

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE VICTOR BABEȘ DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENT VII - MEDICINĂ INTERNĂ II**

CRISTINA MIHAELA CEPEHA



**ABORDĂRI ELASTOGRAFICE ÎN TIROIDITĂ: TEHNICILE
STRAIN ȘI SHEAR-WAVE ÎN EVALUAREA POPULAȚIEI
ADULTE ȘI PEDIATRICE**

R E Z U M A T

Conducător Științific
Prof. univ. dr. DANA STOIAN

Timișoara

2024

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VII
Lista abrevierilor.....	VIII
Lista figurilor	XI
Lista tabelelor	XV
Mulțumiri	XVI
INTRODUCERE.....	XVII
PARTE GENERALĂ.....	1
1. TIROIDITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ.....	1
1.1. Definiție și etiopatogenie	1
1.1.1. Susceptibilitatea genetică.....	2
1.1.2. Epigenetica	3
1.1.3. Imunitatea celulară și umorală	4
1.1.4. Factorii de mediu	5
1.2. EPIDEMIOLOGIE.....	6
1.3. DIAGNOSTICUL	7
1.3.1. Examenul clinic.....	7
1.3.2. Analize de laborator	8
1.3.3. Diagnosticul imagistic	9
1.3.3.1. Ultrasonografia convențională	9
1.3.3.2. Evaluarea Color Doppler și Power Doppler	14
1.3.3.3. Aplicații avansate ale ecografiei	15
1.4. Complicații și tratament	15
1.4.1. Hipotiroidismul asociat HT.....	15
1.4.2. Asocierea dintre HT și cancerul tiroidian	17
1.4.3. Complicații rare	18
1.5. Particularități la copii și adolescenți	19
1.5.1. Aspecte clinice.....	19
1.5.2. Aspecte ecografice la pacienții pediatrici.....	19
1.5.3. Particularități ale tratamentului	21
2.TEHNICI ELASTOGRAFICE	22

2.1. Principii generale	22
2.2. Elastografia de tip strain (cvasistatică)	23
2.2.1. Generalități	23
2.2.2. Achiziția imaginilor și măsurarea	23
2.2.3. Limitările tehnicii	24
2.2.4. Argumente pentru utilizarea SE în evaluarea tiroidiană	26
2.3. Elastografia de tip shear-wave (cu unde de forfecare).....	27
2.3.1. SWE – tehnici	27
2.3.2. Achiziția imaginilor și măsurarea	28
2.3.3. Limitările tehnicii	29
2.3.4. Argumente pentru utilizarea SWE în evaluarea tiroidiană	29
2.4. Elastografia tiroidiană la copii – Perspectivă actuală	30
 PARTE SPECIALĂ.....	31
3. OBIECTIVE GENERALE.....	31
4. Studiul I: ROLUL ELASTOGRAFIEI STRAIN ÎN DETECTAREA TIROIDITEI AUTOIMUNE ÎN POPULAȚIA ADULTĂ.....	32
4.1. Obiectivul studiului	32
4.2. Material și metodă	32
4.2.1. Subiecți și colectarea datelor	32
4.2.2. Ultrasonografie Conventională și Examinare Elastografică	33
4.2.3. Analiza statistică	35
4.3. Rezultate	36
4.4. Discuții	43
4.5. Concluzii.....	45
5. Studiul II: ROLUL ELASTOGRAFIEI STRAIN ÎN DETECTAREA TIROIDITEI AUTOIMUNE ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ.....	47
5.1. Scopul studiului	47
5.2. Material și Metodă	47
5.2.1. Pacienți și colectarea datelor	47
5.2.2. Ultrasonografie Conventională și Evaluare Elastografică	48
5.2.3. Analiza statistică	50
5.3. Rezultate	51
5.4. Discuții	55

5.5. Concluzii.....	58
6. Studiul III: ELASTOGRAFIA SWE: VALOARE DIAGNOSTICĂ LA COPIII CU TIROIDITĂ CRONICĂ AUTOIMUNĂ.....	59
6.1. Scopul studiului	59
6.2. Material și metodă	59
6.2.1. Participanți – criterii de includere și de excludere	59
6.2.2. Ultrasonografia Conventională și 2D-SWE	60
6.2.3. Analiza statistică	63
6.3. Rezultate.....	64
6.4. Discuții	68
6.5. Consluzii.....	72
7. Studiul IV: EVALUAREA COMPARATIVĂ A ELASTOGRAFIEI STRAIN ȘI SHEAR WAVE ÎN DIAGNOSTICUL TIROIDITEI AUTOIMUNE LA COPII	73
7.1. Obiectivul studiului	73
7.2. Material și metodă	73
7.2.1. Participanți și colectarea datelor	73
7.2.2. Ultrasonografie Convențională și Evaluare Elastografică	74
7.2.3. Analiza statistică	76
7.3. Rezultate.....	76
7.3.1. Elastografia tip strain	77
7.3.2. Elastografia tip shear-wave.....	79
7.3.3. SWE vs Strain	81
7.3.4. Terapia de substituție cu levotiroxină.....	83
7.3.5. Corelații	84
7.4. Discuții	85
7.5. Consluzii.....	89
CONCLUZII FINALE	90
BIBLIOGRAFIE.....	92
ANEXE	I

PARTEA GENERALĂ

Importanța tiroiditei cronice autoimune (TCA) atât la adulți, cât și la copii este din ce în ce mai recunoscută. Prevalența acestei patologii este în continuă creștere, în special la generația mai tânără, ceea ce subliniază cât de important este recunoașterea și tratamentul de la o vârstă fragedă. Deoarece funcția tiroidiană este crucială pentru creștere, dezvoltare și starea generală de bine, tiroidita autoimună poate avea efecte importante asupra sănătății copiilor.

Elastografia, o metodă relativ recentă, dar bine documentată, a fost utilizată pentru a aprecia rigiditatea glandei tiroide prin evaluarea distorsiunii țesutului sub presiune. Aceasta poate fi aplicată extern, de mana examinatorului, în cazul elastografiei strain (SE), sau intern, cum se întâmplă în tehnica cu unde de forfecare – shear-wave (SWE), unde sunt generate unde controlate monoplane sau biplane de către aparat. Nivelul de elasticitate dictează gradul de compresie sau distorsiune, conducând la modificări în formă pe care sonda de ultrasunete le detectează. Acest proces generează fie rezultate calitative, reprezentate prin hărți colorate, fie măsurători cantitative. Există studii pe loturi mari de pacienți care au demonstrat utilitatea elastografiei tiroidiene în boala nodulară, însă utilizarea acestei metode în patologia difuză este încă la început.

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVE GENERALE

Având în vedere prevalența în creștere a bolilor tiroidiene autoimune, există o nevoie tot mai mare de metode diagnostice noi și abordări pentru în ceea ce privește monitorizarea progresului bolii. Prin urmare, obiectivul acestei teze este de a evalua eficacitatea elastografiei în diagnosticarea tiroiditei autoimune la copii și adulți. Obiectivele de cercetare au fost următoarele:

1. Analizarea valorii predictive a elastografiei strain pentru prezența tiroiditei cronice autoimune la adulți;
2. Propunerea unui scor de predicție care să conțină indici de elasticitate pentru a crește acuratețea diagnostică în cazul tiroiditei cronice autoimune;
3. Verificarea reproductibilității rezultatelor obținute în populația adultă la populația pediatrică utilizând elastografia strain;
4. Evaluarea acurateții diagnostice a elastografiei cu unde de forfecare și compararea nivelurilor de elasticitate tiroidiană ale copiilor și adulților;
5. Realizarea unei analize comparative a celor două tipuri de elastografie în evaluarea copiilor cu tiroidită autoimună cronică.

2. STUDIU I: ROLUL ELASTOGRAFIEI STRAIN ÎN DETECTAREA TIROIDITEI AUTOIMUNE ÎN POPULAȚIA ADULTĂ

2.1. SCOPUL STUDIULUI

Acest studiu a fost conceput pentru a evalua performanța SE ca metoda adjuvantă a ecografiei tiroidiene convenționale în identificarea tiroiditei Hashimoto (HT) și pentru crearea unui scor de predicție pentru a îmbunătăți acuratețea diagnostică.

2.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Această studiu prospectiv s-a desfășurat între iulie 2019 și iulie 2020 la Centrul Medical "Dr. D" și a cuprins pacienți cu TCA. Au fost examinați două sute cincizeci de participanți; 180 dintre aceștia au fost diagnosticați cu TCA, confirmată de nivele semnificativ crescute ale anticorpilor anti-tireoperoxidaza (TPOAb) și antitiroglobulina (TGAb) (10 bărbați și 170 femei, cu vârste cuprinse între 18 și 72 de ani). Grupul de control a fost format din șaptezeci de indivizi sănătoși (4 bărbați și 66 femei cu vârste cuprinse între 19 și 68 de ani) cu niveluri normale ale hormonilor tiroidieni, titruri de anticorpi și aspect ecografic normal al glandei tiroide. Fiecare participant la studiu se afla în eutiroidie. Nouăzeci și doi dintre cei 180 de pacienți diagnosticați cu TCA erau eutiroidieni, dar sub tratament substitutiv cu LT4 (levotiroxină). Pacienții cu boala Basedow, patologii tiroidiene nodulare sau cancere tiroidiene nu au fost incluși în studiu. Pacienții cu antecedente de lobectomie sau tiroidectomie subtotală au fost, de asemenea, excluși din grupul de studiu. Cazurile cu un aspect ecografic sugestiv pentru TCA dar cu valori normale ale anticorpilor antitiroidieni, nu au fost incluse în studiu. Au fost luate în considerare următorii parametri: TSH- hormon de stimulare tiroidiană, FT4-tiroxină liberă, TPOAb și TGAb. Cu ajutorul unui aparat Hitachi Preirus (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japonia) cu un transducer multifrecvențial linear 5–15, s-a efectuat ecografie tiroidiană în modul B și SE.

2.3. REZULTATE

Când a fost utilizată media strain ratio (SR), pragul optim pentru predicția TCA a fost $SR > 1,64$ (AUROC = 0,87, Se = 69%, Sp = 92%, PPV = 95,4%, și NPV = 54%). Atunci când au fost utilizate valorile SR maxime, s-a determinat următorul prag de predicție TCA: $SR > 1,9$ (AUROC = 0,80, Se = 70,5%, Sp = 75%, PPV = 78,8%, NPV = 54,5%), în timp ce atunci când au fost utilizate valorile SR minime, au fost obținute următoarele valori: $SR > 1,1$ (AUROC = 0,75, Se = 69,4%, Sp = 67,5%, PPV = 82,4%, NPV = 52,9%). Aria de sub curba ROC ar trebui să fie cât mai aproape de 1 posibil pentru a îmbunătăți predictivitatea testului. Media SR a avut cea mai mare valoare predictivă, urmată de SR maxim și SR minim. Din acest motiv, SR mediu va servi drept standard pentru determinările ulterioare. Comparativ cu grupul de control, subiecții cu CAT au prezentat o creștere semnificativă a rigidității tiroidiene ($2,81 \pm 2,11$

versus $1,03 \pm 0,51$; $p = 0,0001$). Pentru a prezice apariția TCA, valoarea pragului ideal s-a dovedit a fi $>1,64$ (AUROC = 0,87, Se de 69%, Sp de 92%, PPV de 95,4%, și NPV de 54%). Valori crescute sunt evidente la pacienții cu tiroidită autoimună cronică în comparație cu subiecții sănătoși în toate grupurile de vârstă mai mici de 60 de ani. Dintre cei 180 de pacienți diagnosticați cu TCA, 92 (51,1%) erau deja în faza de hipotiroidism și se aflau sub tratament cu hormoni tiroidieni la momentul examinării lor. Măsurătorile medii ale rigidității tiroidiene au fost semnificativ mai mari la pacienții cu hipotiroidism în tratament în comparație cu cei care aveau boala asimptomatică ($3,45 \pm 2,53$ versus $2,15 \pm 1,27$, $p < 0,0001$). S-a identificat o valoare prag optimă de $> 2,94$ pentru a prezice prezența stării de hipotiroidism la pacienții cu TCA, obținând o Se de 52,3%, Sp de 83,7%, PPV de 75,4%, NPV de 64,7%, și AUROC de 0,66. Ulterior, s-a efectuat o analiză de regresie multivariată folosind acești parametrii, rezultând următorul scor predictiv pentru TCA: $0,03 \times \text{valorile rigidității tiroidei} + 0,64$. Valoarea pragului optim pentru acest scor predictiv în identificarea TCA a fost determinată a fi $>0,7$, obținând AUROC de 0,97, Se de 95%, Sp de 95%, PPV de 99%, NPV de 68%, și un nivel de semnificație $p < 0,001$. Comparând valorile AUROC, s-a observat că scorul predictiv a depășit utilizarea singulară, doar a valorilor de rigiditate tiroidiană pentru predicția CAT ($p = 0,0018$).

2.4. DISCUȚII

În conformitate cu literatura de specialitate, descoperirile noastre au relevat diferențe semnificative între valorile medii SR ale pacienților cu tiroidită și grupul de control. După efectuarea analizei statistice, am identificat valoarea pragului optim ca fiind 1,64, prezentând o specificitate de 92% și o sensibilitate de 69%. Într-un studiu care a implicat 31 de pacienți diagnosticați cu CAT și 21 de subiecți sănătoși, s-a determinat un prag optim distinct de 0,677, demonstrând o sensibilitate de 96% și o specificitate de 67%. Pentru a stabili valoarea pragului ideal pentru diagnosticul tiroiditei autoimune cronice, studii extinse sunt imperios necesare, luând în considerare variațiile potențiale între populații și diferitele aparate utilizate. În conformitate cu cercetările anterioare, nu s-a descoperit nicio corelație între rigiditatea tiroidiană și valorile TSH. Diferențe între nivelurile de elasticitate au fost evidente și între grupul de pacienți aflați în tratament comparativ cu cei care nu au necesitat tratament. Având în vedere progresia TCA către starea de hipotiroidism care necesită terapie de substituție hormonală, prezența fibrozei în grupul de tratament pot fi atribuită unui curs prelungit al bolii. Această diferență între nivelurile de rigiditate tiroidiană între pacienții eutiroidieni și cei hipotiroidieni tratați a fost investigată anterior folosind SWE, obținându-se rezultate similar.

2.5. CONCLUZII

Rezultatele noastre confirmă contribuția substanțială pe care elastografia o poate oferi în evaluarea cazurilor de TCA. Elastografia strain se dovedește a fi un predictor promițător pentru identificarea tiroiditei autoimune, sugerându-și potențialul de a îmbunătăți diagnosticul ecografic al acestei afecțiuni. Punctul forte al cercetării noastre constă în implicarea unui număr semnificativ de subiecți, împreună cu evaluarea diferențelor în elasticitate în relație cu

statusul functional tiroidian. Introducerea unui scor predictiv pentru tiroidita autoimună aduce, de asemenea, o perspectivă diagnostică nouă.

3. STUDIUL II: ROLUL ELASTOGRAFIEI STRAIN IN DETECTAREA TIROIDITEI AUTOIMUNE IN POPULATIA PEDIATRICA

3.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Deși importantă, tiroidita autoimuna nu a fost suficient studiată în populația pediatrică. Astfel, acest studiu are ca scop evaluarea elastografică a parenchimului tiroidian afectat de TCA la copii. Ne-am propus să stabilim dacă există diferențe semnificative între nivelul de elasticitate al parenchimului tiroidian la copiii afectați de CAT față de cei sănătoși, precum și să stabilim o valoare-prag pentru diagnosticul de TH.

3.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Acest studiu prospectiv s-a desfășurat în perioada ianuarie-iulie 2022. Au fost incluși 52 de copii (14 băieți, 38 fete, cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani) diagnosticați cu TCA, împreună cu 22 de copii (5 băieți și 17 fete, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) fără patologie tiroidiană. Am inclus în studiul nostru copii cu tiroidită cronică autoimună diagnosticați pe baza examenului clinic, a aspectului ecografic și a nivelurilor crescute de anticorpi TPOAb și TGAb. Din 52 de copii cu TCA, 39 erau sub terapie de substituție hormonală. De asemenea, pentru lotul martor au fost incluși și copii fără patologie tiroidiană, cu analize de laborator normale și aspect ecografic normal. Pacienții cu patologie tiroidiană nodulară, afecțiuni maligne sau antecedente de intervenție chirurgicală tiroidiană au fost excluși din studiu. De asemenea, pacienții cu boala Graves sau cei cu tiroidită acută sau subacută nu au fost incluși în studiu. În plus, din cauza evaluării dificile, copiii cu vârsta sub 6 ani au fost excluși din studiu. De asemenea, nu au fost incluse cazurile care au avut rezultate sugestive ale ultrasonografiei pentru TCA, dar titruri normale de anticorpi antitiroidieni. Pentru fiecare copil au fost analizați următorii parametri: TSH, FT4, TGAb și TPOAb. Aparatul Hitachi Preirus cu o sondă liniară multi-frecvență 5-15 a fost utilizat pentru a efectua ecografia convențională în mod B și elastografia strain a tiroidei. Toți subiecții au fost evaluați clinic (inclusiv palparea tiroidiană și măsurarea înălțimii și greutateii), apoi a fost efectuată ultrasonografia tiroidiană. S-au măsurat diametre transversale (două dimensiuni) și un diametru longitudinal (o dimensiune), volumul tiroidian fiind calculat de aparat și exprimat în mililitri (mL). Folosind sonda perpendicular pe piele s-au aplicat compresii ușoare, repetitive. Toate imaginile au fost obținute în plan longitudinal. Culoarea albastră reprezintă rigiditate crescută, verdele sugerează rigiditate intermediară, iar roșu indică țesutul moale pe o hartă de culori albastru-verde-roșu. Două regiuni de interes (ROI) au fost poziționate pentru calculul raportului strain (SR). Țesutul tiroidian a fost reprezentat de ROI A, în timp ce ROI B a reprezentat mușchiul sternocleidomastoidian din fața parenchimului tiroidian ipsilateral. Fiecare lob a avut cinci măsurători succesive, iar valoarea medie a fost luată în considerare pentru analiză. Pentru fiecare lob, SR a fost calculat și prezentat automat.

3.3. REZULTATE

Măsurătorile elastografiei tiroidiene folosind elastografia strain au fost efectuate pe 74 de subiecți, 52/74 (70,3%) diagnosticați cu TCA și 22/74 (29,7%) fără patologie tiroidiană. Un total de 22 (29,8%) de subiecți au avut antecedente familiale de TCA, 3 (4%) au avut în antecedentele heredocolaterale altă patologie autoimună și 7 (9,5%) au avut în familie boli tiroidiene non-autoimune. Au fost obținute măsurători fiabile la 74/74 de subiecți (100%). În ambele grupuri, procentul de sex feminin a fost de peste 70%, comparativ cu sexul masculin, sub 30%. Nu au existat diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește greutatea sau înălțimea. Valoarea medie a TSH pentru grupul TCA a fost de $2,65 \pm 1,17$, în timp ce, pentru grupul de control, a fost de $3,28 \pm 1,08$ ($p = 0,0901$). Valoarea medie a Ft4 pentru copiii sănătoși a fost de $13,58 \pm 1,56$, în timp ce, pentru grupul TCA, a fost de $14,20 \pm 1,53$ ($p = 0,1175$). SE a fost efectuată pe ambii lobi tiroidieni și nu s-au constatat diferențe între valorile medii obținute în lobul stâng comparativ cu lobul drept pentru subiecții incluși în subgrupul TCA ($1,20 \pm 0,31$ vs. $1,18 \pm 0,27$; $p = 0,7264$), nici la subiecții sănătoși ($0,66 \pm 0,19$ vs. $0,70 \pm 0,24$; $p = 0,5432$). Valorile medii ale elasticității tiroidiene (TS) au fost semnificativ mai mari pentru copiii cu TCA comparativ cu martorii sănătoși ($1,19 \pm 0,25$ vs. $0,68 \pm 0,2$; $p < 0,0001$). La copiii cu TCA, nu s-a observat nici o diferență între valorile medii SR în funcție de gen ($1,19 \pm 0,24$ pentru femei vs. $1,20 \pm 0,30$ pentru bărbați; $p = 0,9014$). Valoarea-prag optimă determinată folosind valorile medii SR pentru predicția prezenței TCA la copii a fost $> 0,9$ (AUROC—0,90, Se—84,62%, CI 95 %: 71,9–93,2; Sp—95,45%, CI 95%: 77,2–99,9; PPV—97,8% și NPV—72,4%).

În ceea ce privește terapia de substituție, 75% (39/52) dintre copiii din grupul TCA au primit terapie de substituție cu LT4. Nu s-au găsit diferențe între valorile medii SR în cazurile hipotiroidiene preexistente comparativ cu cazurile eutiroidiene ($1,24 \pm 0,26$ vs. $1,18 \pm 0,25$; $p = 0,4615$). În grupul de control, niciun copil nu a avut nevoie de tratament.

În analiza de regresie univariată, următorii parametri au fost asociați cu prezența TCA: greutate ($p = 0,015$), înălțime ($p = 0,031$), SC ($p = 0,005$), valorile TSH, Ft4 ($p < 0,001$), nivelurile de anticorpi ATPO ($p < 0,001$), nivelurile de anticorpi ATG ($p = 0,017$) și antecedentele familiale de TCA ($p < 0,001$). Analiza de regresie multivariată a fost utilizată pentru a evalua factorii independenți asociați cu TCA. Modelul care include volumul tiroidian ($p = 0,015$), antecedentele familiale de CAT $p = 0,013$) și nivelurile de anticorpi ATPO ($p = 0,003$) a fost asociat cu prezența TCA la copii. S-a găsit o corelație pozitivă și semnificativă între valorile medii SR și nivelurile ATPO ($r = 0,65$, $p < 0,0001$), volumul tiroidian ($r = 0,49$, $p < 0,001$), aria suprafeței corporale ($r = 0,32$, $p = 0,0054$) și nivelurile ATG ($r = 0,29$, $p = 0,0135$). Nu a fost găsită o corelație semnificativă între valorile medii SR și valorile TSH ($p = 0,8205$), valorile FT4 ($p = 0,8232$) sau vârstă ($p = 0,0840$).

3.4. DISCUȚII

În prezent, există doar două studii care utilizează elastografia strain și alte două studii care utilizează ARFI pentru a evalua copiii cu TCA, valoarea limită identificată pentru prezența tiroiditei fiind de 0,31 (se 92,1%, sp 66%, AUROC 0,828), în mod semnificativ mai mică decât valoarea prag obținută de noi ($>0,9$). Într-un alt studiu, valoarea cut-off recomandată pentru diagnosticul TCA a fost $> 0,98$ (83% se, 93% sp, AUROC 0,929), rezultat în concordanță cu valoarea-prag obținută în acest studiu ($>0,9$; AUROC 0,9, se 84,62%, sp 95,45%; ppv 97,8%; npv 72,4%). Valorile medii SR pentru copiii cu TCA au fost de $1,2 \pm 0,2$, semnificativ mai mari decât valorile medii SR pentru subiecții de control ($0,77 \pm 0,18$; $p < 0,01$), similar cu rezultatele noastre. Aspectul distinctiv al studiului nostru constă în examinarea elasticității parenchimului tiroidian la copiii supuși terapiei de substituție hormonală comparativ cu cei care nu necesită tratament. Nu au fost observate diferențe între copiii care urmează tratament cu levotiroxină ($1,24 \pm 0,26$) și cei fără tratament ($1,18 \pm 0,25$; $p = 0,4615$). Această direcție de cercetare merită o explorare suplimentară, deoarece studiile existente pe populația adultă au identificat diferențe între pacienții tratați și cei netratați.

3.5. CONCLUZII

Această lucrare a demonstrat utilitatea SE în diagnosticarea TCA la copiii cu valori foarte bune de Sp și Se (84,62% Se, 95,45% Sp, 97,8% PPV, 72,4% NPV). Rezultatele obținute sunt importante, încurajatoare și deschid calea pentru studii noi, mai ample, având în vedere lipsa datelor pentru această categorie de populație. O altă direcție de studiu ar putea fi investigarea legăturii dintre tratamentul de substituție hormonală și parametrii elastografici.

4. STUDIUL III: ELASTOGRAFIA SHEAR-WAVE – VALOARE DIAGNOSTICĂ LA COPIII CU TIROIDITĂ CRONICĂ AUTOIMUNĂ

4.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

SWE și-a demonstrat utilitatea ca instrument de diagnostic adjuvant pentru evaluarea elasticității tisulare la adulții cu TCA. Această cercetare urmărește să extindă aplicabilitatea la populația pediatrică pentru detectarea TCA la copii. În consecință, obiectivul acestui studiu este de a evalua eficacitatea SWE în diagnosticarea TCA la copii, efectuând, de asemenea, o analiză comparativă a nivelurilor de fibroză ale copiilor și cele ale adulților. În plus, scopul nostru include și stabilirea unei valori prag pentru diagnosticarea TCA la copii.

4.2. MATERIAL SI METODĂ

Au fost evaluați o sută cincizeci de subiecți; 100 dintre ei erau copii/adolescenți și 50 adulți. Din cei 100 de copii incluși, 50 au fost diagnosticați cu TCA, cealaltă jumătate reprezentând lotul de control fără patologie tiroidiană. Cele două grupuri de copii aparțineau aceluiași categorii de vârstă și sex. Toți adulții incluși au fost de asemenea diagnosticați cu TCA. Am inclus copii cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani, diagnosticați cu TCA. Diagnosticul s-a bazat

pe examenul clinic și pe aspectul ecografic și a fost confirmat prin teste imunologice: niveluri ridicate de anticorpi TPOAb și/sau TGAAb. Grupul de control a inclus 50 de copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani) fără patologie tiroidiană. Grupul de adulți a fost format din 50 de subiecți cu vârsta peste 20 de ani diagnosticați cu TCA prin aceleași metode. Am exclus din studiul atât adulții, cât și copiii diagnosticați cu boala Graves sau care prezentau patologie tiroidiană nodulară sau afecțiuni maligne. De asemenea, am exclus cazurile cu antecedente de chirurgie tiroidiană (lobectomie/tiroidectomie). Nu au fost incluși nici adulți fără patologie tiroidiană. În plus, copiii cu vârsta sub 5 ani nu au fost incluși în studiu din cauza examinării dificile. Cazurile cu titruri normale de anticorpi antitiroidieni, dar cu aspect ecografic sugestiv pentru TCA nu au fost luate în considerare. Am luat în considerare următoarele determinări: FT4, TSH, TPOAb și TGAAb. Aparatul Aixplorer Mach 30 (Supersonic imagine, Aix-en-Provence, Franța), cu o sondă L 18-5 (liniară, 5–18 MHz), a fost folosit pentru a efectua ecografia tiroidiană convențională în mod B, urmată de SWE. Aparatul oferă o hartă de culori de la albastru (care indică țesutul moale) la roșu (indicând țesutul dur). Toate imaginile au fost obținute în plan longitudinal. Regiunea de interes a fost plasată aproximativ în mijlocul lobului tiroidian, în regiuni hipoecogene, dacă acestea au fost detectate. Au fost efectuate șase măsurători pentru fiecare subiect. O valoare cantitativă a elasticității a fost exprimată în kilopascali (kPa).

4.3. REZULTATE

Pentru fiecare copil s-a efectuat 2D-SWE pe ambii lobi tiroidieni fără să se găsească diferențe între valorile medii obținute în lobul stâng față de lobul drept ($15,47 \pm 4,77$ kPa vs. $15,56 \pm 5,22$ kPa; $p = 0,92$). Valoarea medie a indicelui elasticității (EI) tiroidiene pentru copiii cu TCA a fost de $15,51 \pm 4,76$ kPa. Aceeași abordare a fost utilizată pentru adulți; nu s-au găsit diferențe între valorile medii obținute în lobul stâng și respectiv în lobul drept ($21,17 \pm 6,13$ kPa vs. $20,76 \pm 7,07$ kPa; $p = 0,75$). Valoarea medie a EI pentru adulții cu TCA a fost de $20,96 \pm 6,31$ kPa. Valorile obținute au fost semnificativ mai mici pentru copiii din grupul TCA comparativ cu adulții cu TCA ($15,51 \pm 4,76$ kPa vs. $20,96 \pm 6,31$ kPa; $p < 0,0001$) și semnificativ mai mari în comparație cu copiii sănătoși ($15,51 \pm 4,76$ kPa vs. $10,41 \pm 2,01$ kPa; $p < 0,0001$). Volumul tiroidei a fost mai mare la copiii cu TCA comparativ cu cei fără ($13,69 \pm 7,1$ ml ($2,04$ – $39,5$) vs. $9,6 \pm 3,4$ ml ($3,2$ – $16,2$), $p = 0,004$), în timp ce la adulți, valorile medii pentru volumul tiroidian au fost $13,58 \pm 5,6$ ml ($4,25$ – $37,92$). La copiii cu TCA nu s-a observat nici o diferență între media EI raportată la gen ($15,73 \pm 3,31$ kPa vs. $15,48 \pm 4,93$ kPa; $p = 0,9128$).

Când s-a utilizat EI mediu, valoarea-prag optimă pentru predicția prezenței TCA la copii a fost $> 12,2$ kPa (AUROC—0,88, Se—82%, Sp—88%, PPV—87,2% și VPN—83%). În aceeași populație, când au fost utilizate cele mai mari valori EI, următoarea valoare-prag pentru predicția TCA a fost obținută: EI $> 13,13$ kPa (AUROC—0,89, Se—80%, Sp—92%, PPV—91% și s-a obținut VPN—82,1%); când au fost utilizate cele mai mici valori EI, s-a obținut următoarea valoare limită: EI $> 11,53$ kPa (AUROC = 0,85, Se—76%, Sp—86%, PPV—84,4% și NPV—78,2%). Nu a fost găsită nici o corelație între valorile EI și nivelul TGAAb, TSH, FT4 sau volumul tiroidian. Dintre copiii din grupul TCA, 17/50 (34%) au primit terapie de substituție

cu LT4. Nu s-au găsit diferențe între valorile medii ale EI la copiii care se aflau sub tratament comparativ cu EI la cei fără terapie ($16,29 \pm 4,75$ kPa vs. $15,11 \pm 4,79$ kPa; $p = 0,41$).

4.4. DISCUȚII

În populația adultă, există mai multe studii care demonstrează utilitatea SWE în diagnosticarea și diferențierea bolilor tiroidiene difuze. În ceea ce privește populația pediatrică, studiile nu sunt atât de ample. Analiza noastră a identificat valori mai mari la copiii sănătoși, cu un EI mediu de $10,41 \pm 2,01$ kPa. Valori similare cu cele obținute în studiul nostru au fost raportate în alte studii privind lotul martor, fără patologie tiroidiană, cu valori ale EI variind de la $8,2 \pm 2,82$ kPa până la $11,24 \pm 1,99$ kPa. Unele studii au raportat scoruri normale de elasticitate ca $10,9 \pm 1,78$ kPa, $9,36 \pm 1,63$ kPa sau $10,6$ kPa. Prin analiza statistică, acest studiu a stabilit o valoare prag de $12,2$ kPa pentru valoarea medie EI în predicția TCA, demonstrând o valoare Se de 82% și Sp de 88%. Până la publicarea studiului nostru, doar trei publicații existente sugerau o valoare prag pentru diagnosticarea TCA la copiii utilizând SWE. Recent, trei studii suplimentare au propus următoarele valori ut-off pentru a diferenția țesutul tiroidian normal de cel afectat de tiroidită: $13,217$ kPa, $9,68$ kPa și $13,41$ kPa, cu valori variabile de sensibilitate și specificitate. De asemenea, am cercetat dacă există o diferență în EI în rândul copiilor diagnosticați cu TCA care primesc terapie de substituție hormonală cu levotiroxină, comparativ cu cei care nu necesită. Cu toate acestea, nu am identificat diferențe semnificative de elasticitate între aceste două subgrupuri de copii și adolescenți. În studiul nostru, valorile medii ale EI au fost considerabil mai mici la copiii din grupul TCA în comparație cu adulții cu TCA. În plus, la copii, valorile medii ale EI au fost semnificativ crescute în grupul TCA în comparație cu grupul martor de copii sănătoși. Până acum, nu există nici un studiu care să fi examinat comparativ nivelurile de fibroză tiroidiană la copii și adulți.

4.5. CONCLUZII

Acest studiu ridică întrebări importante cu privire la aplicabilitatea elastografiei în detectarea TCA în populația pediatrică, arătând până acum rezultate promițătoare. O constatare importantă se referă la diferențele semnificative observate între adulții cu TCA și copiii cu aceeași afecțiune. Un aspect crucial al acestui studiu este analiza comparativă a valorilor obținute în lotul de copii cu TCA cu două loturi de control: unul cuprinzând copii sănătoși și celălalt format din adulți cu TCA. Din câte știm, acest aspect comparativ nu a fost studiat anterior. Concluziile acestui studiu susțin utilizarea elastografiei, atunci când este disponibilă, pentru evaluarea copiilor suspectați de tiroidită autoimună.

5. STUDIUL IV: EVALUAREA COMPARATIVĂ A ELASTOGRAFIEI STRAIN SI SHEAR-WAVE ÎN DIAGNOSTICUL TIROIDITEI AUTOIMUNE LA COPII

5.1. OBIECTIVELE STUDIULUI

Acest studiu își propune să evalueze și să compare eficacitatea diagnostică a 2D-SWE și SE în identificarea pacienților pediatrici cu tiroidită autoimună. Pentru a pune evidenția performanțele acestor două metode elastografice și utilizarea lor în diagnosticul tiroiditei autoimune la copii, acest studiu intenționează să examineze eficiența ambelor metode comparativ.

5.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Cohorta de studiu a cuprins 77 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani. Dintre aceștia, 45 au fost diagnosticați cu TCA, confirmată prin examen clinic, evaluare ecografică și niveluri crescute de TPOAb și TGAb. Nouăsprezece dintre copiii diagnosticați cu TCA au primit terapie de substituție hormonală. Grupul de control a fost format din 32 de copii fără nicio patologie tiroidiană, prezentând valori normale ale analizelor de laborator și caracteristici ecografice care indică o tiroidă sănătoasă. Toate evaluările au avut loc la Centrul Medical „Dr. D” din Timișoara, România. Criteriile de excludere au cuprins pacienții cu patologie tiroidiană nodulară, afecțiuni maligne sau antecedente de intervenție chirurgicală tiroidiană. Au fost excluși, de asemenea, pacienții cu boala Graves sau tiroidită acută/subacută. Minorii sub șase ani au fost omisi din cauza complexității evaluării. Folosind un aparat Hitachi Preirus echipat cu o sondă L 18-5 (liniară, 5–18 MHz), am efectuat ecografia tiroidiană convențională în mod B și SE. SWE a fost realizată în aceeași sesiune cu ajutorul Aixplorer Mach 30 (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Franța) echipată cu o sondă L 18-5 (liniară, 5–18 MHz).

5.3. REZULTATE

Am inclus în acest studiu un număr de 77 de subiecți. Dintre aceștia, 45 (58.4%) au fost diagnosticați cu TCA, iar 32 (41.55%) au reprezentat lotul martor, fără patologie tiroidiană. Ambele grupuri au beneficiat atât de 2D-SWE, cât și de SE. Ambele grupuri au fost formate majoritar din femei, procentul depășind 75%, în timp ce bărbații au reprezentat mai puțin de 25%. În analiza SE, a fost luată în considerare mediana a trei măsurători și nu au fost observate diferențe semnificative între lobi tiroidieni drept și stâng ($U = 2864$; $p = 0,716$). Mediana SR obținută a fost de 1,2 (1,2–1,3) pentru grupul de pacienți cu TCA, în contrast cu 0,7 (0,6–0,9) pentru cei fără patologie tiroidiană ($p < 0,0001$).

Pentru întregul grup, valorile mediane ale EI pentru lobul tiroidian stâng au fost de 13 kPa (10,7–14,7), iar pentru lobul tiroidian drept, au fost de 12,7 kPa (10,8–14,4) ($U = 2958$; $p = 0,981$), fără să existe diferențe semnificative între aceste valori. Cu toate acestea, în grupul TCA, valoarea mediană a EI a fost de 13,8 (13,3–17) kPa, în contrast cu 10,1 (9,3–11,2) kPa la copiii sănătoși ($p < 0,0001$).

La efectuarea atât a 2D-SWE cât și a SE pe ambii lobi tiroidieni ai fiecărui copil, s-a observat că nu există o diferență notabilă între valorile mediane obținute în lobul stâng și cele din lobul drept. Valoarea cut-off optimă pentru prezicerea prezenței TCA la copiii, utilizându-se SWE a fost determinată a fi $EI > 12$ kPa (AUROC = 0,943, Se = 88,9%, Sp = 93,7%, PPV = 95,2% și NPV = 85,5%). Valoarea prag pentru prezicerea prezenței TCA la copiii utilizându-se SE a fost $SR > 1$ (AUROC = 0,850, Se = 82,2%, Sp = 87,5%, PPV = 90,2% și NPV = 77,8%). La compararea acestor două metode, nu s-au observat diferențe semnificative (diferență = -0,093; eroare std = 0,056; $p = 0,101$). Din grupul CAT, 19 din cei 45 de copii (42,22%) au fost supuși terapiei de substituție LT4. Nu au existat diferențe notabile în valorile mediane ale EI și SR între copiii supuși terapiei și cei fără tratament.

5.4. DISCUȚII

Din câte știm, doar trei studii, incluzînd cercetarea noastră anterioară și alte două, au investigat utilizarea SE în examinarea copiilor cu TCA. Deși există un volum mai mare de studii privind SWE comparativ cu cele referitoare la SE, studiile SWE efectuate pe copii sunt considerabil mai puține decât studiile efectuate pe populația adultă. În timp ce studiile actuale se aliniază relativ bine în ceea ce privește valorile cut-off, apar discrepante în ceea ce privește corelațiile dintre nivelul de elasticitate determinat elastografic și diverse variabile. O parte a studiului nostru a implicat compararea elasticității tiroidei la copiii diagnosticați cu TCA care necesită tratament și la pacienții eutiroidieni fără să se observe diferențe semnificative statistice între aceștia. În studiile care au implicat populația adultă, s-au găsit diferențe între pacienții care primesc tratament și cei care nu. Acest lucru sugerează că elastografia ar putea avea potențialul de a discerne un stadiu mai avansat al bolii asociate cu hipofuncție, o constatare semnificativă. În prezent, nu există caracteristici suplimentare ecografice capabile să diferențieze între pacienții cu stare eutiroidiană și pacienții cu hipotiroidism. Prin urmare, este justificată o explorare suplimentară a acestei căi de cercetare.

5.5. CONCLUZII

Pe baza rezultatului studiului nostru care compară SE și SWE la copiii cu TCA, ambele tehnici demonstrează utilitatea în evaluarea elasticității țesutului tiroidian. SWE a prezentat o sensibilitate și specificitate mai mare decât SE, deși nu au fost observate diferențe semnificative statistice în acuratețea și fiabilitatea diagnosticului între aceste două metode. În consecință, atât elastografia strain, cât și elastografia cu unde de forfecare au potențial ca instrumente valoroase pentru clinicienii care evaluează sănătatea tiroidiană a copiilor.

CONCLUZII FINALE

1. Este elastografia strain utilă în diagnosticarea TCA la adulți?

Descoperirile noastre validează rolul semnificativ pe care elastografia îl poate juca în evaluarea cazurilor de TCA la populația adultă. Recomandăm valoarea prag pentru diagnosticul TCA ca fiind $SR > 1,64$. O valoare de prag mai mare de 2,94 a fost determinată a fi optimă pentru prezicerea apariției stării hipotiroidiene la pacienții cu TCA.

2. Elastografia strain în evaluarea copiilor cu TCA.

Am observat diferențe de elasticitate tiroidiană între copiii sănătoși și cei cu TCA și propunem $SR > 0,9$ ca valoare cut-off pentru diagnosticul tiroiditei autoimune la copii. În ceea ce privește populația pediatrică, comparativ cu adulții, SE nu poate face diferența între pacienții eutiroidieni și hipotiroidieni care urmează terapie de substituție hormonală.

3. SWE în evaluarea copiilor cu TCA

Am obținut diferențe semnificative de elasticitate între copiii cu tiroidită și cei sănătoși și propunem valoarea limită a EI $> 12,2$ kPa pentru diagnosticarea tiroiditei la copii. Deși valorile au fost semnificativ mai mari la copiii cu tiroidita comparativ cu cei sănătoși, în comparație cu adulții cu tiroidita, valorile la copii au fost semnificativ mai mici.

4. Compararea metodelor de elastografie: SE versus SWE

Investigația noastră care compară SE și SWE la copiii cu TCA a arătat că ambele metode sunt utile pentru determinarea elasticității țesutului tiroidian. În ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două abordări în ceea ce privește acuratețea și fiabilitatea diagnosticului, SWE a arătat o sensibilitate și specificitate mai mare decât SE. În consecință, ambele metode au potențialul de a fi instrumente utile pentru medicii care evaluează sănătatea tiroidiană a copiilor.

În concluzie, indiferent de metoda utilizată, elastografia s-a dovedit a fi un instrument promițător pentru evaluarea tiroiditei atât la adulți, cât și la copii, îmbunătățind acuratețea diagnostică a imagisticii tiroidiene.