



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova

Teza de licență

MECANISMELE BIOCHIMICE ÎN OFTALMOPATIA TIROIDIANĂ

Catedra de **Biochimie și biochimie clinică**

Autor: Clipii Olga, M1503

Conducător științific:

Pavlovschi Ecaterina, asistent universitar



ACTUALITATEA TEMEI

Oftalmopatia tiroidiană reprezintă o patologie inflamatorie cu caracter autoimun a țesuturilor moi orbitale și perioculare cu afectare secundară a vederii.





ACTUALITATEA TEMEI

- Afecțiunea are o rată de incidență anuală de 16 femei și 3 bărbați la 100.000 de populație.
- Aproximativ 25-50% din pacienții cu boala Graves dezvoltă OT fără nici un factor predictiv.
- Debutul OT, de obicei, are loc după 12 luni de afecțiune tiroidiană manifestată clinic, dar poate precede debutul acesteia cu mult timp



**3 out of 100,000
men**

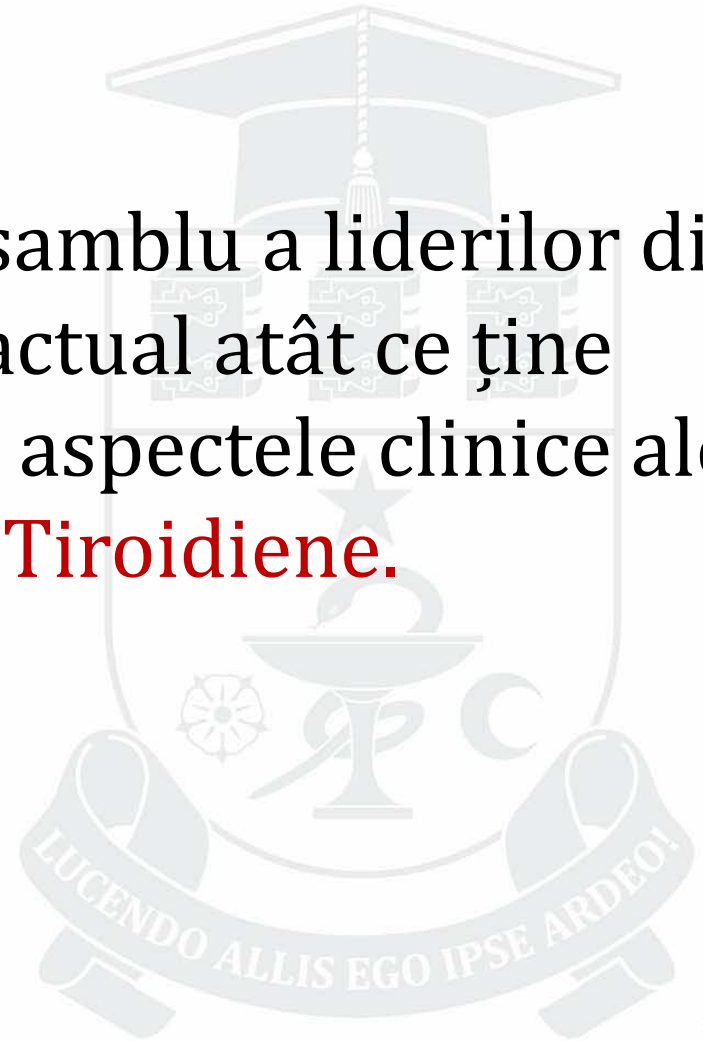


**16 out of 100,000
women**



SCOPUL

A oferi o imagine de ansamblu a liderilor din domeniul stadiului actual atât ce ține de patobiochimia, cât și aspectele clinice ale **Oftalmopatiei Tiroidiene.**





OBIECTIVE

Descrierea aspectelor biochimice și imunologice detaliate în patogenia OT

Analiza eficienței dozării biomarkerilor clasici în diagnosticul OT

Aprecierea utilității dozării biomarkerilor clasici în monitorizarea eficienței tratamentului

Determinarea unor potențiali biomarkeri și eficacitatea lor în managementul maladei



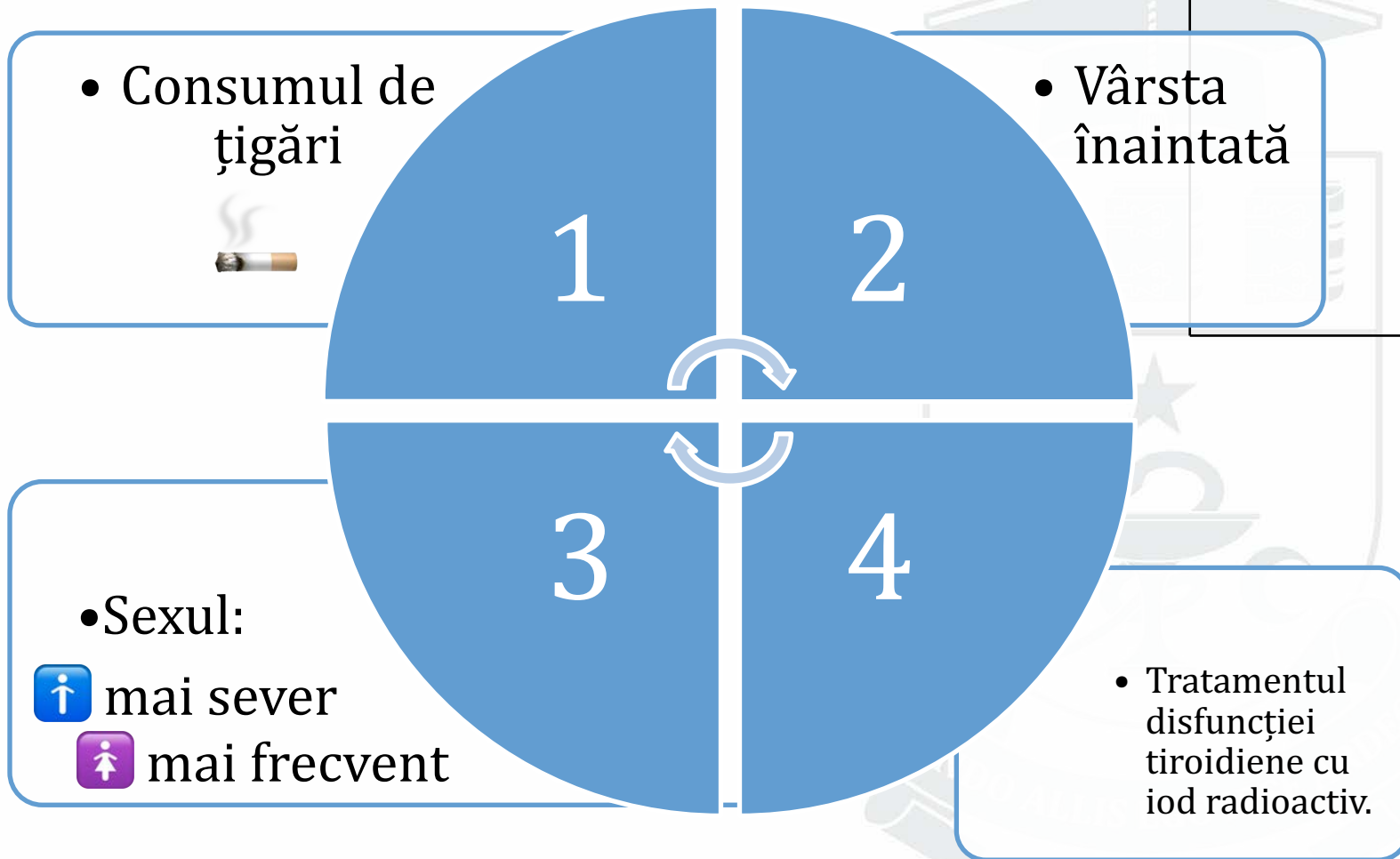
EPIDEMIOLOGIE

- Oftalmopatia tiroidiană este cauza cea mai des întâlnită de afectare oculară în America de Nord și Europa.
- Între 25 și 50% dintre pacienții cu Boala Graves dezvoltă o afectare oculară, din ei o treime vor face forme severe
- În conformitate cu rezultatele studiilor, OT în asocieră cu Boala Graves - 90% din cazuri, 5% din pacienți au ca patern Tiroidita Hashimoto, iar 5% eutiroidie.

Не удается отобразить рисунок



FACTORII DE RISC MAJORI





CLASIFICARE

2. CAS

CAS	Evaluare inițială, doar itemii 1-7
1	Durere oribitală spontană
2	Durere orbitală la mișcare
3	Hiperlacrimare, datorată OT active
4	Eritem palpebral
5	Roșeața conjunctivală, datorată OT active
6	Chemozis
7	Inflamația carunculei sau plicii
	Evaluările repetate, la 1-3 luni, pot fi punctate pînă la itemii 10
8	Creșterea proptozei cu >2mm
9	Scăderea excursiei oculare unioculare în orice direcție de > 8 grade
10	Scădere a acuității vizuale

1. NO SPECS

Clasa	Semne și simptome
N	Fără semne și simptome
O	Doar semne
S	Implicarea doar a țesuturilor moi
P	Proptoza
E	Semne de implicare a mușchilor extraoculari
C	Implicarea corneei
S	Pierderea vederii



CLASIFICARE

4. EUGOGO

OT Ușoară- Semne și simptome clinice absente sau ușor prezente.

OT moderat până la severă- Semne și simptome care afectează viața de zi cu zi.

OT cu pericol de vedere (OT foarte sever)- Pacienți cu neuropatie optică distiroidiană și / sau afectarea severă a corneei

3. VISA

V- Vederea

I- Gradul inflamației

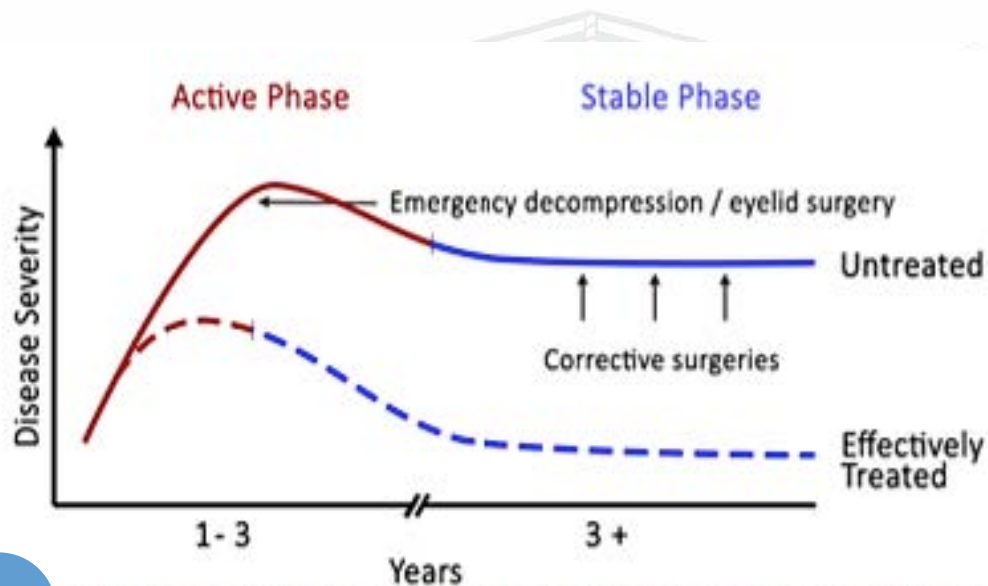
S- Strabismul

A- Aspectul exterior



ACTIVITATEA BOLII

Curba lui Rundle



Faza activă

6 luni-2,5 ani



După 18 luni,
șanse infima
de acutizare

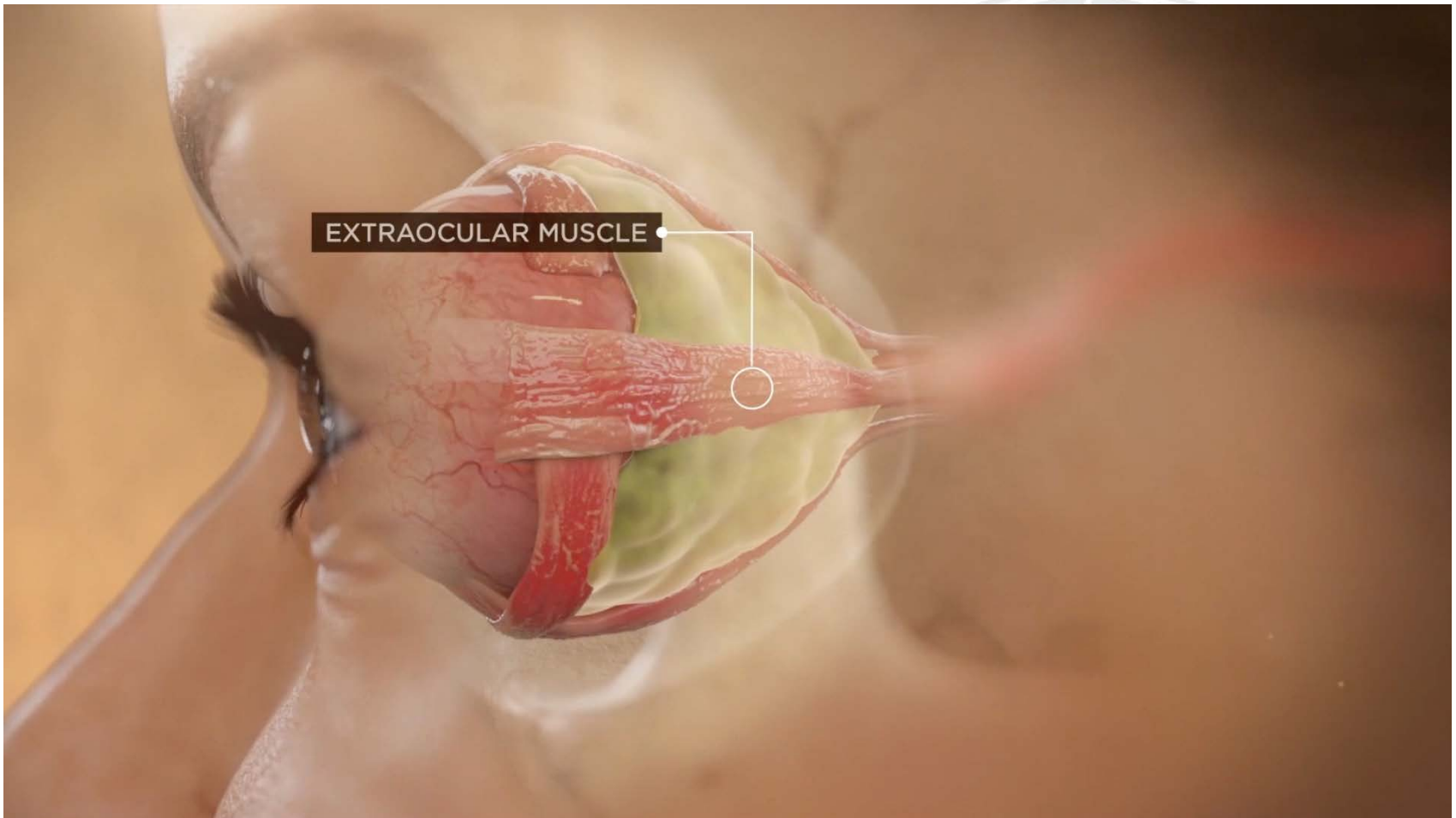


Faza stabilă





ETIOPATOGENIE



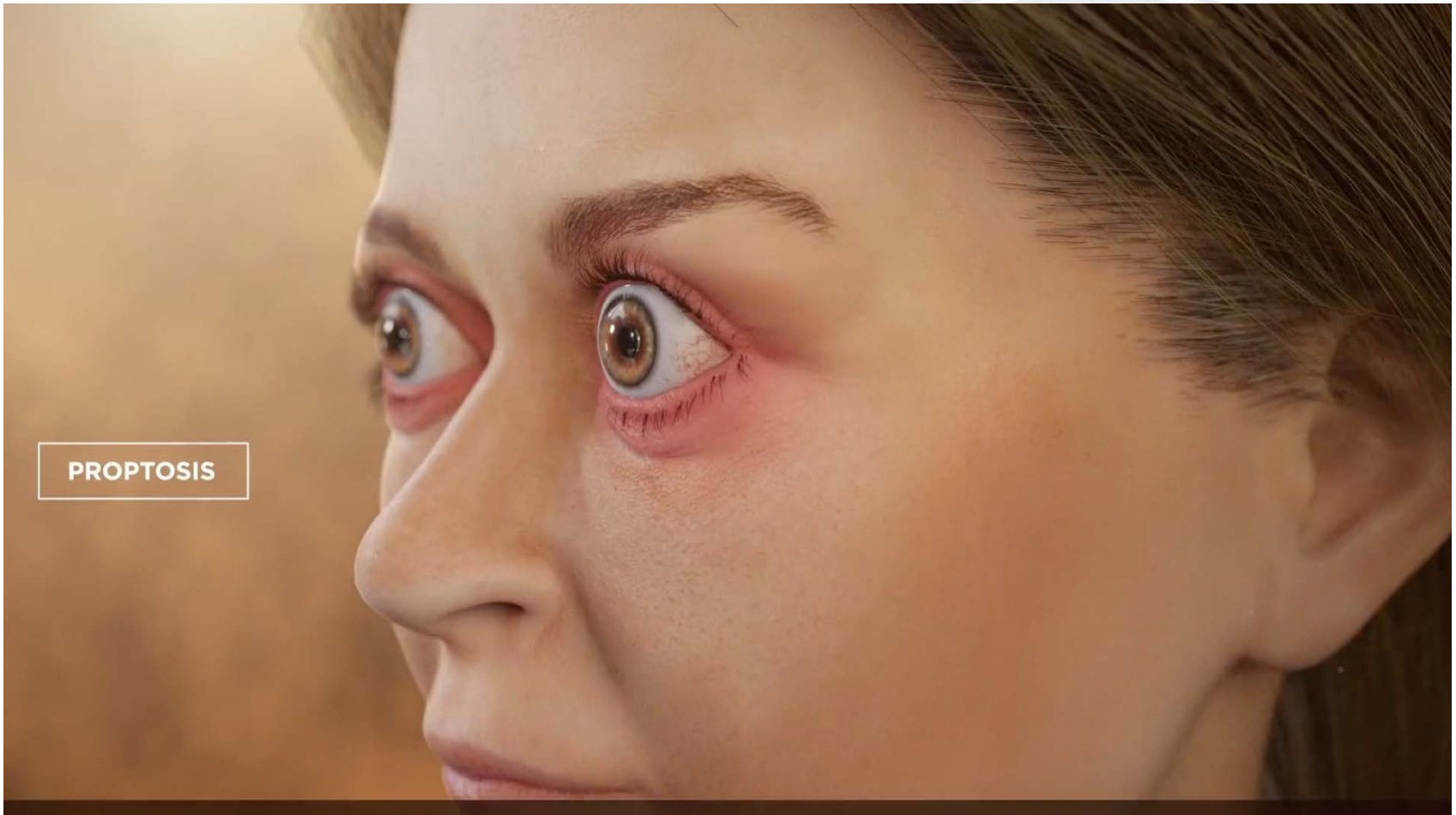


ETIOPATOGENIE





MANIFESTĂRI CLINICE

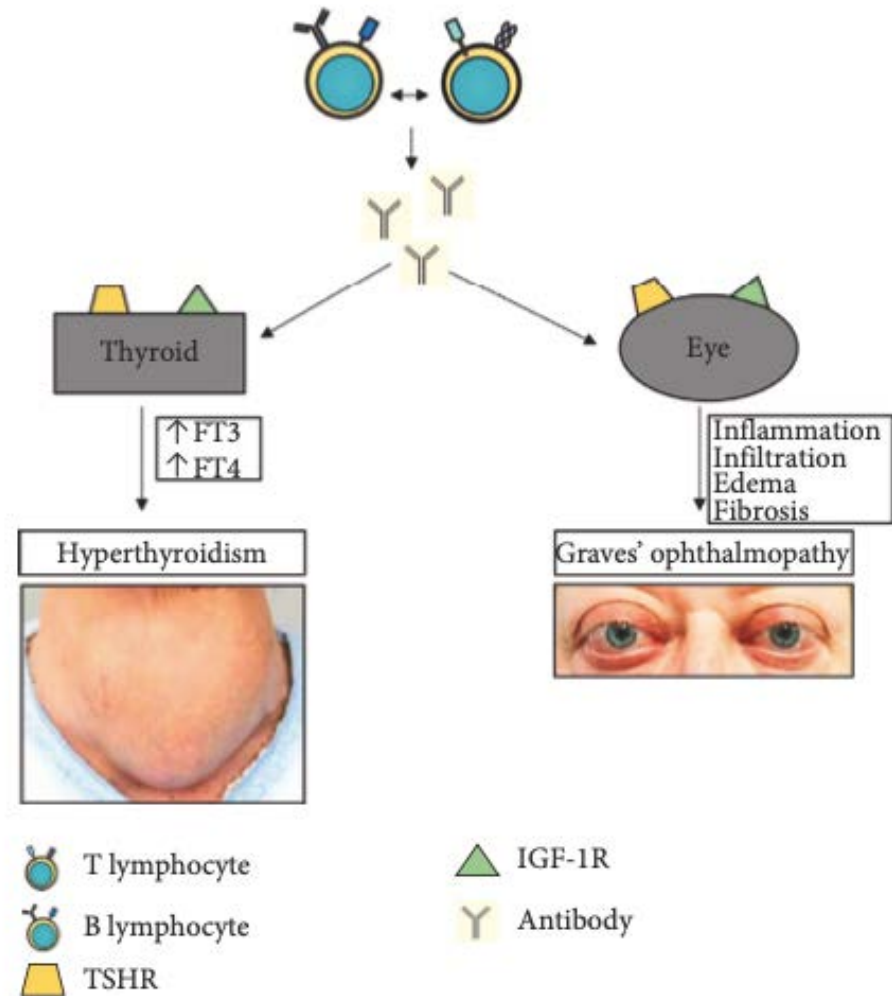


PROPTOSIS



PATOBIOCHIMIE. BIOMARKERI ACTUALI

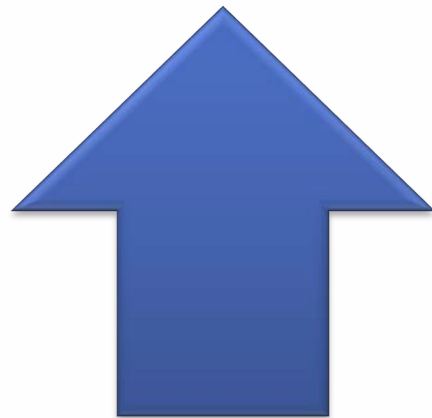
- TSH, T3, T4, AcTPO, AcTSHR
- Nivelul citokinelor în sânge



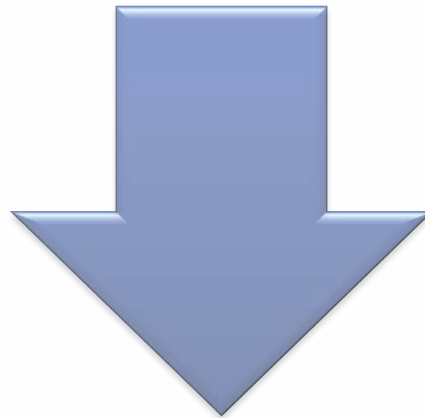


PATOBIOCHIMIE. BIOMARKERI POTENȚIALI

Din cei mai promițători biomarkeri, depistați în componentele lacrimilor, care corelează cu activitatea și severitatea bolii, au fost depistați a fi :



IL-1b, IL-6, IL- 13, IL-17, IL-18, TNF- α și Cistatina-C, Proteina Indusă de Prolactină



IL-10 și dehidrogenaza retiniană, Proteina de cuplare a calciului S100A4



PATOBIOCHIMIE. BIOMARKERI POTENȚIALI

OT activă:

▲ IL- 1 β , IL-6, IL-8,
alfa-1-
antichimotripsină

OT stabilă:

▲ IL- 2



MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

- Au fost analizate 61 articole și cărți
- Studiul retrospectiv realizat în cadrul secției de Endocrinologie a Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga", în perioada ianuarie 2018 - august 2020, cu analizarea a 84 cazuri de OT.
- S-au inclus datele privind vârsta, sex, mediul de trai, afectarea tiroidiană de fond, manifestările clinice oftalmologice, debutul patologiei tiroidiene și a celei oculare, severitatea și activitatea bolii, nivelul **hormonilor TSH; T3, T4 și anticorpilor AcTPO, AcTSHR** la momentul internării. **Corelația dintre severitate și activitatea bolii cu nivelul markerilor biochimici.**



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

- OT prevalează în rândul femeilor- 64,3%, la bărbați fiind 35,7%. Raportul aproximativ 2:1.
- Vârsta medie pe grup este de 49 ani. Femeile sunt afectate la o vârstă mai tânără, vârsta medie pentru femei fiind de 29 ani, iar pentru bărbați 48 ani.
- Prevalență pentru mediul rural: 57.2%, iar urban: 42.8%.



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

Afecțiunea tiroidiană de fond

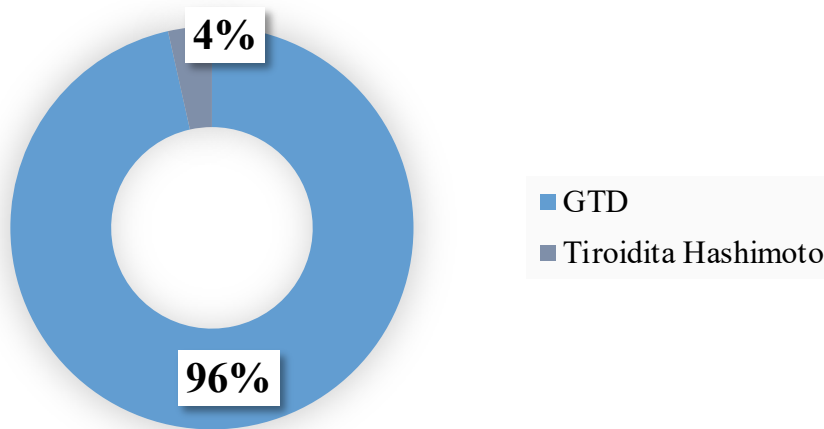
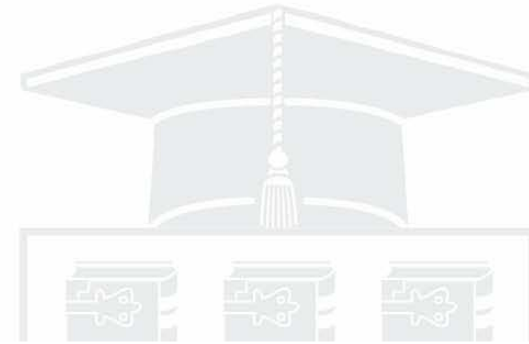


Fig.6 Raportul afecțiunilor de fond determinate



Debutul comparativ al OT cu afecțiunea tiroidiană

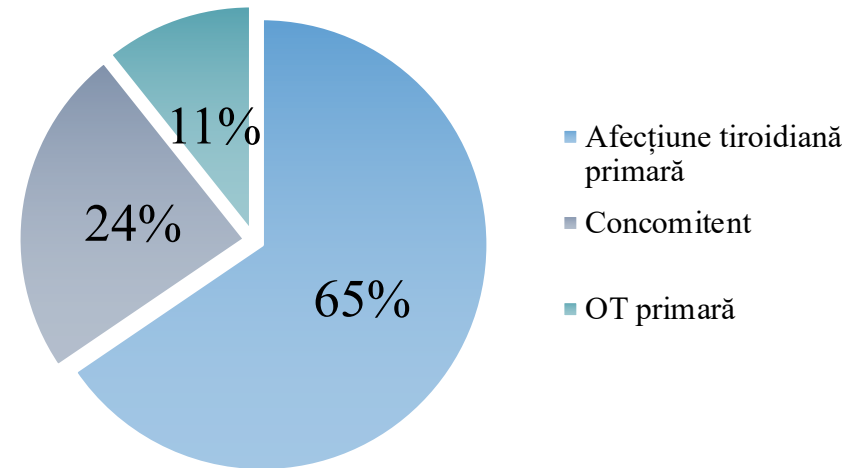


Fig. 7 Corelația dintre debutul afecțiunii tiroidiene și a OT



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

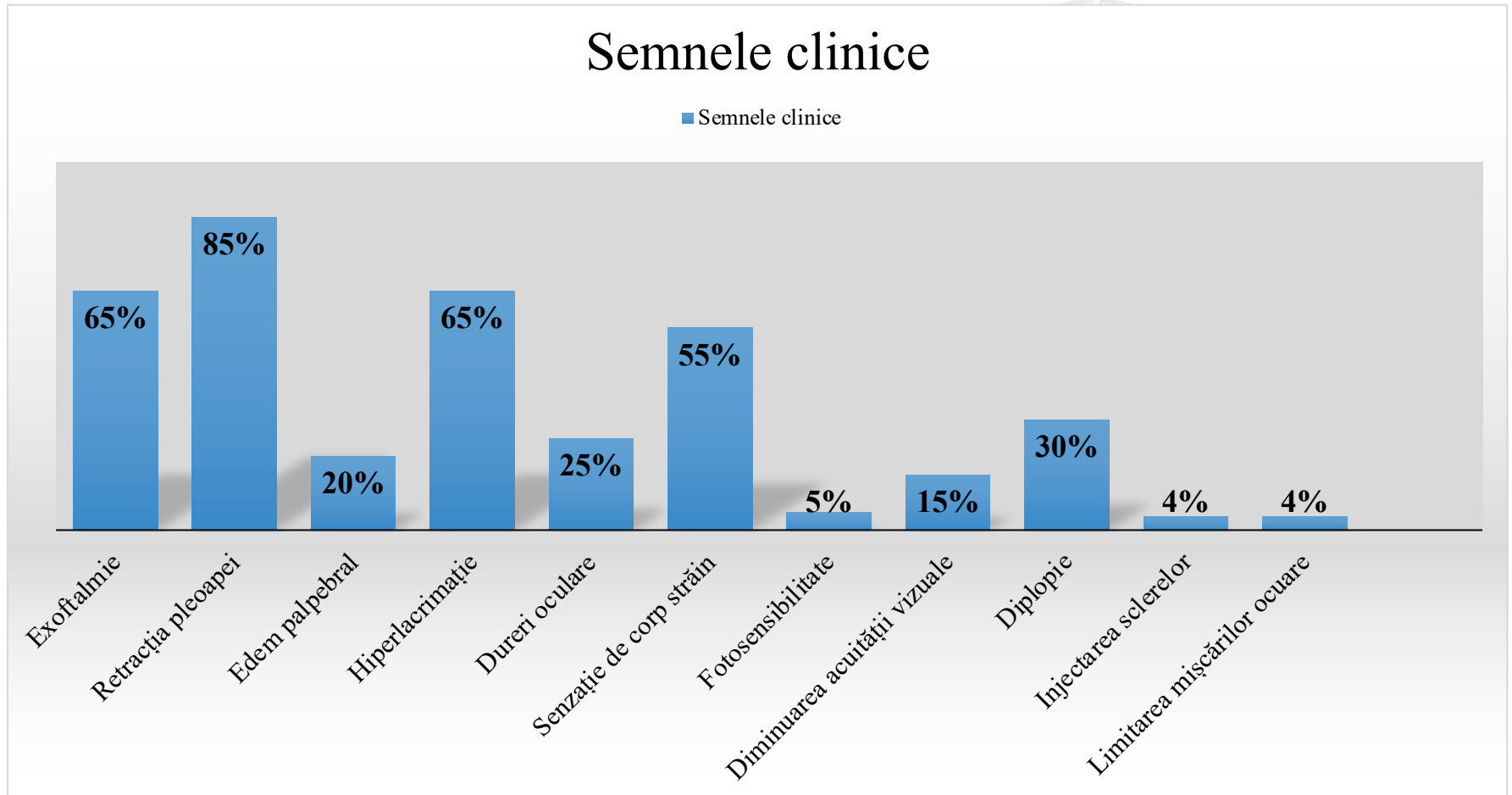


Fig. 8 Frecvența semnelor clinice a OT



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

PROFILUL HORMONAL

■ Procentajul pacienților

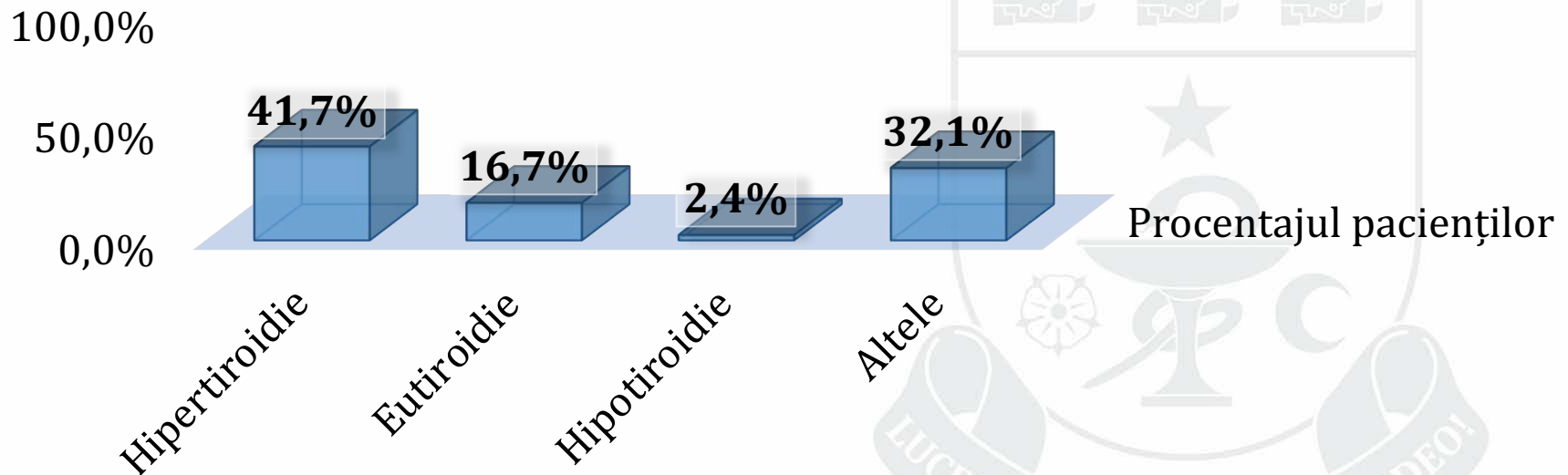
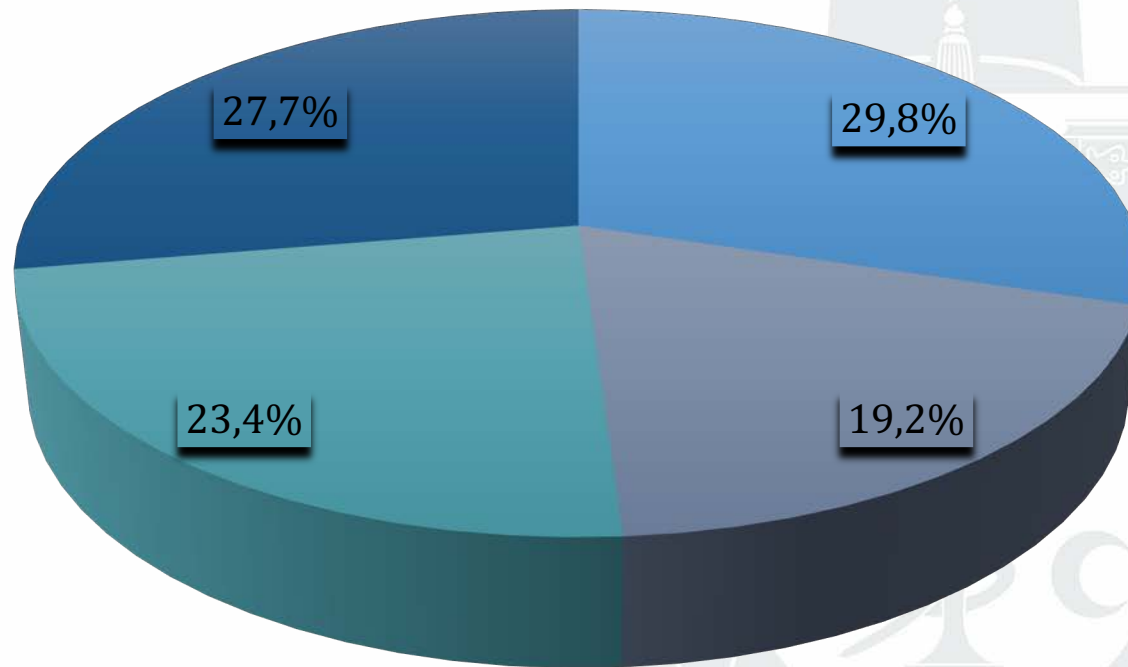


Fig. 9 Profilul hormonal al pacienților. *Altele* includ: *Hipertiroidism izolat de T3 sau T4, hipotiroidism izolat de T4 și hipertiroidism T3 concomitent cu hipotiroidism T4.*



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

AcTPO



■ Norma ■ 35- 300 UI/ml ■ 310- 700 UI/ml ■ >700 UI/ml

Fig.10 Profilul anticorpilor AcTPO la 47 pacienți



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

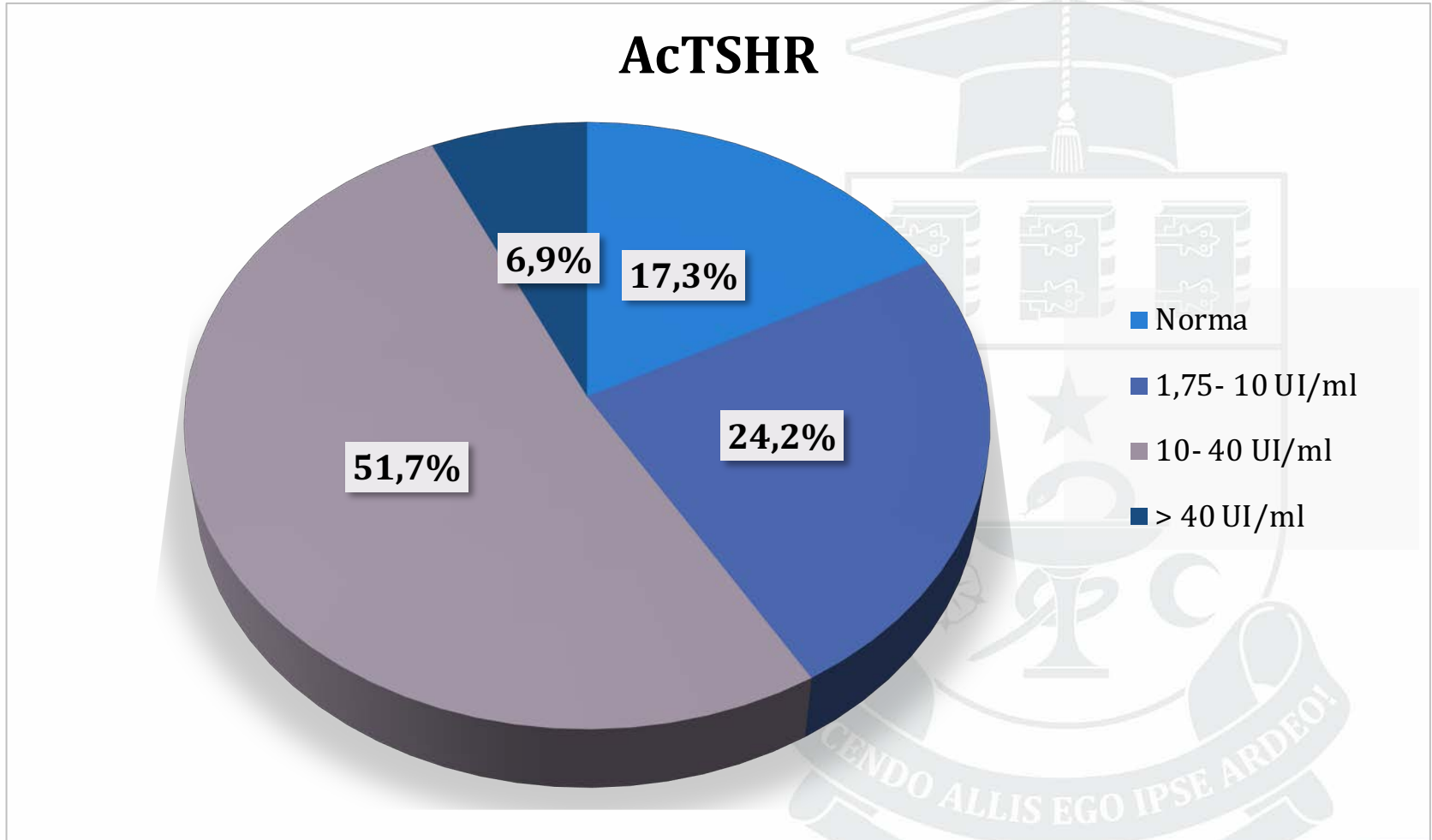


Fig. 11 Profilul anticorpilor AcTSHR la 29 pacienți



REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

- 📌 Profilul heterogenic al biomarkerilor
- 📌 Debutul variat al manifestărilor clinice
- 📌 Abordare multidisciplinară a pacienților
- 📌 Corelația între dozarea biomarkerilor și severitatea OT
- 📌 Utilizarea biomarkerilor noi, lacrimali, în managementul OT



CONCLUZII

1. În literatura de specialitate sunt numeroase încercări reușite de a descrie detaliat patobiochimia maladiei, ceea ce sporește și randamentul cercetărilor la capitolul diagnostic precoce și management corespunzător.
2. Pacienții care se internează cu hipertiroidism și afectare oculară au șansă mai mare de a fi diagnosticați la timp și de a primi un tratament adecvat, comparativ cu pacienții internați cu hipotiroidie sau eutiroidie.



CONCLUZII

3. Atât severitatea bolii, cât și activitatea ei, este greu de determinat în baza dozării biomarkerilor activi, acest capitol fiind bazat mai mult pe examenul obiectiv al pacienților și examenul imagistic al orbitelor.

4. Determinarea unor biomarkeri siguri și efectivi, rămâne a fi o provocare pentru medicii din toată lumea. Dar se pare că cercetările la capitolul componenței lacrimilor ca material biologic, ne duc spre un potențial rezultat impunător



- ” Frumusețea unei femei trebuie să se vada prin **ochii** ei, pentru că este poarta care duce la inima, locul unde dragostea rezidă.”

Audrey Hepburn





ANEXE



Advances in Potential Biomarkers for Thyroid Eye Disease

Author: Olga CLIPII¹

Scientific Coordinators: Ecaterina PAVLOVSKI^{1,2}

Affiliations: ¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

²Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry

Introduction: Thyroid Eye Disease (TED), one of the most distressing and complex ophthalmopathies, that is potentially sight threatening, debilitating and disfiguring, is caused by retro-orbital inflammation to which orbital fibroblast activation is a crucial contributor. Ocular involvement is explained by the expression of TSH-R in adipocytes, fibroblasts, and lymphocytes of the orbit. Currently, there are very few studies focused on the association of a specific biomarker in TED development.

Methods: Were selected articles published on PubMed, Hindawi, Scopus, Science Direct databases over a 10 years period. The keywords used: thyroid eye disease, biomarkers, tear.

Results: Some studies discovered a difference in cytokines levels in tears between severe and moderate activity: elevated IL-6, IL-13, and TNF- for severe activity and enhanced IL- 10, IL- 8 and IL-12p70 for both. Impressive research demonstrated the involvement of proteins from defensin and cathelicidin families. A significant difference in proinflammatory protein levels like IL- 1b, IL- 6, IL-7, IL-10, TNF- in active TED compared with inactive TED and healthy control group. Current studies show captivating results in tear proteins level of Calcium binding protein A4 and Prolactin Induced Protein. This review presents the latest updates of potential biomarkers and the correlation with clinical activity and severity of TED. In addition to the study of traditional biological fluids, there is a progressive trend of researching the tear composition of patients with active and inactive TED, compared to control groups.

Conclusion: TED is a very severe and not enough studied disease. The discovery of an accurate molecular tool for an early diagnosis and evidence of treatment efficiency would improve the management of the pathology and the quality of patients' life. The study of biomarkers involved in TED shows continuous progress, especially research on the tear composition of these patients, being a non-invasive test with most objective parameters of local and systemic affection of thyroid associated orbitopathy.

Keywords: Thyroid ophthalmopathy; biomarkers; tear





ANEXE

IMSCB

Series IMSCB code 1875 no. 7017

The International Medical Students' Congress of Bucharest
Presents this

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

TO

OLGA CLIPII

For authoring the scientific paper entitled *Advances in Potential Biomarkers for Thyroid Eye Disease*, presented in the FUNDAMENTAL SCIENCES section, in the fourth edition of the IMSCB.

IMSCB President,
Andreea Florentina Tomescu

Administrative Coordinator,
Sorina-Elena Băiașu

Scientific Coordinator,
Ileana-Ruxandra Spătaru

MSSB President,
Mihai-Cristian Persu



The International Medical Students' Congress is organised by the Medical Students' Society of Bucharest, under the aegis of the "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy of Bucharest, between the 9th and the 13th of December, 2020.



Vă mulțumesc pentru atenție!

