

STRUMITA LIMFOMATOASĂ HASHIMOTO PRODUSĂ PRIN MECANISM DE AUTOAGRESIUNE

V. Prodescu, I. Bogdan, V. Slăvescu

În ultimul timp a apărut în cadrul medicinei clinice un nou capitol nosologic: capitolul bolilor de autoagresiune (autoimunologice), care a marcat o nouă etapă în patologia generală. Multe afecțiuni, pe care le întâlnim frecvent în clinică și în a căror etiopatogenie au fost incriminați pe rînd diferiți factori: inflamatori, toxici, degenerativi etc., s-au dovedit a fi produse prin mecanisme autoimunologice. Existența a numeroase afecțiuni produse prin mecanisme de autoagresiune, al căror număr este în continuă creștere — datorită dezvoltării cunoștințelor de imunobiologie și imunochimie — nu mai poate fi contestată astăzi. Progresele înregistrate în ultimul timp în metodologia investigațiilor imunoserologice și biochimice, au permis identificarea a numeroase entități clinice autoimune, care, pînă nu de mult, erau considerate ca avînd la bază alți factori patogeni. Dacă originea autoimună a unor boli mai este încă controversată, aceasta se datorește dificultăților de diagnostic serologic și lipsei unor teste de mare sensibilitate și aplicabilitate clinică.

Treptat, cadrul nosologic al afecțiunilor la baza cărora stau mecanisme de autoagresiune s-a mărit. Dintre bolile mai bine studiate cităm: eritroleucopeniile,

trombocitopeniile, glomerulonefritele acute, pancreatitele, colagenozele (P. C. E.), rectocolita hemoragică, unele hepatite, maladia lui Addison, maladia lui Simmonds, tiroidita limfomatoasă Hashimoto ș.a.

Imunopatiile se caracterizează prin dereglarea mecanismelor de imunitate naturală ale organismului și se manifestă umoral, biochimic prin hipergamaglobulinemie hipermacroglulinemie, histaminemie, hipercolesterolemie etc.

Ca expresie a perturbării proceselor de biosinteză proteică se poate observa eliberarea de adenzină, serotonină, heparină, acetilcolină etc.

Din punct de vedere clinic evoluția imunopatiilor se caracterizează printr-o evoluție capricioasă, prelungită, datorită autoalterării proceselor de formare a anticorpilor, prin tendință la hipotensiune, astenie, iritabilitate — iar histopatologic prin infiltrații limfo-plasmocitare parenchimoase și perivasculare. Terapeutică cu corticosteroizi duce la remisiuni prompte prin suprimarea reacțiilor antigen-anticorp.

Cercetările clinice și experimentale au arătat că sistemul reticuloendotelial, în anumite condiții fiziopatologice, poate să producă și anticorpi agresivi autoanticorpi. Sistemul formator de anticorpi, perturbat sub influența unor factori toxici, inflamatori, microbieni, sau sub influența unor modificări patologice a antigenilor celulari, poate genera anticorpi patologici (crioglobuline), sau autoanticorpi, capabili să acționeze asupra propriilor țesuturi ale organismului, pe care le lizează (prin transformarea globulinelor serice în anticorpi specifici pentru antigenul respectiv datorită unor alterări moleculare).

În lumina datelor moderne, din punct de vedere fiziopatologic și imunohistopatologic, sindroamele imunopatologice pot fi denumite boli autoimunobiochimice, sau sub raport fizico-chimic și metabolic, boli de patologie moleculară.

Din punct de vedere chimic, s-a precizat că imunoanticorpii sînt gamaglobuline speciale, cu unele grupări protidice aparte, ceea ce le conferă o diferență de comportament biologic. După *Garosto* (1954), aceștia nu sînt formați numai la nivelul sistemului reticuloendotelial, ci și la nivelul celulelor limfocitare. Cu ajutorul radioizotopilor s-a stabilit că semidurata vieții lor medii este de circa 2 săptămîni, iar cu ajutorul metodelor de imunofluorescență s-au precizat anumite particularități moleculare ale anticorpilor. Ei au specificitate de organ determinînd afecțiuni localizate cu caracter cronic și manifestînd tendința de coexistență simultană a mai multor imunopatii. După *Schmidt*, ei pot fi liberi și circulanți.

Un rol important în procesele de apărare și de răspuns la agresiuni îl are sistemul nervos central. S-a precizat astfel că mecanismul activității imunologice și fagocitare este controlat de diencefal (*Benetato*). Nucleii mamilari stimulează activitatea sistemului reticulo-endotelial și formarea anticorpilor, iar cei paraventriculari inhibă reacția acestui sistem.

Deși ca entitate clinică tiroidita limfomatoasă a fost cunoscută de mult timp (de la primele 4 descrieri ale lui Hashimoto în 1912), individualitatea fiziopatologică și autoimunopatologică a afecțiunii a fost stabilită în mod definitiv abia în ultimul timp. Ipoteza originii autoimunologice a tiroiditei limfomatoase Hashimoto a fost formulată pentru prima oară de *Roitt* și *Doniach* (3). *Hubble* (7) — prin teste de floclare imunologice și cu ajutorul radioiodului (I 131) a confirmat definitiv apartenența imunopatologică a afecțiunii, subliniind că tiroidita autoimună ar fi forma avansată a unui proces vechi autoimunologic.

Gh. *Marinescu* și *Papazolu* au arătat încă din 1908 rolul factorilor imunologici în patologia tiroidiană, precizînd că reacția de fixare a complementului este pozitivă la basedowieni, iar *A. Babeș* și *E. Angelescu* (1955) (1) descriu în literatura noastră, primul caz de tiroidită limfomatoasă Hashimoto diagnosticat anatomopatologic.

Mai frecventă în țările anglo-saxone, Japonia și Elveția, tiroidita limfomatoasă Hashimoto este o afecțiune rară, fapt datorit atît dificultăților de diagnostic

clinic cit și diferențierii în cadrul tiroiditelor în general. Probabil că numărul cazurilor de tiroidită Hashimoto este mult mai mare în realitate. Recentele progrese în imunopatologia bolilor de autoagresiune vor permite ca diferite tiroidite, considerate drept inflamatorii, să fie confirmate drept boli autoimune și încadrate în noul capitol al bolilor de autoagresiune.

Owen și Mahaux au arătat că cea mai importantă contribuție în fiziopatologia modernă a tiroidei este imunopatologia — care va marca o adevărată etapă, cea imunopatologică.

Din 1912, de când Hashimoto a descris pentru prima oară acest tip de tiroidită, și pînă în prezent, numărul cazurilor similare s-au înmulțit, descriindu-se pînă în prezent aproximativ 71 cazuri (Mac, Swani și Moore).

Graham și Mac Culagh, în 1931 au subliniat necesitatea diferențierii tiroiditei Hashimoto de forma Riedl, precizînd că sînt două forme clinice deosebite. Joll, Welti și Womack au arătat că prevalența leziunilor de fibroză definește tiroidita Riedl, iar a celor de infiltrație limfo-plasmocitară caracterizează tiroidita Hashimoto.

Witebsky și Rose (1957) inoculînd la animale de experiență autoextract tiroidian au constatat la nivelul tiroidei, după circa 2 luni, particularități histopatologice superpozabile celor din tiroidita Hashimoto.

Acad. Milcu, Pop, Lupulescu, Ţaga (14) studiînd leziunile tiroidei în condiții de imunopatologie, au arătat că ele depind nu numai de specie ci și de metoda de sensibilizare (auto sau izoimunizare). Autorii au confirmat astfel posibilitatea reproducerii experimentale a tiroiditei autoimunologice ale cărei particularități sînt: infiltrația limfo-plasmocitară și fibroblastică, hiperplazia elementelor sistemului reticulo endotelial și leziunile degenerative ale epiteliului folicular. Leziunile produse experimental prin autoanticorpi evoluează independent, autointreținîndu-se datorită autosensibilizării organismului față de propriile sale organe și țesuturi. Acestea, o dată alterate sub influența unor agenți nocivi, elaborează elemente proteice denaturate — autoantigene — care dau naștere la autoanticorpi.

După izoimunizarea antitiroidiană se observă leziuni hipertrofice cu infiltrații limfoplasmocitare — atestînd că agresiunea imunologică poate constitui un element gușogen determinant — chiar în absența altor factori gușogeni.

Existența tireoglobulinei la nivelul tiroidei (macroproteină ce se comportă ca un autoantigen cu un mare potențial imunologic, determinînd apariția de autoanticorpi de îndată ce a pătruns în circulație după traumatisme sau tireopatii) situează patologia tiroidiană autoimună pe un prim plan în cadrul noului capitol al bolilor de autoagresiune. Orice factori, care lezează epiteliul folicular al tiroidei favorizează pătrunderea în circulație a tireoglobulinei. Ajunsă în contact cu celulele și țesuturile organismului și cu mecanismele lui de apărare ea duce la formarea de anticorpi antitireoglobulinici, cu corolarul fiziopatologic: autoagresiunea. Tiroidita autoimună, grefată pe un fond de gușă preexistent, retrocedează sub influența corticoterapiei, iar simptomatologia tireotoxicozei se atenuază sau dispare.

Autoagresiunea la nivelul tiroidei și caracterul ei ciclic continuu poate fi schematizată astfel:

- | | |
|---|---|
| 1. epiteliu dislocat prin infecții sau intoxicații | = tireoglobulină |
| 2. tireoglobulină liberă — sistemul reticulo-endotelial | = autoanticorpi |
| 3. autoanticorpi — tireoglobulină glandulară | = reacție antigen-anticorpi intratisulară de tip alergic inflamator |
| 4. celulă epitelială + infecție sau intoxicație | = celulă alterată |
| 5. celulă alterată permeabilă pentru tireoglobulină | = tireoglobulină liberă |

Acad. Milcu și colab. cercelind evoluția clinică a procesului imunopatologic cu ajutorul electroforezei și al testelor de disproteinemie și de fixare de complement, au găsit anticorpi fixatori de complement la un titru variabil, cel mai ridicat fiind la antigenul tiroidei proprii. Este interesant de menționat că anticorpi antitiroideeni s-au găsit și în alte afecțiuni (anemia Biermeriană), iar pe de altă parte, este semnificativ faptul că în tiroidita limfomatoasă s-au găsit și anticorpi antigastrieci, fapt pentru care Irvine a subliniat că la baza acestora ar sta tulburări mai adânci ale homeostaziei imunobiologice. Este foarte probabil ca suferința tiroidiană să fie numai expresia clinică a unui proces biochimic și tisular umoral general.

Într-o tireopatie, anticorpii antitiroideeni sînt decelabili de-abia după o lună de la debutul clinic și persistă circa un an după stingerea simptomatologiei clinice, ceea ce ne permite precizarea unui diagnostic retroactiv.

Recent am avut ocazia să studiem un caz de tiroidită produsă prin autoagresiune. Iată pe scurt cazul:

Bolnava O. R., de 50 ani, se internează în clinica noastră la 16 VIII 1963 cu diagnosticul de gușă nodulară (F. obs. nr. 2215/1812). Motivele internării au fost: tumefacție dureroasă la nivelul tiroidei, disfație, inapetență, nervozitate, insomnii, palpitații, astenie, slăbire în greutate, tendință la diaree și stare subfebrilă.

În antecedentele personale, semnalăm două avorturi spontane și instalarea menopauzei la 39 ani. Boala a debutat în urmă cu 2 ani prin tumefacție tiroidiană, nervozitate, palpitații și deficit ponderal. Examenul general nu decelează nimic deosebit din punct de vedere clinic. Tensiunea arterială 9/6, puls 98/min.

Examenul local morfologic indică o tiroidă mărită de volum, de consistență fermă; se observă o ușoară accentuare a vascularizației regiunii și semne de inflamație locală (rubor, calor, dolor).

Bolnava este subfebrilă în permanență, astenică.

Examele de laborator au indicat: H - 3.900.000, L - 5.200, Hb = 78% VSH 61/100; uree = 0,36 gr¹⁰⁰; glicemie = 1,10 gr¹⁰⁰.

Radioscopie cardiopulmonară: normală

Ex. de urină normal;

Probe hepatice: Takata Ara+; SO₄ cd. +; Tymol: 4 U; Maclagen Gross: 0,58-1,18; electroforeza: hipergamaglobulinemie.

Fenomenele de inflamație locală, modificările morfologice ale tiroidei, starea subfebrilă, V S H. crescută, indică un proces infecțios tiroidian. Evoluția prelungită, capricioasă, tendința de retrocedare a simptomatologiei tireotoxicozei, precum și modificările umorale ne-au îndreptat însă atenția spre originea autoimună a procesului de tiroidită, supraadăugat pe fondul de gușă hipertiroidizată. Decelarea anticorpilor antitireoglobulinici în serul bolnavei, prin reacția de fixare a complementului, ne-a atestat diagnosticul de tiroidită limfomatoasă autoimună Hashimoto.

Acest diagnostic a fost confirmat și de modificările tabloului electroforetic care a arătat hipergamaglobulinemie și hiperamacroglobulinemie.

De asemenea testul Coombs — antiglobulinic, a fost găsit pozitiv. Pentru diagnosticul pozitiv de gușă Hashimoto este util și examenul histopatologic. În acest sens se recomandă ablația chirurgicală a glandei sau biopsia.

Din punct de vedere terapeutic, trebuie subliniată eficacitatea corticoterapiei, după care se observă o scădere a titrului anticorpilor (fie prin diminuarea anticor-pogenezei, fie prin inhibarea reacției antigen-anticorp) și o ameliorare evidentă a simptomatologiei clinice.

Tratamentul cu cortizon împiedică apariția leziunilor autoalergice, procesul de tiroidită îmbrăcînd în timpul terapiei un caracter șters. Efectul însă se menține doar pe durata terapiei, tratamentul putînd fi reluat oricînd după întreruperea sa.

În cazul gușilor nodulare trebuie extirpată formațiunea nodulară ce constituie o spină iritativă. Ablația chirurgicală atrage uneori, după sine, dispariția anticorpilor.

Sosit la redacție: 9 noiembrie 1963.

Bibliografie

1. BABEȘ A., ANGELESCU E.: Com. la Scs. St. 1955 a Inst. Endocr. C. I. Parhon, București; 2. DIMITRIU C. GH.: *Medic Int.* (1963), 9; 3. DONIACH D, ROITT J.: *J. clin. Endocr.* (1957) 17; 4. GEAR J.: *Acta med. scand.* (1955) 152, 306; 5. GOLD E., FOTINO M.: *Med. Int.* (1957) 6; 6. HERIȘAN S., MAXIM D.: *Med. Int.* (1959) 7; 7. HUBBLE D.: *Scott Med. J.* (1959), 255; 8. IRVINE W.: *Brit. med. J.* (1962) 5302, 454; 9. LUPULESCU A., SAHLEANU V.: *Actualități în endocrinologie și metabolism*; 10. MILCU ST., LUPULESCU A., SAHLEANU V., HOLBAN R.: *Fiziopatologia experimentală a glandei tiroide* (1963); 11. MILCU ST. și colab.: *Gușa endemică vol. II*, 79; 12. MILCU ST. și RADIAN: *Endocrinologie clinică*; 13. MILCU ST., POP, LUPULESCU, ANGELESCU, DAMIAN AL. ȚAGA M.: *Studii și cercetări endocr.* (1959) 3/339; 14. MILCU ST., POP, LUPULESCU ȚAGA: *Com. R.P.R.* (1958) 7, 709; 15. LUPULESCU A., POP AL., SIMIONESCU L., HAITMANEK C.: *Folia Endocr.* (1961) 14, 139; 16. LUPULESCU A., SIMIONESCU L.: *Med. Int.* (1960) 7, 977; 17. PAUNESCU PODEANU: *Med. Int.* (1963) 9; 18. SUNARGULOV: *Problemele endocr. gormonterap.* (1956) 4; 19. TALMAGE D. W., ZANN I. R.: *Chimia imunității în sănătate și boală* (1961); 20. TUDORAN GH., NICULESCU M., CAHAN GH.: *Med. Int.* (1957) 6.