KARAKTERISTIKE ANEMIJA KOD PACIJENATA SA HAŠIMOTOVIM TIROIDITISOM

CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS

¹Jandrić Kočić Marijana

¹Dom zdravlja Krupa na Uni, Republika Srpska

APSTRAKT

UVOD: Anemije predstavljaju čest i nerijetko neprepoznat komorbiditet Hašimotovog tiroiditisa. Hašimotov tiroiditis suprimira eritropoezu putem smanjenja proliferacije prekursora eritrocita, smanjenja produkcije eritropoetina, nedostatka nutrijenata, uključujući željezo, vitamin B12 ili folnu kiselinu i komorbiditetnih bolesti.

CILJ: Istraživanje je imalo za cilj utvrditi karakteristike anemija kod pacijenata sa Hašimotovom tiroiditisom.

MATERIJALI I METODE: Istraživanje je kao studija presjeka provedeno u periodu od dvadeset četiri mjeseca, od 01.11.2016. do 01.11.2018. Evaluirano je ukupno 56 pacijenata sa novootkrivenim Hašimotovim tiroiditisom i prisutnom anemijom, 52 (93%) žene i 4 (7.0%) muškarca prosječne starosti 54 ± 5.1 godina. Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda. Obrada podataka je vršena standardnim statističkim metodama.

REZULTATI: Normocitna anemija je najčešći tip anemije u Hašimotovom tiroiditisu (67.9%). Mikroцитne anemije uzrokovane nedostatkom željeza su druge po učestalosti (26.7%), dok je prisustvo makrocitne anemije dosta rijetko (5.4%).

ZAKLJUČAK: Samo adekvatna etiološka procjena anemija u Hašimotovom tiroiditisu garantuje uspješnu kauzalnu terapiju istih. Ključne riječi: Hašimotov tiroiditis, anemija

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anemias is a frequent and often unrecognizable comorbidity of Hashimoto's thyroiditis. Hashimoto's thyroiditis suppresses erythropoiesis by reducing the proliferation of erythrocyte precursors, reducing erythropoietin production, lack of nutrients, including iron, vitamin B12 or folic acid, and comorbidities.

OBJECTIVE: The aim of the study was to determine the characteristics of anemias in Hashimoto's thyroiditis.

METHODS: The study was a cross section study conducted over a period of twenty-four months, from 01.11.2016. to 01.11.2018. A total of 56 patients with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis and present anaemia's, 52 (93%) women and 4 (7.0%) men with an average age of 54 ± 5.1 years were evaluated. The data were collected on the basis of anamnesis, physical examination, available medical documentation, laboratory analysis and ultrasound examination. Data processing is done using standard statistical methods.

RESULTS: Normocytic anaemia's are the most common type of anemias in Hashimoto's thyroiditis (67.9%). Microcytic anemias causing iron deficiency are the second most common (26.7%), while the presence of macrocytic anemias is rare (5.4%).

CONCLUSION: Only an adequate etiological assessment of anemias in Hashimoto's thyroiditis guarantees successful causative therapy of the same.

KEY WORDS: Hashimoto's thyroiditis, anemias

UVOD

Hašimotov tiroiditis (eng. Hashimoto's thyroiditis) poznat kao hronični limfocitni tiroiditis ili Hašimotova bolest predstavlja hronični autoimuni zapaljenski proces štitne žlijezde koji se karakteriše stvaranjem autoantitijela, limfocitnom infiltracijom i destrukcijom tkiva žlijezde uz smanjenje njene funkcije. [1,2]

Do sedam puta je češći kod osoba ženskog pola, njegova incidenca raste sa dobi i kod osoba sa hromozomskim poremećajima. Simptomi u početku bolesti su teško prepoznatljivi i dinamika

njihovog razvoja je varijabilna. Dijagnoza se obično postavlja na osnovu detekcije povišenih vrijednosti anti-tireoglobulinskih antitijela (TG-At) i anti-tiroidnih peroksidaznih antitijela (TPO-at), mada su verifikovani slučajevi seronegativnog tiroiditisa, kao i ultrazvučnog nalaza štitne žlijezde. Lijek izbora u terapiji je sintetički levotiroksin. [1,2] Hašimotov tiroiditis za posljedicu ima nastanak mikroцитne, normocitne i makrocitne anemije. Mikroцитna anemija nastaje kao posljedica malapsorpcije željeza i gubitku željeza kod menoragije. Makrocitna anemija je posljedica malapsorpci-

Korespondent:

Jandrić-Kočić Marijana

Stevana Jakovljevića 23

78 000 Banjaluka

Tel. +387-65-050-822 ; 387-51-926-694

E.Mail: marijanajandrickocic@gmail.com

jom vitamina B12 i folne kiseline. Normocitna anemija se karakteriše retikulopenijom, hipoplazijom eritroidne loze, smanjenjom koncentracijom eritropoetina i normalnim životnim vijekom eritrocita. [3,4,5]

CILJ ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je imalo za cilj ispitati karakteristike anemija kod pacijenata sa Hašimotovim tiroiditisom.

METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je provedeno u periodu od dvadeset četiri mjeseca, od 01.11.2016. do 01.11. 2018. Evaluirana je ukupno 56 pacijenata sa novootkrivenim Hašimotovim tireoiditisom i prisutnom anemijom.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje

- novootkrivena Hašimotova bolest
- prisustvo anemije

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

- poznata istorija bolesti štitne žlijezde
- trudnoća
- upotreba lijekovi koji utiču na funkciju štitne žlijezde (levotiroksin, tireostatici, interferon, amiodaron, litijum, kortikosteroidi)
- prisustvo malignih i uznapredovalih hroničnih bolesti (ciroza jetre, bubrežna insuficijencija, dekompenzovana bolest srca)
- infektivna bolest
- prisustvo psihotičnih poremećaja

Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda. Iz anamneze i dostupne medicinske dokumentacije dobili smo podatke o godini rođenja pacijenta, hroničnim bolestima i redovnoj terapiji koju koristi. Laboratorijske analize rađene su u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni. Podrazumjevale su uzimanje 5 ml venske krvi u vakuum epruvetu sa etilendiamintetraacetom kiselinom. Analiza tireostimulirajućeg hormona (eng. Thyroid stimulating hormone, TSH) i tiroksina (eng. 3,3',5',5'-Tetraiod-L-thyronin, T4) vršena je iz pune krvi pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG Menarini Njemačka). Ultrazvučni pregled svih učesnika u istraživanju vršen je od strane jednog operatera u JZU Dom Zdravlja Krupa na Uni. Pacijenti su pregledani u ležećem položaju koristeći ultrazvučni aparat i linearu sondu (7.5 MHz).

Pacijenti su analizu antitijela radili u referentnoj bolničkoj ustanovi ili, po vlastitom nađenju, nekoj od privatnih laboratorija. Za potrebe istraživanja pacijenti su podjeljeni u tri dobne grupe. Prvu grupu su činili ispitanici starosti 30-44 godine, u drugoj su bile osobe između 45 i 59 godina starosti, dok su treću činili pacijenti starosti 60 i više godina. U odnosu na vrijednosti TSH i T4 verifikovana je:

1. Hipotireoza, TSH>5 mIU/L, T4<4.5 ug/dL
2. Hipertireoza, TSH<0.5 mIU/L, T4>12 ug/dL
3. Subklinički hipotireoza, TSH>5 mIU/L, T4 4.5-12 ug/dL
4. Subklinički hipertireoza, TSH<0.5 mIU/L, T4 4.5-12 ug/dL

Povišene vrijednosti antitijela bile su:

- anti-tireoglobulinskih antitijela ≥ 40 IU/mL
- anti-tiroidnih peroksidaznih antitijela ≥ 35 kIU/L.

Vrijednosti krvne slike takođe su određivane iz istog uzorka krvi uz pomoć hematološkog analizatora Sismex XP 300 TM (Sysmex, Koreja).

Na osnovu prosječnog volumena eritrocita dijagnostifikovana je:

- normocitna anemija MCV 80-100 fL,
- mikrocitna anemija MCV <80 fL,
- makrocitna anemija MCV >100 fL

U odnosu na vrijednosti hemoglobina anemije smo definisali kao:

- blage, Hgb 119-100 g/L,
- srednje teške, Hgb 99-80 g/L,
- teške, Hgb < 80g/L.

Za obradu podataka korištene su deskriptivne statističke metode. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

REZULTATI

Grafikon 1. Polna struktura ispitanika

U istraživanju su učestvovala 52 (93%) žene i 4 (7%) muškarci.

Grafikon 2. Starosna struktura ispitanika

Prosječna starost ispitivane populacije bila je 54 ± 5.1 . Najveći broj ispitanika bio je starosti 45-59 godina, njih 31 (55%).

Grafikon 3. Tiroidna funkcija ispitanika

Subklinički hipotireozu je imalo 9 (16%) ispitanika, dok je preostalih 47 (84%) učesnika u istraživanju bilo hipotiroidno.

Tabela 1. Učestalost različitih tipova anemije kod pacijenata sa Hašimotovim tiroiditisom

Tip anemije	Hgb 119-100 g/L	Hgb 9-80 g/L	Hgb < 80 g/L	Ukupno (%)
Normocitna	15 (26.7%)	21 (37.5%)	2 (3.6%)	38 (67.9%)
Makrocitna	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0	3 (5.4%)
Mikrocitna	10 (17.9%)	5 (8.9%)	0	15 (26.7%)
Ukupno (%)	27 (48.2%)	27 (48.2%)	2 (3.6%)	56 (100%)

Normocitnu anemiju imalo je 38 (69.7%) učesnika u istraživanju (15 (26.7%) blagih, 21 (37.5) srednje teških i 2 (3.6%) teških normocitnih anemija). Mikrocitna anemija je verifikovana kod 15 (26.7%) ispitanika (10 (17.9%) blagih i 5 (8.9%) srednje teških mikrocitnih anemija). Makrocitnu anemiju je imalo 3 (5.4%) učesnika u istraživanju (2 (3.6%) blagih i 1 (1.8%) srednje teških makrocitnih anemija).

DISKUSIJA

Anemije predstavljaju značajan javno zdravstveni problem sa visokom globalnom prevalencijom (prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije do 24.8%). Hašimotov tiroiditis je njihov čest i rijetko prepoznat komorbiditet. [6]

U istraživanju je Hašimotov tiroiditis u najvećem broju slučajeva bio povezan sa normocitnom anemijom. Bolest rezultira sa hipotireozom (subkliničkom i otvorenom) i posljedičnim smanjenjem koncentracije eritropoetina, nižom eritropoetskom aktivnošću koštane srži, odnosno smanjenjem eritroidnih ćelija uz smanjenje njihove proliferativne aktivnosti. Životni vijek eritrocita je normalan, dok je njihova masa po kilogramu tjelesne težine smanjena. Neki od bolesnika nemaju vidljivu anemiju zbog smanjenog volumena plazme, odnosno nižih vrijednosti hemoglobina i

hematokrita.

Grupa istraživača iz Turske utvrdila je statistički značajno veću prevalenciju anemije kod osoba sa hipotireozom (otvorenom i sublikliničkom) u odnosu na kontrolnu grupu. Istraživanje provedeno u Švicarskoj dokazalo je značajno povećanje eritropoetina sa uvođenjem supstitucione terapije kod oboljelih od Hašimotovog tiroiditisa. [3,4,5,6,7]

Druga po učestalosti bila je mikrocitna anemija. Hašimotov tiroiditis je često udružen sa malapsorpcijom željeza i mikrocitnom anemijom usljed hroničnog autoimunog atrofičnog gastritisa. Mikrocitna anemija nerijetko predstavlja prvu manifestaciju hroničnog autoimunog atrofičnog gastritisa kao posljedica ahloridije usljed atrofije i poremećaja sazrijevanja parietalnih ćelija želučane sluznice i izostanka sekrecije gastrina. [3,4,5,8]

Uvođenje supstitucione terapije sintetskim levotiroksinom za rezultat ima povećanje apsorpcije i djelotvornosti nadomjesne terapije preparatima željeza. [9] Hašimotov tiroiditis može dovesti do mikrocitne anemije zbog metroragije koja nastaje kao posljedica ovulatornih i koagulacijskih poremećaja. Povišene vrijednosti prolaktina, izostanak ovulatornog skoka FSH i LH, smanjenje aktivnosti globulina koji veže polne hormone, povećane koncentracije nevezanog testosterona i estradiola uprkos njihovoj normalnoj ukupnoj koncentraciji i smanjenje koncentracije faktora koagulacije VII, VIII, IX i XI igraju značajnu ulogu u nastanku metroragije. [10] Samo tri učesnika u istraživanju imala su makrocitnu anemiju. Vitamin B12 se u želucu izdvaja iz hrane uz pomoć hlorovodične kiseline te vezuje za intrinzični faktor od koga se odvaja u distalnom ileumu i pripaja na specifične receptore. U odmakloj fazi hroničnog atrofičnog gastritisa, koji je čest komorbiditet Hašimotovog tiroiditisa, dolazi do ahloridije i gubitka proizvodnje intrinzičnog faktora, posljedičnog poremećaja apsorpcije vitamina B12 i makrocitne anemije. Promjene u želučanoj sluznici vode i smanjenju resorpcije folne kiseline koja takođe rezultira makrocitnom anemijom. [3,4,5,8,11]

U istraživanju koje su sprovedi Erdogan i saradnici nije utvrđeno postojanje statistički značajno češće postojanje makrocitne anemije kod pacijenata sa poremećajem funkcije štitne žlijezde u odnosu na kontrolnu grupu. [6]

PREPORUKA

Samo adekvatna etiološka procjena anemija u Hašimotovom tiroiditisu garantuje uspješnu kauzalnu terapiju istih.

ZAKLJUČAK

Normocitna anemija je najčešći tip anemije u Hašimotovom tiroiditisu. Mikrocitne anemije uzrokovne nedostatkom željeza su druge po učestalosti, dok je prisustvo makrocitne anemije dosta rijetko.

LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i imlementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Poremećaj rada štitaste žlijezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2012; 7-40.
2. Syrenicz A. Hashimoto's disease - from theory to practice. *Thyroid research*. 2013; 6 (2).
Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S2-A60>.
3. Ram Prakash P, Atishay J. Study of anemia in primary hypothyroidism. *Thyroid Research & Practice*. 2017;14 (1): 22-24. dostupno na: <http://www.thetrp.net/tex.asp?2017/14/12/200564>.
4. Das C.Sahana PK, Sengupta N, Gin D, Roy M, Mukhopadhyay P. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care canter in Eastern India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012, 16 (8): 361-363.
dostupno na: <http://www.ijem.in/text.asp?2012/16/8/361/104093>.
5. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med*. 2017 ;127(5):352-360.
dostupno na: <http://www10.20452/pamw.3985>.
6. Erdogan M, Kosenli A, Sencer G, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J*. 2012; 59 (3): 213-20.dostupno na: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0096>.
7. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of Restoration of Euthyroidism on Peripheral Blood Cells and Erythropoietin in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Hormones*. 2003, 2(4):237-242.
dostupno na: <http://www.hormones.gr/120/article/article.html>.
8. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clinical Endocrinology*.
dostupno na: <https://doi.org/10.1111/cen.12994>.
9. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic Effects of Levothyroxine in Iron-Deficient Subclinical Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009, 94 (1). 151-156. dostupno na: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1440>.
10. Viau M, Bussieres MC, Bergeron ME. Severe Hypothyroidism Leading to Life Threatening Menorrhagia. *Gyneology & Obstetrics Case report*. 2017; 3:1. dostupno na: <http://10.21767/2471-8165.1000044>.
11. Cellini M, Santaquida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, Centanni M. Hashimoto, S Thyroiditis and Autoimmune gastritis. *Front Endocrinal (Lausanne)*. 2017; 8: 92. dostupno na: <http://www.10.3389/fendo.2017.00092>.

NAPOMENA:

Rad prezentovan na Jedanaestim Danima Bosansko-Hercegovačko-Američke Akademije Nauka i Umjetnosti (BHAAAS) u BiH" 20. 06. - 23. 06. 2019