

Original

Niveles de anti-TPO y su relación con la actividad de lupus eritematoso sistémico en pacientes de consulta externa

Elena Raquel Torres Aguilar¹, Jorge Jiménez¹, Ricard Cervera²

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, III Cátedra de Clínica Médica, San Lorenzo, Paraguay

²Universidad de Barcelona, Hospital Clinic, Barcelona, España

RESUMEN

Fecha de envío

05/10/20

Fecha de aprobación

29/10/20

Palabras claves

Lupus Eritematoso Sistémico, Anticuerpos anti-TPO, Enfermedad Tiroidea Autoinmune

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a múltiples órganos y puede asociarse a otras patologías autoinmunes como la Enfermedad tiroidea autoinmune (ETA). El hipotiroidismo es la afectación más frecuente dentro de las patologías tiroideas.

Objetivo: Determinar la presencia y las concentraciones en sangre de los anti TPO en pacientes con LES. Establecer si las concentraciones elevadas de anticuerpos anti TPO están relacionadas con mayor nivel de actividad lúpica medida por SELENA-SLEDAI.

Metodología: Estudio observacional de corte transversal, descriptivo con componente analítico. Muestreo no probabilístico a conveniencia de casos consecutivos. Población enfocada: Pacientes con LES que tengan o no enfermedad tiroidea conocida. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de LES según los criterios del ACR/EULAR, con duración de la enfermedad mayor a 12 meses.

Resultados: Se incluyó a 54 pacientes con LES con un valor de la media de la edad de $37,40 \pm 12,86$ años, en los cuales se encontró una prevalencia de 20,37 % de pacientes con anti-TPO positivos. El valor de la media de las concentraciones de anti TPO en los pacientes que resultaron positivos fue de 58,9 mU/l. En relación al perfil tiroideo de los pacientes con anti TPO positivo, el 55 % de ellos tenían niveles de TSH elevados con un valor de la media de las concentraciones de la TSH de $27,48 \pm 4,4$ mU/l. De los 11 pacientes con niveles de anti-TPO positivo y LES, el 45,45 % presentó concentraciones de las hormonas tiroideas compatibles con hipotiroidismo.

Conclusión: Este estudio constató una prevalencia de coexistencia de LES y Enfermedad Tiroidea Autoinmune del 38,8%. Estos pacientes presentaban un perfil tiroideo compatible con hipotiroidismo en su mayoría. No se encontró relación entre tener anticuerpos anti-TPO positivos y la actividad del LES, así como tampoco con los demás indicadores de actividad.

Autor para correspondencia:

Correo electrónico: eltorres@med.una.py
(E. R. Torres Aguilar)

Anti-TPO levels and its relationship with the activity of systemic lupus erythematosus in outpatient patients

ABSTRACT

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Anti-TPO antibodies, Autoimmune Thyroid Disease

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that affects multiple organs and can be associated with other autoimmune pathologies such as autoimmune thyroid disease (ATD). Hypothyroidism is the most common disorder within the thyroid disease spectrum.

Objective: To determine the presence and serum levels of anti-TPO antibodies in patients with SLE and to establish whether high concentrations of anti-TPO antibodies are related to a higher score of disease activity measured by SELENA-SLEDAI.

Methodology: Observational, cross-sectional, descriptive study with an analytical component. Consecutive sampling was used to select patients. The target population was patients with or without known thyroid disease. Patients of both sexes, over 18 years of age, who satisfied ACR/EULAR classification criteria for SLE, with a disease duration greater than 12 months were included.

Results: A total of 54 patients with SLE were included, with a mean age of 37.4 ± 12.86 years. We found a 20.37% prevalence of anti-TPO antibody positivity. Mean anti-TPO level in patients who tested positive was 58.9 mIU/L. In relation to anti-TPO positive patients' thyroid profile, 55% had elevated TSH with a mean serum level of 27.48 ± 4.4 mIU/L. Out of 11 patients with positive anti-TPO levels, 45.45% had thyroid hormone levels compatible with hypothyroidism.

Conclusion: This study found a prevalence of ATD in SLE of 38.8%. Most of these patients had a thyroid profile compatible with hypothyroidism. No relationship was found between positive anti-TPO antibodies and SLE activity, as well as with other SLE disease activity markers.

Corresponding author

Email:
eltorres@med.una.py
(E. R. Torres Aguilar)

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una patología autoinmune crónica que afecta a varios órganos. Es compleja la interacción que existe entre los diferentes factores: genéticos, ambientales y hormonales, que conducen a la desregulación del sistema inmunológico, dando como resultado la generación de auto anticuerpos, el proceso inflamatorio y la destrucción de los órganos¹⁻³.

El LES puede presentarse en cualquier rango etario, el mayor porcentaje de pacientes inicia a edades desde los 15 a 40 años, con un predominio de mujeres de 9:1⁴. La prevalencia y la incidencia del LES puede variar según el sexo, edad o etnia de la población estudiada^{5,6}.

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio en LES varían desde síntomas y parámetros característicos, que en ocasiones pueden ser diagnósticos, hasta hallazgos inespecíficos comunes a otras enfermedades². Además, existen marcadores inmunológicos que ayudan en el diagnóstico⁷. Así también, él LES puede estar asociado a otras patologías autoinmunes órgano específicas como las que afectan la tiroides⁸⁻¹⁰. El hipotiroidismo es la manifestación más frecuente dentro de las patologías tiroideas autoinmunes¹¹.

La Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA) constituye la Enfermedad Autoinmune (EAI) más común, afectando entre el 2-5% de la población general, con variación étnica y geográfica¹². Diferentes estudios a nivel mundial han evaluado la coexistencia de ETA

en personas con LES^{9,10}, encontrando que la ETA y la positividad para anticuerpos tiroideos es mucho más frecuente en los personas con LES comparado con la población general⁹.

Es por eso que este estudio tiene como objetivo principal conocer la prevalencia de anti-TPO positivos y las concentraciones medias de este anticuerpo en un grupo de pacientes con diagnóstico de LES que son seguidos en el Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, así como identificar la alteración del perfil tiroideo más frecuente y la relación de la presencia de estos anticuerpos con la actividad del LES.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de corte transversal, descriptivo con componente analítico. Muestreo no probabilístico a conveniencia de casos consecutivos. Pacientes con LES que tengan o no enfermedad tiroidea conocida, hombres y mujeres de 18 a 71 años de edad, con diagnóstico de LES que acuden regularmente a la consulta externa en hospitales públicos de Paraguay, entre el 1 de mayo de 2019 al 5 de junio de 2019.

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de LES, con duración > 12 meses que acepten participar del estudio, tengan o no trastorno tiroideo conocido.

Criterios de exclusión: el no dar conformidad a

participar de este estudio, embarazo, intervenciones recientes, pulsos de corticoides y/o sustancias radio iodada, tratamiento con amiodarona e historia de hospitalización en los últimos 6 meses.

Se les solicitó los siguientes estudios de laboratorios: Anticuerpos anti-TPO, ANA, anti DNA, C3-C4, TSH, orina simple. Estos estudios se realizaron según la técnica descrita por el fabricante del kit de laboratorio y fue procesado en un laboratorio debidamente habilitado de Asunción Paraguay.

Entre las variables clínicas de interés se registró la edad, sexo, y demás variables clínicas requeridas para el cálculo de la actividad de LES calculado por SELNA-SLEDAI¹³, tiempo de diagnóstico.

Se utilizó Excel 8.0, Epi Info 3.5.4 y se evaluaron las variables por medias y porcentajes, y la correlación con la prueba correlación de Pearson. Un valor de $p \leq 0,05$ será considerado significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron a 54 pacientes con criterios de LES. El valor de la media de la edad fue de $37,40 \pm 12,86$ años. El 92% era de sexo femenino, tal como se observa la tabla 1. Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes se describen en la misma tabla.

De los pacientes con LES incluidos 38,88 % (21/54) tenían conocimiento de presentar una ETA previa y el 10% (6/54) no lo sabían.

Del total de pacientes incluidos 20,37% (11 /54) presentaban anti-TPO positivo siendo del sexo masculino el 18,18% (2/11) y del sexo femenino el 81% (9/11). Del total de pacientes con anti-TPO positivos, 7/11 (63,63%) tenían diagnóstico previo de ETA, y 4/11 (36,36%) no se conocían portadores de ETA.

El 77,7% (21/27) de los pacientes con ETA y LES recibían tratamiento con levotiroxina. De estos pre-

Tabla 1 Características de los pacientes con LES incluidos en este estudio.

	Pacientes (N)
Total	54
Sexo F	50
M	4
Edad	$37,40 \pm 12,86$ años
N con Enfermedad Tiroidea previa	23/54 (42,6%)
N de pacientes con anti-TPO positivo	11/54 (20,4%)
Media de Anti TPO	100 ± 14 mU/l
Media de TSH	$4,2 \pm 3$ mU/l
Tiempo de evolución de LES	8 años (1-12)

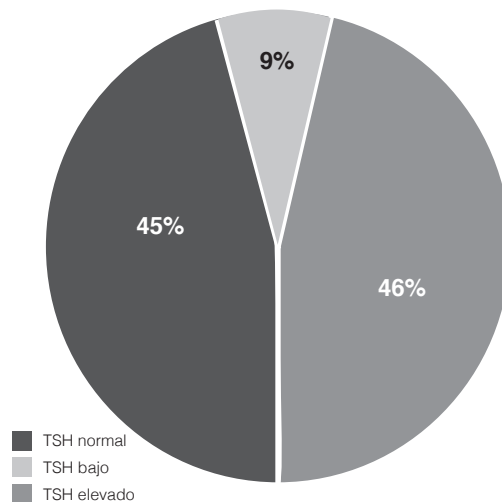


Figura 1 Distribución de los pacientes con anti-TPO elevados y nivel de TSH, N:11.

sentaban un valor de la media de la anti-TPO 128 ± 6 mU/L, frente a los 22,22% (6/27) que no recibían tratamiento con un valor de la media de las concentraciones de anti-TPO de $40,64 \pm 20$ mU/l.

En relación al perfil tiroideo de los pacientes con anti-TPO positivo, el 55 % de los pacientes tenían niveles de TSH alterado con un valor de la media de las concentraciones de la TSH de $27,48 \pm 4,4$ mU/l, tal y como se observa en el gráfico 1.

En relación a la actividad de la enfermedad, el valor de la media del SLEDAI de los pacientes fue de $4 \pm 3,49$. No se constató asociación entre la presencia de anti-TPO positivo y la presencia de algún parámetro de actividad o SLEDAI elevado tal y como se observa en la tabla 2.

Los pacientes con anti-TPO positivos tuvieron una asociación de 3,42 veces más que los pacientes sin anti TPO de tener actividad elevada del LES, pero esta asociación no presenta una significancia estadística, $p: 0,06$. Tampoco se observó una correlación estadística.

Tabla 2 Parámetros de actividad en pacientes con LES y anti TPO positivo.

Parámetros de actividad	N:11 Pctes con anti-TPO elevado (positivo)	N:43 Pctes con anti-TPO Bajo (negativo)	P
Anti DNA			
• Positivo	6	13	0,2
• Negativo	5	30	
Complementos			
• C3 disminuido	2	12	0,87
• C4 disminuido	3	15	
SLEDAI			
• Moderado	6	9	0,8
• Bajo	5	34	

sticamente significativa entre los valores del SELENA-SLEDAI y las concentraciones del anti-TPO.

El análisis de asociación se observa en la tabla 2.

DISCUSIÓN

Varios estudios han evaluado la asociación entre LES y la autoinmunidad tiroidea^{10,14,15}, pero los resultados de estos estudios han sido inconsistentes. Además, la mayoría de estos estudios utilizaron un tamaño de muestra pequeño, lo que limita su poder para detectar si una asociación entre LES y autoinmunidad tiroidea está presente. El meta-análisis de Xi-Feng Pan¹⁶, evaluó cuantitativamente si existe una asociación entre autoinmunidad tiroidea y LES, el metaanálisis mostró que la prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con LES era significativamente mayor que en los grupos de control. Con respecto a los anti-TPO, hubo una asociación positiva entre la positividad anti-TPO y LES en poblaciones africanas y europeas (OR = 4,55, IC 95% = 1,33–15,49; OR = 2,32; IC del 95% = 1,62–3,32, respectivamente), pero no se observó en Asia ni en las poblaciones estadounidenses (OR = 0,66, IC 95% = 0,16–2,76; OR = 1,10, IC 95% = 0,55–2,24, respectivamente).

En este estudio se constató una prevalencia de coexistencia de LES y ETA del 38,8%, un porcentaje superior a lo encontrado en otro estudio publicado por Antonelli y col, donde se observó que el 14,3% presentaban esta coexistencia^{17,18}, de los cuales un 20,3% tenían niveles de anticuerpos antitiroideos elevados al momento del estudio.

Cabe aclarar que tener niveles elevados de anticuerpos antitiroideos no significa que se tenga la enfermedad, ni gradúa la misma, es por eso que solo el 20,37% tenían títulos elevados de anti-TPO al momento del estudio. El estudio de Kumar¹⁹ col muestra que 12% fueron positivos para anticuerpos contra la tiroides, en esta investigación se encontró una mayor frecuencia (20,37%), pero cercano a este resultado, otros estudios revelan rangos que oscilan entre 15 a 20%; esto podría estar asociado a la prevalencia de ETA en el Paraguay como lo refiere el estudio de Pomata donde encontró causa Autoinmunes (9,4%) sobre 627 casos de pacientes que recibieron tiroidectomía total²⁰.

Es llamativo que los pacientes en tratamiento con levoiroxina hayan presentado niveles inferiores de anti-TPO a los pacientes no tratados.

La población estudiada estaba compuesta principalmente por mujeres, con edad media similar a la encontrada por Domínguez²¹ y colaboradores de 35,5 ± 12,1 años en su estudio realizado en Brasil en el 2016.

Con respecto a la actividad de la enfermedad del LES en los pacientes con función tiroidea alterada se encontró mayor actividad, siendo principalmente moderada, en comparación con el estudio de Domínguez donde encontraban en menor número.

Estudios previos (Mader y coll)²². No han establecido que el anticuerpo anti-TPO fluctúe con el estado de actividad de la enfermedad del LES, se puede asumir, por tanto, que la producción de anticuerpos antitiroideos no está relacionada con la actividad de la enfermedad. En la presente investigación tampoco se encontró relación entre tener anti-TPO positivos y la actividad del LES, así como tampoco con los demás parámetros de actividad.

Con respecto a los niveles anti-TPO y la asociación con la actividad de la enfermedad probablemente deban realizarse más investigaciones para confirmarla o no, con una población incluida más definida tanto por los niveles de actividad del SLEDAI como por la presencia de niveles de anti-TPO.

CONCLUSIÓN

Se ha encontrado que 38,88 % de los pacientes tenían previamente una ETA, y 11,11% fueron detectados en el estudio.

Del total de pacientes incluidos 20,37% (11 /54) presentaban anti-TPO elevado los cuales tenían ETA asociada.

En relación al perfil tiroideo de los pacientes con anti-TPO elevado, el 55% de los pacientes tenían niveles de TSH elevados y el 45,45% presentó niveles de hormonas tiroideas compatibles con hipotiroidismo.

Finalmente, no se constató asociación entre la presencia de anti-TPO positivo y la presencia de algún parámetro de actividad o el score de SELENA-SLEDAI elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad? *Reumatol Clínica* [Internet]. 2016;12(5):274–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X16000103>

2. Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Clinical and laboratory manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud*. 2016 May 10;14(1):94–104.
3. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I. Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. Vol. 11, *Reumatología Clínica*. 2015. p. 27–32.
4. López-longo FJ, Calvo-alén J, Galindo-izquierdo M, Loza E, García MJ, Yebenes D. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad de Reumatología : objetivos y metodología España. *Reumatol Clin*. 2014;10(1):17–24.
5. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2006–17.
6. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1).
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–12.
8. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gómez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43(3):256–64.
9. Barragán-Garfías JA, Zárateb A. Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido conectivo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2013;51(2):e1-5. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=8929623&lang=es&site=ehost-live>
10. Pérez de Alejo Rodríguez M, Martínez Delgado JF, Silverio Martínez E. Alteraciones de la tiroides en el lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica del Cent* [Internet]. 2010;4(4):9–13. Available from: http://www.actamedica.sld.cu/r4_10/tiroides.htm
11. Alcázar C, Juan DS, Real C. cartas al director Lupus eritematoso sistémico e hipotiroidismo central cartas al director. 2011;763–4.
12. Ramírez Pulgarín S ; Martínez Sánchez L ; Jaramillo Jaramillo L. Enfermedad tiroidea: Una aproximación clínica y genética. *Arch Med Manizales*. 2016;57(70):359–72.
13. Miniño M. Índice De Actividad Lúpica Y Tratamiento Del Lupus Eritematoso En Dermatología. *Dermatología Rev Mex*.2008;52(1): 20–8.
14. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(2):174–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
15. Franco JS, Amaya-Amaya J, Molano-González N, Caro-Moreno J, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):943–50.
16. Pan X-F, Gu J-Q, Shan Z-Y. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Have Higher Prevalence of Thyroid Autoantibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(4): 1–12. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0123291>
17. Alessandro A, Fallahi P, Mosca M, Martina SF, Rufinelli Ilaria, Corti A, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism*. 2010;59(6):896–900.
18. Ferrari SM, Elia G, Virili C, Centanni M, Antonelli A, Fallahi P. Systemic lupus erythematosus and thyroid autoimmunity [Internet]. Vol.8, *Frontiers in Endocrinology*. 2017. p. 1–6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00138/full>
19. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):73–8.
20. Pomata CD. Frecuencia de Patologías Tiroideas con Tratamiento Quirúrgico Frequency of Thyroid Diseases with Surgical Treatment. *Rev Salud Pública Parag* [Internet]. 2015;5 no(Enero-Junio 2015): 9–17. Available from: <http://www.ins.gov.py/revistas/index.php/rssp/article/viewFile/317/251>
21. Domingues S L; Torres Gonçalves F; Mendonça M L; Pereira J; Limongi J E; Ranza R et al. High Prevalence of Hyrotioidism in Systemic Lupus Eritematosus Patients Without an Increase in Circulating Anti-Thyroid Antibodies. *Endocr Pract*. 2017;23(11):1304–11.
22. Mader R, Mishail S, Adawi M, Lavi I, Luboshitzky R. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Relation to disease activity. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1891–4.