

AUTOINMUNIDAD Y FUNCIÓN TIROIDEA EN ESCOLARES DE 2 REGIONES DEL ESTADO MÉRIDA CON DEFICIENCIA DE YODO CORREGIDA

Elsy Velázquez-Maldonado, Marietta Borges O, Rita Zambrano D., Vanesa Villarroel, Egleé Mendoza**, Tamara Solano* y Gabriela Arata-Bellarbarba.*

Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Unidad de Endocrinología, I.A.H.U.L.A., Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. * Hospital Militar, Carlos Arvelo, Caracas-Venezuela. ** Policlínica Metropolitana, Caracas-Venezuela

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio transversal fue planificado para evaluar la presencia de anticuerpo antitiroideo anti-peroxidasa (ac.anti-TPO) y la función tiroidea, en dos áreas endémicas de bocio, con deficiencia de yodo corregida.

Métodos: Se estudiaron 109 escolares, de ambos sexos, entre 6-12 años de edad, procedentes de Bailadores (BA=54) y Mucuchíes (MU=55). El diagnóstico de bocio se obtuvo por palpación clínica. La yoduria se determinó en 34 niños de BA y en 37 de MU, mientras que la concentración sérica de T4 libre (T4L), T3 libre (T3L), T3 total (T3T), TSH y ac.anti-TPO fueron determinadas en todos los escolares estudiados. Adicionalmente se realizó la cuantificación de T3T y ac.anti-TPO en uno de los progenitores de cada niño.

Resultados: En BA, el 53,5% de los escolares presentaron bocio y en MU el 42,5%. La mediana de la excreción urinaria de yodo no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (BA=181 µg/L, MU=200 µg/L). La frecuencia global de detectabilidad de ac.anti-TPO en escolares fue del 45,5%, pero solo el 5% presentó seropositividad. Una concentración de ac. anti-TPO, entre 10 y 30 UI/mL, se observó en el 39% de los niños de BA y 40% en MU; 87% en adultos de BA y 54% en MU. En BA, concentraciones de ac.anti-TPO mayores de 30 UI/mL se observaron en el 10% de los niños y en el 17% de los adultos; en MU, no se observó ningún caso positivo para ac.anti-TPO en niños, mientras que en adultos la frecuencia de positividad fue del 8%. Las pruebas de función tiroidea de los escolares y de los progenitores de ambas regiones fueron similares y compatibles con estado de eufunción. No hubo asociación entre la presencia de ac.anti-TPO y bocio.

Conclusiones: Estos resultados indican que la corrección de la deficiencia de yodo en las áreas endémicas estudiadas se asocia con una alta frecuencia de detectabilidad de ac.anti-TPO, sin cambios en la función tiroidea.

Palabras clave: ac.anti-TPO; bocio endémico; yodación.

ABSTRACT

Objective: This cross-sectional study was designed to evaluate the thyroid peroxidase autoantibody (TPO-Ab) concentrations and thyroid function in schoolchildren from two geographic regions where iodine deficiency was corrected.

Methods: One hundred nine schoolchildren 6 to 12 years of age were studied: Bailadores (BA=54) and Mucuchíes (MU=55). Goiter size, urinary iodine, and serum freeT₄, freeT₃, total T₃, TSH and TPO-Ab were measured. Total T₃ and TPO-Ab were also determined in some parents.

Results: Overall frequency of TPO-Ab detectability and positivity in schoolchildren were 45,5% and 5% respectively. TPO-Ab concentration ranging between 10-30 UI/mL was observed in 39% of children from BA and 40% from MU; 87% of parents from BA and 54% from MU. TPO-Ab concentration >30 UI/mL was observed in 10% of children and 17% of their parents. None of the children from MU had positive TPO-Ab, while 8% of their parents were positive. Median urinary iodine was similar in both regions (BA=181 µg/L, MU=200 µg/L). Thyroid function tests were normal in all cases. Goiter was found in 53,5% of children from BA and 42,5% from MU. No association between goiter and ac.TPO-Ab concentration was observed.

Conclusions: These results suggest that in both endemic goiter regions, sufficient iodine prophylaxis by iodized salt is frequently associated with low detectable TPO-Ab levels and no changes in thyroid function.

Key word: TPO-Ab; endemic goiter; iodine prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de yodo ha sido considerada como uno de los principales factores etiológicos de bocio, hipotiroidismo y cretinismo¹⁻³. Los programas de yodación de la sal han resultado en un efecto beneficioso sobre la reducción de bocio y otros desordenes por deficiencia de yodo sin embargo, algunos efectos adversos han sido reportados⁴. Los

Dirigir correspondencia a:

Gabriela Arata-Bellarbarba. Profesor Titular-ULA, Apartado 42, Mérida-Venezuela. Tele-Fax: 0274-2710436. arabella@icnet.com.ve

mas frecuentes son el hipertiroidismo y la inducción de autoinmunidad tiroidea^{5,6}. Estudios epidemiológicos han sugerido una relación directa entre la ingesta de yodo y el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en sujetos genéticamente predispuestos⁷; sin embargo, en un estudio realizado en adolescentes de la India, no se observó correlación entre la concentración de yodo urinario y la presencia de anticuerpos antitiroideos o tiroiditis autoinmune⁸. Recientemente Zimmermann y cols⁹ en escolares con bocio por deficiencia severa de yodo, no observaron un aumento significativo en la autoinmunidad tiroidea un año después del inicio del tratamiento con sal yodada. Estudios realizados en Venezuela en 1993 por el Instituto Nacional de Nutrición (INN), reportaron una prevalencia de bocio en el estado Mérida del 63,5% asociada a una disminución de la excreción de yodo urinario en el 32% de los casos¹⁰. En consecuencia, se afianzó el Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desordenes por Deficiencia de Yodo. La evaluación externa de este programa (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCDD)^{11,12}, demostró que el 94% de la sal que se consume, esta adecuadamente yodada y que la mediana de la excreción urinaria de yodo, ubicada en 13 mg/L en 1993 aumento a 187mg/L en 1999. Según este último estudio, Venezuela es un país certificado como libre de deficiencia de yodo¹¹. Sin embargo, en ese mismo estudio la prevalencia clínica de bocio ha permanecido alta (30%) lo cual podría reflejar un efecto residual ó a la presencia de otros factores etiológicos que pudiesen estar influyendo en la persistencia de esta patología. El propósito de este estudio fue investigar el comportamiento del anticuerpo antitiroideo anti-peroxidasa (ac.anti-TPO) y la función tiroidea en escolares y sus parientes adultos procedentes de dos áreas endémicas de bocio, con deficiencia de yodo corregida.

MATERIALES Y METODOS

Sujetos: Se estudiaron 109 escolares, de ambos sexos, de 6 a 12 años de edad procedentes de Bailadores (BA=55) y Mucuchies (MU=54). También se estudió uno de los padres de cada niño. Los sujetos fueron informados de las características del estudio y se obtuvo el consentimiento para la realización del mismo.

Métodos: La presencia de bocio fue estimada por palpación clínica, según recomendaciones de la WHO/UNICEF/ICCIDD¹³. De cada población de escolares se tomaron al azar muestras de orina para la determinación de la yoduria (BA=34; MU=27). En condiciones de ayunas se tomó muestra de sangre

venosa para la determinación de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (ac.anti-TPO), T3 total, T3 libre, T4 libre y TSH. En los adultos solo se cuantificó ac.anti-TPO y T3 total. La determinación de ac.anti-TPO se realizó por quemiluminiscencia (IMMULITE, DPC, CA); de acuerdo a la concentración obtenida, los datos se agruparon en 3 categorías: no detectable: <10 UI/mL; detectable: $\geq 10 \leq 30$ UI/mL; positivo: ≥ 30 UI/mL. Las hormonas se cuantificaron por: electroquemiluminiscencia la T3Total y la T3 libre por radioinmunoensayo (Diagnostic Products Laboratories, USA), la TSH y la T4 libre por quemiluminiscencia (Diagnostic Systems Laboratories, CA, USA). La cuantificación de yodo en la orina se realizo por espectrofotometría usando la reacción de Sandell-Kolthoff¹⁴.

Análisis estadístico: Se determinaron las distribuciones porcentuales de las variables estudiadas en las 2 regiones. Las variables estudiadas se presentan en promedios \pm error estándar de la media; para la yoduria se utilizó la mediana como medida de tendencia central. La diferencia entre las frecuencias se analizó utilizando la prueba de χ^2 , ó la prueba *t-Student* para las variables continuas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Como se puede observar en la Tabla I, clínicamente se obtuvo una frecuencia de bocio similar en ambos grupos de escolares, aunque esta fue mas alta en la región de Bailadores. La mediana de la excreción urinaria de yodo no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. La concentración de T3total de los escolares y de los progenitores de ambas regiones fueron similares (BA- escolares: $1,81 \pm 0,28$ y adultos: $1,82 \pm 0,30$; MU-escolares: $1,85 \pm 0,34$ y adultos: $1,83 \pm 0,32$) y compatibles con estado de eufunción.

Tomando en cuenta la presencia o no de bocio, la frecuencia porcentual de detectabilidad de ac.anti-TPO, incluyendo los casos positivos, fue de 27% en los escolares con bocio y 22% de los escolares sin bocio, provenientes de BA (Figura 1); aunque la frecuencia fue mayor en los niños con bocio la diferencia no fue estadísticamente significativa. En los escolares de MU, estos valores fueron mas bajos: 20% con bocio y 16% sin bocio pero la diferencia no fue significativa. No hubo asociación entre bocio y presencia de ac.anti-TPO.

Al comparar niños con adultos, la frecuencia de detectabilidad de ac.anti-TPO fue de 49% y 87% en los de BA y de 40% y 54% respectivamente, en los individuos procedentes de MU (Figura 2). Entre los niños de ambas regiones la frecuencia no fue estadísticamente significativa mientras que en los

Tabla I : Frecuencia de bocio, yoduria y perfil tiroideo en escolares de Bailadores y Mucuchíes (Estado Mérida).

	Bocio %	Yoduria ug/L	TSH μ UI/ml	T4L ng/dL	T3L pg/mL	T3T ng/mL
Bailadores	53,5	181 (105-273)	2,12 \pm 1,1	1,33 \pm 0,22	3,25 \pm 0,89	1,81 \pm 0,28
Mucuchíes	42,6	201 (103-298)	2,48 \pm 1,06	1,54 \pm 0,20	1,85 \pm 0,34	

Valores promedio \pm error estándar de la media. * $p < 0,001$ Mucuchíes vs Bailadores. ^a Mediana: (rango)

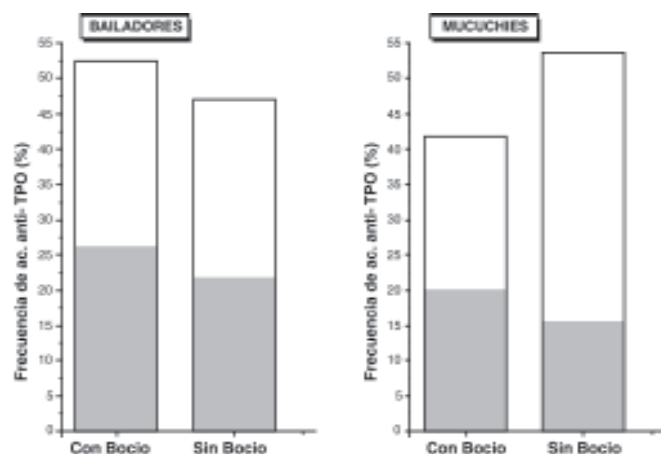


Figura 1. Detectabilidad de ac.anti-TPO: ■ detectable; □ no detectable, en relación a la presencia de bocio en escolares de Bailadores y Mucuchíes (estado Mérida)

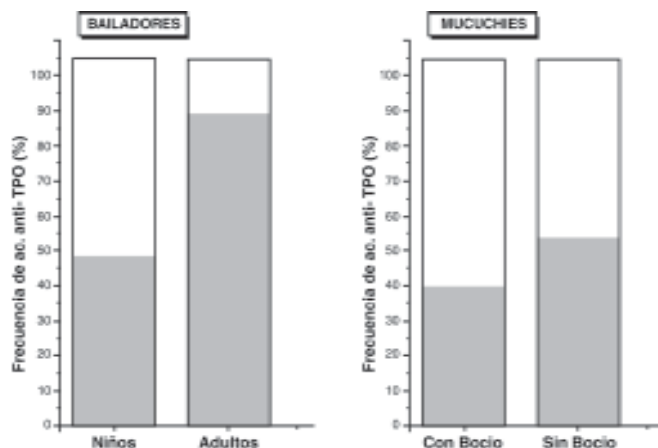


Figura 2. Detectabilidad de anti-TPO: ■ detectable; □ no detectable, en los niños y en sus padres, procedentes de Bailadores y Mucuchíes, (estado Mérida).

adultos, la frecuencia de ac.antiTPO fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en la región de BA.

La positividad de ac. anti-TPO fue observada en el 17% de los adultos y en el 10% de los niños procedentes de BA mientras que en MU la positividad de ac.anti-TPO fue observada en el 8% de los adultos y ningún caso fue detectado en los niños.

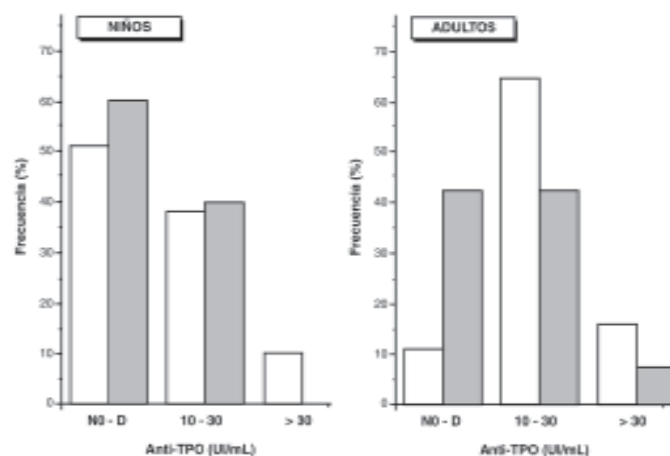


Figura 3. Anticuerpos anti-TPO en niños y en sus padres procedentes de Bailadores (■) y Mucuchíes (□) del Estado Mérida.

DISCUSIÓN

La frecuencia global de detectabilidad de ac.anti-TPO en escolares fue del 45,5%, pero solo el 5% presentó seropositividad. Al igual que estudios previos realizados en áreas deficientes de yodo^{15,16}, esta alta frecuencia de detectabilidad de anticuerpos se caracterizó por tener bajas concentraciones sin alteraciones funcionales tiroideas en la mayoría de los casos^{17,18}. Estos hallazgos caen dentro del concepto de que el desarrollo de bocio por deficiencia de yodo puede sobreexponer el sistema inmune a antígenos tiroideos condicionando reacciones inmunes de tipo humoral o mediadas por células^{15,16}. Diversos estudios han indicado que la suplementación de yodo en áreas deficientes puede precipitar la aparición de enfermedad tiroidea autoinmune¹⁹ la cual, puede manifestarse como bocio o como atrofia tiroidea. La forma bociosa puede presentarse como una tiroiditis linfocítica focal o difusa; ésta última cuando se asocia con cambios eosinófilos y destrucción tisular se denomina tiroiditis de Hashimoto y está asociada con aumento en los títulos de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales²⁰. En Venezuela, el programa de yodación de la sal se inició en 1993 y en 1999 fue certificado como país libre de deficiencia de yodo. Diez años después, nuestros resultados indican que en una muestra de escolares, provenientes de 2 regiones con bocio por

deficiencia de yodo, el % de detectabilidad de ac.anti-TPO fue en promedio del 45,5% independiente del volumen tiroideo. No podemos determinar si la seropositividad observada en nuestro estudio representa una condición reversible tal como fue descrita en el estudio de Kahaly, y cols²⁰ en el cual, la disfunción tiroidea y la autoinmunidad, observada en el 19% de los pacientes a los 6 meses del tratamiento con 0,5 mg de yodo por día como yoduro de potasio, remitió drásticamente al suspender el tratamiento. Esta bien establecido que la yodación preventiva, reduce la frecuencia de bocio, sin embargo los resultados son contradictorios en lo que respecta a la autoinmunidad, probablemente debido a diferentes concentraciones de yodo utilizadas en los programas de yodación²¹ y a períodos de tratamiento y de observación variables⁹. El yodo es esencial para la función tiroidea normal y la mayoría de los individuos toleran la gran variabilidad de los niveles de yodo en la dieta; Como resultado del efecto inhibitorio agudo del exceso de yodo intra-tiroidea, se produce inhibición de la síntesis hormonal. Esta autorregulación implica una disminución en la capacidad de atrapamiento de yodo por la tiroides, quizás como expresión en la disminución del sistema de cotrasporte Na-I. Sin embargo, un subgrupo de individuos pueden desarrollar disfunción tiroidea y autoinmunidad posterior a la exposición de yoduros^{22,23}.

Se ha reportado que la prevalencia de tiroiditis autoinmune varía según la raza, esta, ha sido atribuida en parte a la diferente predisposición inmunogénica²⁴. En este estudio la frecuencia de detectabilidad y positividad de ac.anti-TPO fue mayor en la región de Bailadores tanto en los escolares como en sus progenitores, y ningún caso positivo en niños de la población de Mucuchíes. Estos resultados podrían indicar que la mayor frecuencia de positividad antitiroidea en BA pudiera ser reflejo de una variación étnica dentro del área andina. Cabe destacar que la positividad de ac.anti-TPO no se asoció con alteraciones en la función tiroidea aun cuando un alto porcentaje de los escolares de ambas poblaciones tenían bocio. La concentración de yodo en orina, confirma que la suplementación de yodo es adecuada. Diversos estudios han demostrado que la reposición adecuada de yodo conlleva a una reducción significativa (< del 5%) del bocio endémico^{1,3,8}, en este trabajo, contrario a lo esperado la prevalencia de bocio permanece alta. La tiroiditis inducida por yodo podría ser la causa de una prevalencia aumentada de bocio residual en áreas endémicas bajo profilaxis de yodo bien sea por acción directa o en combinación con otros factores²⁵. Como

factor limitante de este trabajo hay que señalar que no existen referencias acerca de la frecuencia de marcadores de autoinmunidad tiroidea previos al Programa de yodación de la sal, por lo que sería importante reevaluar periódicamente la yoduria, la concentración de anticuerpos antitiroideos y la prevalencia de bocio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; ii:1126-1129.
2. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through SALT iodization. WHO, Geneva, WHO/NUT/ 1994; 94.6:1-55.
3. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: Where do we stand at the turn of the century. *Thyroid* 2001;11:437-447.
4. Delange F. Risk and benefits of iodine supplementation. *Lancet* 1998; 351:923-924.
5. Bourdoux PP, Ermans AM, Mukalay wa Mukalay A, Filetti S, Vigneri R. Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire. *Lancet* 1996; 347:552-553.
6. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
7. Tsatsoulis A, Jonson EO, Andricula M, Calogera C, Svarna E, Spyroy P, seferiadis K, Tsolas O. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999;9:279-283.
8. Marwaha RK, Tandon N, Narak AK, Gupta N, Verma K, Kochupillai N. Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;83:765-769.
9. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern Morocco. *Thyroid* 2003;13:199-203.
10. Instituto Nacional de Nutrición. Programa Nacional para el Control y Eliminación de las Deficiencias de Yodo. Resultados de la encuesta escolar de prevalencia de los desordenes por deficiencia de yodo. Estado Mérida – Venezuela 1993.
11. WHO/UNICEF/ICCIDD. Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. MDIS Working paper N°1. Geneva 1993.
12. Instituto Nacional de Nutrición. Evaluación Externa del Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desordenes por Deficiencia de Yodo. Caracas-Venezuela-1999.
13. WHO/UNICEF/ICCIDD. Technical consultation on IDD indicators. Report of a meeting in Geneva, 1992.
14. Dunn JT, Crutchfield HF, Gutekunst R, DunnAD. Two

- simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993; 3:119-123.
15. Fenzi GF, Giani C, Ceccarelli P. Role of autoimmune and familial factors in goiter prevalence. Studies performed in a moderately endemic area. *J Endocrinol Invest* 1986;9:161-164.
 16. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino Y. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339:1506-1508.
 17. Aghini-Lombardi F, Antonagelli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Valestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:561-566.
 18. Bryhni B, Aanderud S, Sundsfjord J, Rekvig OP, Jorde R. Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. *J Int Med* 1996;239:517-523.
 19. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:859-862.
 20. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goiter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998;139:290-297.
 21. Lind P, Kumnig M, Heinisch I, Mikosch P, Gallwitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterwegwer O, Aigner H. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002;12:903-907.
 22. Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:393-397.
 23. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
 24. Hawkis BR, Cheah PS, Dawkins RL, Dawkins B, Rodger B. Autoantibodies in an Australian population. Prevalence and persistence. *J Clin Lab Immunol* 1979;2:211-215.
 25. Heinisch M, Kumming G, Asbôck D, Mikosch P, Gallowitsch H-J, Kresnik E, Gomez I, Unterwegwer O, Lind P. Goiter prevalence and urinary iodide excretion in a formerly iodine-deficient region after introduction of statutory iodization of common salt. *Thyroid* 2002;12:809-814.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el soporte económico del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes: proyectos 691-00 EM-B y CVI-ADG-M10 y de el Laboratorio Farmacéutico Merck-Venezuela.

CONGRESOS

2003

- | | |
|-------------------|---|
| Julio | Congreso Panamericano de Endocrinología COPAEN, Cartagena-Colombia: 26-29
Email: copaen2003@cablenet.co |
| Agosto | 18 th Congress of the International Diabetes Federation, París-Francia: 24-29
Email: coverge@iway.fr |
| Septiembre | 42 Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Ljubljana-Slovenia: 18-21
14 th Annual meeting of The north American menopause Society, Miami-Florida: 17-20
www.menopause.org |
| Octubre | American Society for Reproductive Medicine, San Antonio-Texas: 11-16
asrm@asrm.org |
| Noviembre | FIGO XVII World Congress of Gynecology and obstetrics, Santiago-Chile: 2-7
www.figo2003.org |