

Автоимунен тиреоидит в детско-юношеската възраст

Д-р Александър Куртев

Клиника по детска ендокринология, диабет и генетика, Университетска детска болница, София

Автоимунният тиреоидит (АТ) е автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, известно още като хроничен автоимунен тиреоидит, хроничен лимфоцитарен тиреоидит, тиреоидит на Hashimoto, струма лимфоматоза, лимфоагеноидна гуша. Той е едно от най-честите заболявания в детско-юношеската възраст. В основата на АТ лежи нарушение в имунния контрол у генетично предразположени индивиди, водещо до дефект в клетъчния и хуморалния имунитет с краен резултат деструкция на щитовидната жлеза.

Описан е за пръв път през 1888 г., но носи името на Накари Hashimoto, който през 1912 г. съобщава за 4 жени с асимптоматична гуша и дифузна лимфоцитна инфилтрация на щитовидната жлеза.¹ Честотата на АТ е по-голяма в богатите на йоден внос страни – САЩ, Канада, Япония, Великобритания, Швеция. През последните 20 години тя нараства паралелно с увеличаване на йодния внос и в другите европейските страни, както и в Китай.¹³

Заболяването се явява в генетично предразположени лица. Налице е фамиленост и е подчертано засягането на женския пол – от 2:1 до 10:1 в детската възраст, нарастващо с напредване на възрастта до 20:1. АТ е едно от най-честите автоимунни ендокринни заболявания у децата – от 1.2-5% от общата популация.^{2, 17} Той е главната причина за тиреомигалия в юношеската възраст и придобит хипотиреоидизъм в неендемичните области. Практически честотата му е по-голяма, тъй като еутиреоидните и субклиничните форми на атрофичния АТ най-често не се диагностицират.

Заболяването се среща обикновено след 3-годишна възраст, най-често между 6 и 14 години, но са описани случаи във всяка възраст, вкл. и в кърмаческата.

АТ е генетично обусловено, органоспецифично автоимунно заболяване с многофакторна етиология. Налице е предразположение в резултат на въздействието на генетични (HLA), ендеогенни фактори (тегло при раждане, възраст, хормонални промени) и фактори на околната среда (йоден внос, стрес, инфекции, токсини).

Посочват се честото асоцииране на АТ с определени HLA-антигени, по-специално HLA II клас (DR, DQ, DP) в кавказката популация, при атрофичните форми главно HLA DR3, а при гушавите форми – HLA DR4 и 5, а след въвеждане на RFLP-анализ и ДНК определяне – HLA DQW2 и HLA DQW7 – близо 5 пъти по-често.

Автоимунната генеза на заболяването се подкрепя от наличието на: автоантитела, автореактивни лимфоцити и лимфоцитна инфилтрация на щитовидната жлеза; данни за предаване на заболяването с антитела и/или лимфоцити; ефект от провеждане на имunosупресивна терапия (кортикостероиди). АТ е част от автоимунното тиреоидно заболяване (АТЗ), включващо тиреотоксикозата (болест на Базедов или Graves), гушавата и атрофичната форма на АТ. Автоимунизирването срещу щитовидната жлеза у генетично предразположени лица включва: разпознаване на тиреоидните антигени, взаимодействие между Т- и В-лимфоцитите и продукция на

цитокини. Увреждането на тиреоцитите е резултат на многоходов процес, с участието на имунни, имуногенетични фактори, както и влияние на фактори от околната среда.¹⁵ АТ може да възникне в резултат на нарушение в толеранса към собствените антигени, при имунното им разпознаване. От общо 10 антитела, участващи в патогенезата на АТ и АТЗ, голяма степен е изяснено участието на 3: антитиреоглобулинови (ТАТ), антимикрозомални или антипероксигазни (МАТ, ТРО) и TSH рецепторни антитела – стимулиращи (TSHRS) и блокиращи (TSHRB). В последно време се приема съществуването и на TSHR неутрални и комплексни антитела. ТРО и особено TSH-рецепторните антитела играят по-значима роля за възникване на АТЗ.

Автоимунният тиреоидит има две форми – гушава (*Hashimoto тиреоидит*) в 66-85% от случаите³ и атрофична (*заболяване на Gull, идиопатичен, първичен туксегел*).

Началото на гушавия АТ е най-често незабелязано – безсимптомно уголемяване на щитовидната жлеза и по-рядко болка спонтанна или при преглъщане, напрежнатост в областта на щитовидната жлеза и изключително рядко – кашлица, смущение при преглъщане, грезгав глас. Жлезата е уголемена 2-5 пъти, симетрично или асиметрично, много често със засягане на истмуса (придобива подковообразна форма) и пирамидния лоб. Консистенцията ѝ варира от мекоеластична (много рядко) до плътноеластична (най-често) и твърда, а повърхността – гладка, най-често

зърнеста или лобулирана. Понякога се описват единични и множествени възли (псевдонодули) в единия или двата лоба. Жлезата не е свързана с подлежащите тъкани и е свободно подвижна при преглъщане. Шийните лимфни възли най-често не са уголемени, а когато са налице, будят съмнение за тиреоиден карцином.

Деца са най-често еутиреоидни, по-рядко със субклинически хипотиреоидизъм и в около 20% от случаите с манифестен хипотиреоидизъм.⁴ Броят на децата с хипотиреоидизъм се увеличава с нарастване на възрастта и продължителността на заболяването, но тази зависимост не е така силно изразена, както при възрастни пациенти. Субклиническият хипотиреоидизъм (СХ) е състояние без клинични симптоми, с нормални нива на тиреоидните хормони (T_3 , FT_3 и T_4 , FT_4) и повишен серумен ТСХ (5-25 мЕ/л), с честота между 2.5 и 15% от общата популация. Той се среща по-често с напредване на възрастта, особено в женския пол и в областите, богати на йод. Манифестният, клинично изявен, явен хипотиреоидизъм (ЯХ), е обикновено с незабележимо начало. Често срещани симптоми са забавеният растеж, влошен успех в училище, повишена чувствителност към дори леко понижаване на температурата (зиморничавост), суха кожа, запек, брадикардия, оточност, гуша. Открива се удължена сърдечна систола, както и смущения във функциите на ЦНС, включително някои неврологични заболявания - енцефалопатия,²⁴ депресия, смущения в познавателната функция. Наблюдава се също повишено вътреочно налягане - главен рисков фактор за отворено-ъгловата глаукома.⁵

В 5-10% от децата с АТ заболяването протича с нервност, емоционална лабилност, засилено потене, тахикардия, бляскав поглед, т.е. симптоми на хипертиреоидизъм (Hashitoxicosis), но обикновено липсва екзофталм. Заболяването протича много по-леко от тиреотоксикозата и трае от седмици до няколко месеца.⁶

В 1/3 от децата с АТ жлезата не се палпира - атрофичен вари-

ант. Вероятно честотата му е по-голяма, тъй като еутиреоидните и субклиническите форми обикновено не се диагностицират в детската възраст, вкл. и при деца със захарен диабет тип 1, ревматоиден артрит, витилиго, алопеция, синдром на Даун и Търнер.

Критерии за диагнозата АТ:

- Уголемена, плътна щитовидна жлеза, с гранулирана или лобулирана повърхност - при гушавата форма;
- ТSH - нормален (най-често), повишен или понижен (най-рядко);
- Повишени титри на АТА (особено ТРО, МАТ), наличие на ТSRB-антитела - при атрофичната форма;
- Хипо- до анехогенен образ на щитовидната жлеза при ултразвуковото изследване;
- тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) - типична или суспектна цитологична картина, изобилие на лимфоцити, по-малко епителни и плазматични клетки, потвърждава диагнозата. В последните години ТАБ се провежда само при съмнение за неоплазма.

Тиреоидната функция се изследва чрез определяне на свободните тиреоидни хормони, FT_3 и FT_4 и ТSH и/или TRH тест. Използването на TRH тест се налага при прояви на повишена функция за отдиференциране на тиреотоксикоза от Хашитоксикоза, при необясними повтарящи се констелации на FT_4 -ТSH, при гранични базални ТSH стойности. **Анти-тиреоидните антитела (АТА)** ТАТ се откриват в 55 до 70% от пациентите с АТ. МАТ, ТРО се откриват в 90 до 95% у пациенти с гушавата форма на АТ и в 90% у атрофичните. Те корелират с нарушението на тиреоидната функция и лимфоцитната инфилтрация.¹² Повишените титри на ТРО са показателни за АТ, а много високите титри категорично потвърждават диагнозата. ТАТ се повишават през ранните фази на АТ, но по-късно намаляват и могат да изчезнат. ТРО в началото на заболяването са в по-ниски титри, но персистират много години. Ви-

соките титри на МАТ (ТРО) корелират с повишената честота на продуцирани от CD4 и CD8 T-Ly цитокини, вероятно отговорни за увреждането и /или смъртта на тиреоидните клетки при АТ.¹⁴ В детската възраст ниските титри са често срещана находка. Това в никакъв случай не изключва диагнозата АТ!¹⁴ При АТ се откриват главно блокиращи ТSH рецепторните антитела (TSHRB) антитела, предизвикващи атрофичната форма. **Тиреоидното ултразвуково изследване** се характеризира с дифузна или огнишна хипоехогенност в зависимост от вида (гушав, атрофичен), морфологичните промени и стадия на заболяването. Използването на сцинтиграфията като рутинен диагностичен метод при АТ у децата е неефективно. Тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) на щитовидната жлеза е един от най-надеждните методи в диагностиката на някои заболявания на тиреоидеята - до 90-95%. Поради негативните емоции у децата, страничните (макар и ретки) ефекти, значителна корелация между нивата на АТА и лимфоцитната инфилтрация на щитовидната жлеза, както и фалшиво позитивните и фалшиво негативните резултати, днес практически не се използва при диагностицирането на АТ у децата. Цитологичната картина на АТ се характеризира с наличието на: епителни клетки със силно гранулирана цитоплазма - Hürthle и Askanazy клетки, лимфоцити и плазматични клетки. В късните стадии на заболяването обаче лимфоцитите могат да отсъстват (т. н. изтощен Hashimoto тиреоидит).

Проследяване на вътреочното налягане е задължително не само при АТ с повишена, но и при понижена функция.

Диференциална диагноза

Гушавата форма на АТ трябва да се разграничи от различните форми на тиреомегалия - Базедова болест, хипотиреооза с дисхормоногенеза, гуша - ендемична, спорадична, тумори, кисти.

Атрофичният вариант на АХ с понижена функция трябва да

се отиференцира от заболяванията със СХ и ЯХ без тиреомегалия: хипо- (аплазия) и ектопия на щитовидната жлеза, т. е. формите на вроден хипотиреозидизъм.

Освен като изолирано заболяване, АТ може да съчетава с други ендокринни, аутоимунни и даже генетични заболявания. У децата с ЗД1 АТ се диагностицира в 7-40%, с или без промени в тиреоидната функция, АТА (1.4-41.1%).^{7, 18} Тиреоидната жлеза боледува и при децата с vitiligo – АТ от 9.6%^{8, 20} до 11.13%.²² Честа е и асоциацията на алоресия areata с АТ с или без СХ или ЯХ и АТА.²¹ 5.9 % от пациентите с АТ са позитивни за IgA тъканни трансглутаминазни антитела - т. е. с повишен риск за цьолиакия.¹⁹ Повишените титри на АТА се движат между 22.2% и 52% у момичетата със синдром на Turner,²³ АТ - от 10 до 16%,⁶ СХ - 17.5%.⁹ Особен интерес представлява честото срещане на малигнени заболявания - Hodgkin'ов или не-Hodgkin'ов лимфом²² и преди всичко папиларен карцином на щитовидната жлеза при пациенти с АТ.¹⁶

Лечение при децата с аутоимунен тиреоидит се провежда при промени в тиреоидната функция!

При децата с АТ и хашитоксикоза е възможно да не се провежда лечение с тиреостатици. Започва се с β -блокери, пропранолол, в малки, при нужда постепенно покачващи се дози (0.5-1mg/kg т. т. дневно), блокиращ действието на T_3 и T_4 в периферията, при редовно следене на клиничните (вкл. пулс и кръвно налягане) и параклиничните показатели - ниво на хормоните. При децата с АТ и СХ, след търсене на клинична микросимптоматика, ако ТSH е над $5\mu\text{U/ml}$ и са налице повишени титри на АТА (особено ТРО), е уместно започване на лечение с LT_4 в малки, постепенно покачващи се дози. Лечението нормализира повишения ТSH и „остава жлезата в покой“, забавя аутоимунния процес, предпазва от преминаване към манифестен, клинически изявен хипотиреозидизъм и дава по-голям шанс за възстановяване на еутиреоидното състояние. В резултат на супресията на ТSH намалява размера на щитовидната

жлеза в 80% от случаите и настъпва пълно нормализиране на вътречното налягане. Подобряват се и се коригират нарушените серумни липидни концентрации с по-късен кардиопротективен антиатеросклеротичен ефект.¹⁰

LT_4 се предпочита предвид дългия му полуживот и висока серумна концентрация. Препоръчва се достигање най-малката доза, необходима за нормализиране на нивото на ТSH. Дозите, съобразно възрастта, са дадени по-долу.

Дози на LT_4 при ЯХ и АТ в различните възрасти⁶

Възраст	LT_4 mg/kg т.т.
0 – 3 м.	10 – 15
3 – 6 м.	8 – 10
6 – 12 м.	6 – 8
1 – 3 г.	4 – 6
3 – 10 г.	3 – 4
10 – 15 г.	2 – 4
> 15 г.	2 – 3

Протичането на АТ е доста често вариабилно и непредсказуемо. Децата с хашитоксикоза постепенно се връщат към еутиреоидно състояние за 1-2 месеца или преди това влизат в хипотиреоидна фаза. Тази фаза е вариабилна и

може да трае от няколко седмици до няколко месеца или да бъде постоянна – т. е. явен хипотиреозидизъм (ЯХ). Пациентите с АТ и еутиреоидна гуша остават обикновено с нормална функция, но около 10% от тях по-късно развиват хипотиреозидизъм. Веднъж клинично проявен у дете, преди това еутиреоидно, хипотиреозидизъм е най-често перманентен. При деца с гушавата форма на АТ и СХ прогресирането към явен, клинически изявен хипотиреозидизъм е в право пропорционална зависимост от титрите на АТА (специално ТРО) и стойностите на ТСХ.¹¹ Константираният вълнообразен ход на промени в тиреоидната функция и антищитовидното образуване при децата с АТ налага периодично дълго проследяване, дори за цял живот, два пъти годишно, по клинични и параклинични показатели (FT₄, ТSH, АТА), ехографско изследване на щитовидната жлеза и измерване на вътречното налягане. При атрофичните форми на АТ броят на децата със СХ и ЯХ е значително по-висок, но при тях също е възможен вълнообразен ход със спонтанни ремисии.

Литература

1. Hashimoto, H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schieldrüse. *Arch Klin Chir* 1912; 97:219-48
2. Foley T, P Malvaux, R Blizzard. Thyroid Disease. Autoimmune Thyroid Disease. In: Wilkins The Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, C.C. Thomas, Springfield, ILL, USA, 1994: 487-92
3. Караханян – Джамбазова Е. Тиреоидити. Физиология и патология на щитовидната жлеза в детската възраст, Пловдив, 1995; 108-118
4. Dallas J S, TP Foley. Thyromegaly. In: Pediatric Endocrinology, Ed. F.Lifshitz, Marcel Dekker, Inc. 1990: 457-68
5. Centann M, R Cesareo, Overallo et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*, 1997; 136: 595-8
6. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Ped Ann* 1992; 21(1): 29-39
7. Lorini R, G d'Annunzio, L Vitali et al. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol & Metabol* 1996; 9, Suppl. 1:89-94
8. Kurtev A, R Grigorova, A Durmishev et al. Autoimmune thyroid disease, thyroid function and antibodies in children with vitiligo. Abstracts, *Clin Thyroidol Day*, June 4, 1998, Athens, p. 22
9. Radetti G, L Mazzanti, C Paganini et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84 (8): 909-12
10. Куртев А. Аутоимунен тиреоидит в детската възраст и връзката му с някои ендокринни, аутоимунни и генетични заболявания. Док Дис С.2001:301 с.
11. Cushing, GW. Subclinical hypothyroidism. *Postgrad Med* 1993; 94(1): 15-23
12. Djurica S, B Trojevic, DP Milosevic et al. Autoimmune thyroid disease-clinical symptoms of associated autoimmunity. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133 Suppl 1: 16-24.
13. Teng W, Z Shan, X Teng et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006; 354(26) 2819-21
14. Karanikas G, M Schuetz, K Wahl et al. Relation of anti-TPO autoantibodies titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(2):191-6

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.

