aparate și sisteme. Conform datelor literaturii mondiale de la 3 până la 5% din populație suferă de hipotiroidie [4;8]. Frecvența hipotiroidiei neonatale reprezintă 1:2.700- 1:5.000 pe când raportul pe sexe (F : B) – 1 : 1 în hipotiroidia centrală; 7:1 în cea primară [10]. În grupul de femei mai în vârstă prevalența tuturor formelor de hipotiroidie poate ajunge până la 12% [15].

În Republica Moldova în ultimele decenii a fost semnalată o creștere evidentă a tuturor bolilor endocrine, inclusiv a hipotiroidiei. Procentul cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie constituie 1,5-4,2% [1]. Tiroidita autoimună se poate asocia cu alte boli autoimune realizând atingeri primare multiple ale glandelor endocrine: ooforită, sindromul Schmidt, orbită, pancreatită. Afectarea tiroidei se răsfrânge în modul cel mai negativ asupra stării organismului și a calității vieții pacientului, se dezvoltă dereglări ale tuturor proceselor metabolice, în special crește riscul de evenimente cardiovasculare. Datele din literatura de specialitate relevă faptul că la pacienții cu hipotiroidie se pot dezvolta diverse dereglări ale sistemului cardiovascular, întii de toate, modificările generate de creșterea colesterolului, a lipidelor cu densitate joasă și a trigliceridelor [8;14]. Consecințele majore ale implicării aparatului cardiovascular în desfășurarea evolutivă a insuficienței tiroidiene sunt: ateroscleroza coronariană, cardiopatia ischemică, tulburări de ritm și conducere, hipertensiunea arterială [3].

Conform unor studii epidemiologice, prevalența de hipotiroidie subclinică ajunge la 10-12%. Hipotiroidia subclinică, în cele mai multe cazuri nu are manifestări, ceea ce ar permite să fie suspectată. De foarte multe ori, hipotiroidia decurge sub "masca" a numeroaselor patologii somatice, ginecologice și a altor boli endocrine. În conformitate cu multe studii prospective, hipotiroidia subclinică are consecințe destul de grave [15].

Un studiu, efectuat pe un grup de paciente din Rotterdam

(cu hipotiroidie subclinică), a relevat faptul, că riscul de ateroscleroză a fost de 1.7 ori mai mare, iar cel de infarct miocardic acut de 2.3 ori mai mare comparativ cu populația generală [8].

Se pune întrebarea cu privire la utilizarea pe scară largă a studiilor hormonale la persoanele, care nu prezintă nici o plângere. Asociația Americană Tiroidiană (a. 2000) recomandă studiul de screening a valorilor TSH pentru toți adulții de peste 35 de ani, cu un interval de 5 ani [13]. Autorii justifică necesitatea de screening a valorilor TSH, care îndeplinește criteriile generale de screening populațional: hipotiroidia manifestă, inclusiv și hipotiroidismul subclinic au efecte negative asupra sanatații. Hipotiroidismul subclinic are tendința pentru a trece în hipotiroidism manifest, în special la pacienții cu anticorpi tiroidieni. În plus, hipotiroidismul subclinic poate fi asociat cu hipercolesterolemia reversibilă pe fundal de terapie de substituție, în special în cazurile în care nivelul de TSH este mai mare de 10 mUI/l. La buna majoritate a pacienților, hipotiroidismul subclinic este însoțit de o serie de simptome reversibile, inclusiv tulburările cognitive. Determinarea TSH este un test precis, disponibil pe scară largă, de încredere și relativ ieftin, folosit pentru a diagnostica orice disfuncție tiroidiană.

Studiul efectuat de M. D. Danese și colab. [7], au apreciat eficiența economică a screening-ului hipotiroidismului la adulți, luând în considerare costul procedurii și beneficiile economice pentru indicația precoce a levotiroxinei. Ca urmare, s-a arătat, că raportul cost-eficacitate al acestui screening nu este semnificativ diferit de cel în raport cu standardul adoptat în diagnosticul hipotiroidismului primar. Astfel, potrivit pieții sistemelor de testate a nivelului TSH din Anglia cu 59 milioane populație, anual se produc aproximativ 9-10 milioane de teste pentru aprecierea nivelului acestui hormon [5]. Trebuie de remarcat faptul, că până în prezent în situația în care screening-ul pentru hipotiroidism la adulți nu a fost implementat, determinarea TSH este testul hormonal cel mai des întrebuițat. Sunt publicate recent rezultatele studiului NHANES – III [11], care a inclus 17,353 de locuitori din Statele Unite, cu vârsta mai mare de 12 ani. Au fost excluși din studiu toți pacienții cu boli

tiroidiene (gușă, hipotiroidism, etc.), la care au fost indicate medicamente, care afectează funcția tiroidiană, androgeni și estrogeni, precum și femeile însărcinate. În această populație de referință, formată din 13344 de oameni, nivelul mediu al TSH a fost de 1,5 mUI/l (95% 1,46-1,54 mUI/l). Astfel, norma (SUA regiune de asigurare normală cu iod) nivelului mediu al TSH este 95% de probabilitate situat între 1,46 și 1,54 mUI/l.

**Tabloul clinic:** Hipotiroidismul poate afecta toate sistemele de organe, iar aceste manifestări sunt în mare măsură independente de tulburarea de bază, dar reprezintă un anumit grad al deficienței de hormoni tiroidieni.

**Tabelul 1.**

**Consecințele deficitului de hormoni tiroidieni asupra diverselor aparate și sisteme [14].**

Sistemul de organe	Manifestările clinice
Tegumente și fanere	Infiltrație mucoidă a tegumentelor, a mucoaselor, păr uscat, unghii striate.
Aparat cardiovascular	Debit cardiac redus, bradicardie, blocuri atrio-ventriculare sau de ramură, manifestări coronariene(angor), insuficiență cardiacă.
Aparat digestiv	Macroglosie, peristaltism intestinal redus, constipație, hipotonie a vezicii biliare, calculoză biliară.
Sistem nervos	Încetinirea funcțiilor intelectuale, „găuri de memorie”, sindroame depresive, parestezii ale extremităților, infiltrare mucoidă a fibrelor musculare.
Sistem muscular	Atrofie musculară asu infiltrare mucoidă a mușchilor(cu aspect pseudoatletic), crampe musculare dureroase.
Sistem osteoarticular	Poliartralgii(„reumatism hipotiroidian”), creșterea densității osoase, balonizarea șei turcești.
Sistemul endocrin	Deficit suprarenalian, modificări hipofizare, afectare gonadică. Stimularea TRH duce frecvent la apariția unei hiperprolactinemii. La femeie apar anomalii ale ciclului menstrual cu amenoree, menoragii cu deficit luteal, sterilitate, galactoree.

**Forma tipică a hipotiroidismului:** înmănușează toate sau majoritatea manifestărilor descrise anterior. În forma sa cea mai severă, realizează tabloul definit impropriu prin termenul de „mixedem” sau, mai corect, „hipotiroidie gravă cu visceralizări”. Tiroida este de obicei nepalpabilă. Uneori, în carențele iodate severe, tulburări ale hormonosintezei, unele forme iatrogene, tiroidita autoimună de tip Hashimoto, se notează gușă.

**Forme fruste a hipotiroidismului, debutante:**

- Anomalii biologice fără semne clinice : forma infraclinică cu TSH crescut și FT3, FT4 normale sau ușor scăzute;
- astenie cronică matinală;
- scăderea memoriei („găuri de memorie”), scăderea randamentului intelectual;
- pareestezii în extremități, crampe musculare;
- digestie lentă, flatulență, constipație;
- lipsa de îndeminare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor;
- căderea părului;
- edeme palpebrale matinale, tegumente uscate;
- hipoacuzie, scăderea timbrului vocii;
- creșterea în greutate neexplicată.

**Forme paucisimptomatice și atipice a hipotiroidismului:**

- **forme cardiace:** tulburări de ritm (bradicardie sinusală, blocuri atrio-ventriculare paroxistice sau permanente, blocuri de ramură incomplete sau complete, alte tulburări

de ritm ce apar mai frecvent la debutul terapiei substitutive), manifestări cardiace : angor de efort, insuficiență cardiacă globală cu cord mare, debit cardiac foarte mic, epanșament pericardic;

- **forme neuropsihice:** cu „încetinire intelectuală” , „găuri de memorie” , stări depresive, uneori cu bufeuri de excitație. În forma foarte gravă se ajunge la coma mixedematoasă;
- **forme hematologice:** anemie normo sau hipocromă, sideropenică, normo sau macrocitară, pseudo-biermeriană;
- **forme digestive:** cu constipație, megacolon, sindrom edematoascitic, hepatomegalie, depilare, tulburări de comportament, paloare;

**forme zise „endocrine”:** cu afectare suprarenaliană (deficit), hipofizară (mărire de volum a hipofizei, balonizare selară, hiperprolactinemie), gonadică (amenoree,

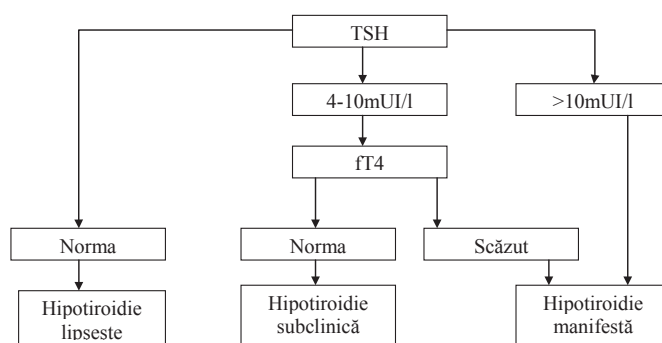
- galactoree, spaniomenoree, sterilitate, oligospermie, impotență), pancreatică(diabet zaharat sau manifestări hipoglicemice).

**Diagnosticul:** Diagnosticul trebuie evocat clinic pe baza anamnezei și a examenului atent al bolnavului. Algoritmul diagnostic începe cu dozarea TSH și a hormonilor tiroidieni(T3, T4, FT3, FT4). În hipotiroidia primară, TSH este crescut, cu T3, T4 scăzute. TSH răspunde la tesul TRH.

Testele care apreciază răsunetul metabolic și tisular sunt de tip hipotiroidian în toate formele : metamolismul scăzut, reflexograma alungită, colesterolul și alte fracții lipidice crescute, creatinfosfokinaza crescută, hidroxiprolina scăzută, timpi sistolici alungiți, anemie de tip macrocitar.

Radioiodocaptarea și scintigrama sunt uneori necesare mai ales pentru stabilirea etiologiei. Adesea captarea este absentă sau foarte scăzută, nepermițând efectuarea scintigrafiei. Uneori captarea este crescută (carența iodată, tulburări ale hormonosintezei).

Determinarea titrului anticorpilor antitiroidieni (anticorpi TPO, anticorpi TG) este necesară când se suspectează originea autoimună.



**Figura 1. Algoritm de diagnostic**

**Tratamentul:**

Până la mijlocul secolului al XX-lea tratamentul hipotiroidismului se efectua cu extracte tiroidiene animaliere. Aceste medicamente, care au fost imposibil să fie eliberate cu exactitate conținutul de hormoni tiroidieni, nu au putut asigura în mod adecvat eutiroidia stabilă, și scopul lor a fost însoțit de o serie de probleme semnificative. Apariția tratamentului cu hormoni tiroidieni sintetici a schimbat fundamental tratamentul patologiei tiroidiene. Terapia cu levotiroxină în hipotiroidism este considerat «standardul de aur» [16], existând mai multe motive pentru această afirmație:

- diagnosticul ușor a hipotiroidismului (în cele mai multe cazuri, doar determinarea a nivelului de TSH);
- singura funcție vitală a glandei tiroide este producerea de hormoni tiroidieni;
- ritmul circadian al secreției de hormoni tiroidieni este aproape absent și, prin urmare, consumul zilnic de levotiroxină, în aceeași doză simulează ușor producția endogenă;
- necesitatea corpului uman pentru hormonul tiroidieni (situații rare în care se dorește modificarea dozei selectate levotiroxină sunt exprimate prin dinamica de greutate corporală, sarcină și atribuirea în paralel a unor medicamente);
- biodisponibilitate ridicată de levotiroxină prin administrare perorală;
- timp de înjumătățire de levotiroxină în plasmă (aproximativ 7 zile);
- disponibilitatea testului exact (nivelul TSH), care reflectă pe deplin calitatea de compensare a hipotiroidismului pentru o perioadă lungă de timp (aproximativ 2-3 luni);
- prețul relativ mic a levotiroxinei;
- pacienților, care administrează dozele potrivite de levotiroxină, se recomandă explorarea nivelului TSH în fiecare an.
- calitatea vieții la pacienții cu hipotiroidism, care administrează permanent levotiroxina nu se deosebește de cel al pacienților fără hipotiroidism.

Ultima poziție este confirmată de practica clinică pe termen lung, precum și de studii prospective pe termen lung.

Astfel, într-un studiu populațional de K. Peterson [12], care a durat timp de 12 ani (a. 1968-1969 până la a. 1980-1981) au fost incluse 1462 femei de vârstă mijlocie, 29 dintre ele de 1-28 ani au primit terapie de substituție cu levotiroxină cu diagnosticul hipotiroidie primară. Ca rezultat, s-a demonstrat, că durata și calitatea vieții, precum și riscul de boli majore, care determină aceste rate nu au fost diferite în cazul pacienților cu hipotiroidism, tratate cu levotiroxină, și în grupul de control (n = 968). Tratamentul hipotiroidismului, indiferent de forma sa clinică, este substitutiv, prin administrarea de hormoni tiroidieni. Eficacitatea terapiei se apreciază după starea clinică, normalizarea statusului hormonal și a parametrilor indicând acțiunea hormonilor tiroidieni la nivelul țesuturilor receptoare. De obicei, tratamentul durează toată viața. Pentru terapia de

substituție a hipotiroidismului se indică levotiroxina.

- La adulți eutiroidia se realizează cu indicarea levotiroxinei la o doză de 1,6 mcg / kg de greutate corporală pe zi. Cererea de levotiroxină semnificativ este mai mare la copii și poate fi până la 16 mcg / kg pe zi. Doza inițială de medicament este determinată individual, în funcție de vârstă, greutate corporală, și prezența bolilor cardiovasculare concomitente.
- Necesitatea de levotiroxină scade odată cu vârsta. Unii vârstnici pot administra mai mult de 1 mcg / kg pe zi levotiroxină.
- necesitatea de levotiroxină crește în timpul sarcinii. Evaluarea funcției tiroidiene la gravide, prin TSH și T4 liber, se recomandă în fiecare trimestru a sarcinii.
- Scopul terapiei de substituție al hipotiroidismului primar este de a menține valorile TSH în intervalul de 0,5-1,5 mUI / l.
- Nivelul TSH variază lent după o schimbare a dozei de levotiroxină. Nivelul TSH nu va fi examinat mai devreme de 6-8 săptămâni după schimbarea dozei.
- Tratamentul trebuie să fie progresiv, mai ales la vârstnici și în caz de hipotiroidie severă. Se începe cu doze zilnice de 25 mcg levotiroxină și se urcă treptat, la interval de 7-14 zile, la doze de 50, 75, 100, 125 mcg etc. până ce se atinge starea de eutiroidie. În cazul unui deficit total tiroidian, doza necesară la adult este de 150-200 mcg/ zi.
- La subiecții bătrâni și coronarieni este recomandabilă administrarea concomitentă de β- blocante, coronarodilatatoare, blocante ale canalelor de calciu. În hipotiroidia severă se face concomitent și terapie cortizonică (în doză substitutivă).
- În mod ideal, levotiroxina se administrează pe stomacul gol, cu 30 minute înainte de masă, în același timp, și cel puțin la fiecare 4 ore înainte sau după alte medicamente sau vitamine.
- Se va ține cont și de posibilele interacțiuni medicamentoase: hormonii tiroidieni potențează acțiunile antivitaminice K, antidepresivele triciclice, reduc acțiunea hipoglicemiantelor. Acțiunea lor este redusă de colestiramină. Se notează potențializarea reciprocă cu antidepresivele triciclice.

#### Bibliografie

1. Anestiadi Z., „Cu privire la epidemiologia afecțiunilor glandei tiroide în Republica Moldova”, Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților, 1998, p. 190.
2. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366391.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501509.
4. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:577-85.
5. O'Reilly D. // *BMJ* 2000 P 13321334.
6. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816:280284.
7. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2000; 85:29933001.
8. Hak A.E., Pols H.A.P., Visser T.J. et al. / Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in older women: the Rotterdam study. // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132 -P. 270-278.
9. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. *Arch Intern Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 526 — 534.
10. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119:492502.
11. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002. -Vol. 87. — P. 489-499.
12. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. // *Arch Intern Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 2077 — 2081.
13. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // *Arch Intern Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1573 — 1575.
14. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine, Eusebie Zbranca, pag. 146-148.
15. Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза // *Проблемы эндокринологии.* 2004, т. 50, № 2.
16. Фадеев В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза // *Лечащий врач.* 2005/05/4532512.