

UNELE ASPECTE ALE MANIFESTĂRILOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU TIREOTOXICOZĂ

Dumitru Harea

Catedra Endocrinologie

Summary

Several aspects of cardiovascular manifestations in patients with thyrotoxicosis

Cardiac manifestations in hyperthyroidism have varied clinical aspects. These include pulmonary hypertension and atrial fibrillation. Pulmonary hypertension has been associated with thyroid disease or presence of antithyroid antibodies. The exact mechanism of the pulmonary hypertension in hyperthyroidism is not known, but could be related to hemodynamic or autoimmune processes. Treatment of thyrotoxicosis can improve parameters of pulmonary hypertension.

Sumar

Manifestările cardiovasculare în tireotxicoză sunt variate, incluzând hipertensiunea pulmonară (HP) și fibrilația atrială. HP se asociază atât cu boli tiroidiene, cât și cu markeri ai autoimunității tiroidiene. Mecanismele dezvoltării HP în HT nu sunt definitiv elucidate. Sunt presupuse modificări hemodinamice și procese autoimune. Tratamentul tireotxicozei ameliorează hemodinamica pulmonară.

Sarcinile

- Evidențierea unor aspecte ale manifestărilor cardiovasculare la pacienții cu hipertiroidie și modificarea lor, inclusiv a hipertensiunii pulmonare după obținerea eutiroidiei.
- Cauzele posibile ale hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hipertiroidie.

Întroducere

Tireotxicoza poate fi cauză a diferitor dereglări cardiovasculare sau poate agrava bolile cardiovasculare preexistente [29]. Mecanismele influenței hormonilor tiroidieni asupra sistemului cardiovascular sunt multilaterale și cuprind: (1) acțiune directă asupra miocardului; (2) hiperactivitatea sistemului simpato-adrenergic prin creșterea sensibilității beta-adrenoreceptorilor la catecolamine; (3) modificarea pre- și postsarcinii ca urmare a acțiunii periferice a hormonilor tiroidieni [10;33]. Un rol important în afectarea cardiovasculară îl joacă circulația crescută secundar necesității sporite în oxigen în urma intensificării metabolismului și necesității dispersiei căldurii formate în exces. Ca urmare crește contractilitatea cardiacă, crește debitul cardiac, crește tensiunea arterială sistolică, crește frecvența contracțiilor cardiace, crește volumul sîngelui circulant, scade rezistența vasculară periferică. Ultima poate scădea cu 50 – 70%, măbind fluxul de sînge spre mușchi, piele, cord [33]. S-a demonstrat că hormonii tiroidieni posedă și efect vasodilatator direct prin acțiune asupra tunicii musculare din peretele vascular și asupra endoteliului vascular cu eliberare de compuși vasoactivi, de exemplu oxidul nitric [33]. Manifestările cardiovasculare sunt foarte frecvente în tireotxicoză și se pot prezenta clinic variat: aritmii, de regulă supraventriculare, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, regurgitare valvulară (mitrală și tricuspida), hipertensiune pulmonară [9]. Cel mai des întîlnit semn cardiovascular este tahicardia sinusală (95–98 %) [6;23;25;33], iar fibrilația atrială se întîlnește în 10–28 % cazuri [6;25;33]. În ultimii ani tot mai des se relatează hipertensiunea pulmonară, regurgitarea pe tricuspida și disfuncția ventriculară dreaptă drept manifestări ale hipertiroidismului.

Se consideră drept hipertensiune pulmonară (HP) creșterea presiunii în artera pulmonară mai mult de 25 mmHg în repaos și mai mult de 30 mmHg la efort [4]. Cauzele obișnuite ce produc HP sunt cele care cresc presiunea în venele pulmonare, cele care cresc debitul pulmonar și cele care produc creșterea rezistenței vasculare pulmonare. Printre mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării HP pot fi evidențiate patru principale: (1) vasoconstricția; (2) reducerea patului vascular pulmonar; (3) scăderea elasticității vaselor pulmonare; (4) obliterarea vaselor pulmonare (tromboza in situ, proliferarea fibrelor musculare netede). Un rol important în patogeneza HP se atribuie disfuncției sau leziunii endoteliului, care

duc la dereglarea balanței factorilor vasoconstrictori (endotelina 1, tromboxan, serotonina) și vasodilatatori (oxidul nitric, prostaciclina) cu dezvoltarea vasoconstricției [2].

Tensiunea în artera pulmonară poate crește la efort, dar și în diverse stări patologice: bronhopneumopatia cronică obstructivă, boli de colagen, sarcoidoză, valvulopatii, ciroză hepatică și/sau tromboză portală cu hipertensiune portală, tromboembolism pulmonar, anomalii ale arterelor pulmonare, status postrezeecție pulmonară, tulburări neuromusculare, anomalii congenitale cardiace. HP poate fi acută sau cronică, cu insuficiență ventriculară dreaptă dezvoltată în final în ambele cazuri. Funcția ventriculului stîng poate fi și ea afectată, bolnavii prezentînd simptome nespecifice, cele mai frecvente fiind dispneea (89%), fatigabilitatea (19%), sincope (13%), dureri toracice [18]. Examenul fizic, electrocardiografic, examenul radiologic pot sugera HP, dar nu pot aprecia nici cauza, nici severitatea bolii [13]. Ecografia cardiacă este metoda neinvazivă de rutină, utilizată în estimarea HP, cu sensibilitate și specificitate rezonabile [15]. Examenul eco-doppler contribuie la recunoașterea HP, la cuantificarea severității, la identificarea cauzelor cardiace, dar și la evaluarea rezultatelor terapiei medicale sau chirurgicale [13].

Cu toate că HP nu este recunoscută unanim drept complicație a tireotxicozei [11;24], conform clasificării HP (revizuite la al 3-lea simpozion internațional consacrat HP din 2003, Veneția), afecțiunile tiroidiene sunt incluse în grupul HP asociate cu diferite stări patologice și considerate drept factori de risc probabili ai HP [26;32].

HP se asociază cu boli tiroidiene sau numai cu prezența markerilor autoimunității tiroidiene [7;15]. HP se poate asocia cu disfuncție tiroidiană atît manifestă, cît și subclinică [15]. Prevalența patologiei tiroidiene autoimune la bolnavii cu HP a fost descrisă în diferite studii de la 24% pînă la 49% [7;15]. Sunt comunicări despre HP secundară tireotxicozei [1;20;22;24;27;28], în cele mai multe cazuri drept cauză fiind gușa difuză toxică (GDT) [16;22]. O prevalență înaltă a HP, depistată Doppler ecocardiografic, a fost observată la pacienții cu hipertiroidism primar depistat [19]. HP se poate asocia și cu hipotiroidia [8;12;15]; Proporția pacienților cu HP și hipotiroidie este estimată între 10 și 24 % [8;15].

Cu toate că efectul hormonilor tiroidieni asupra rezistenței vasculare periferice și miocard sunt bine cunoscute, mecanismele care stau la baza HP în tireotxicoză nu sunt clare. Sunt presupuse procese hemodinamice sau autoimune [5;7;8;17;19].

Caz clinic

Pacientă în vîrstă de 44 ani a fost internată în secția endocrinologie în septembrie 2006 cu semne clinice de tireotxicoză, prezentînd dispnee pronunțată în repaos cu agravare la efort fizic mic, palpitații permanente, edeme periodice pe gambe puțin exprimate. Se consideră bolnavă de patologie tiroidiană de aproximativ 5 ani, a urmat tratament cu antiroidiodiene de sinteză (mercazolil) și beta-adrenoblocatori (propranolol) în doze variate neregulate, cu întreruperi. Examenul fizic a depistat gușă difuză grad III-IV, exoftalmie bilaterală, edeme sub formă de pastozitate pe gambe, limitele cordului deplasate spre stînga, zgomote cardiace aritmice sugestive pentru fibrilație atrială, frecvența contracțiilor cardiace fiind 130/min, tensiunea arterială 130/80 mmHg. Investigațiile paraclinice prezintă nivelul hormonilor serici T3 total 7,5 nmol/l (norma 1,2 – 2,8), T4 total 318 nmol/l (norma 60 – 160), hormonul tireostimulator (TSH) 0,01 mIU/l (norma 0,17 – 4,05), nivel sporit pozitiv al anticorpilor antitireoperoxidază 682 (normă negativ 0-100); dilatarea bilaterală a cordului, talie proeminentă la radiografia cutiei toracice; fibrilație atrială cu frecvența contracțiilor cardiace 100 – 150/min pe electrocardiogramă. Examenul ecocardiografic, efectuat din cauza fibrilației atriale, a depistat dilatarea atriului stîng, atriului drept, ventriculului drept, funcție sistolică a ventriculului stîng neafectată, hipertensiune pulmonară, regurgitație mitrală manifestată prin 2+, aortică 1+/2+, tricuspida 2+/3+, pulmonară 1+, cu gradient presional maxim și viteză maximă sporită la valva mitrală și tricuspida. Se inițiază tratament cu Mercazolil în doză de 40 mg pe zi cu micșorarea treptată pe parcurs la 2,5 luni pînă la 15 mg pe zi, doză menținută timp de 7 luni. Răspunsul clinic nesatisfăcător la tratament medical, persistența modificărilor cardiovasculare, și în special a fibrilației atriale impune recurgerea la tratament radical. În mai 2007 bolnava suportă intervenție

chirurgicală pe tiroidă. Examenul ecocardiografic preoperator evidențiază accentuarea dilatării atriului stîng, atriului drept și ventriculului drept, agravarea hipertensiunii pulmonare, dimensiunile și funcția ventriculului stîng rămîn în limitele normei, se accentuează regurgitare pe tricuspidă 4+ cu normalizarea gradientului presional maxim și vitezei maxime pe tricuspidă. Din iulie 2007 a urmat tratament de substituție cu L-Thyroxin pentru hipotiroidia instalată. Peste 1 an de la tratamentul chirurgical se menține eutiroidie clinică, nivelul seric T3 total 2,7 nmol/l, T4 total 165 nmol/l, hormonul tireostimulator (TSH) 0,7 mIU/l, nivel sporit pozitiv al anticorpilor antitireoperoxidază 905. Examenul electrocardiografic confirmă restabilirea ritmului sinusal, examenul ecocardiografic demonstrează normalizarea dimensiunilor atriului stîng, micșorarea evidentă a dimensiunilor atriului drept și ventriculului drept, micșorarea regurgitării pe valva tricuspidă pînă la 2+, normalizarea pe valva pulmonară, normalizarea gradientului presional maxim și vitezei maxime pe toate valvele.

Tabel 1

Indicii ecocardiografici în dinamică pe parcursul monitorizării

Indicii EcoCG	norma	09.2006	05.2007	04.2008
AS, mm	20-40	44	47	39
DTD VS, mm	35-56	50	50	51
DTS VS, mm	25-41	32	34	32
FS VS, %	>26%	36	32	37
SIV, mm	6-11	10	10	10
VTD VS, ml	53-156	118,2	118,2	123,8
VTS VS, ml	23-76	40,9	47,5	40,9
FE, %	>50%	65	60	67
PPVS, mm	6-11	9	9	9
VD, mm	7-26	26	31	27
AD, mm	20-40	43	58x57	40x49
PSVD, mmHg	25	40	55	42
Regurgitare VM		++	++	++
Regurgitare VA		+ / ++	++	++
Regurgitare VT		++ / +++	++++	++
Regurgitare VP		+	+	-
Vmax VM		1,3	1,0	N
Vmax VA		N	N	N
Vmax VT		0,7	N	N
Vmax VP		N	N	N
GPmax VM		6,96	3,16	N
GPmax VA		N	N	N
GPmax VT		2,81	N	N
GPmax VP		N	N	N

Discuții

Este descris cazul unei paciente cu GDT și HP. Debutul bolii a fost la vîrstă tînră. Manifestările cardiovasculare sunt reprezentate prin complicațiile cardiopatiei tireotoxice: fibrilație atrială, hipertensiune pulmonară, disfuncție ventriculară dreaptă. Este prezentă autoimunitatea tiroidiană exprimată prin titru pozitiv al anticorpilor antitireoperoxidază, care se menține pe termen lung după tratamentul radical. Din bolile asociate GDT este prezentă doar oftalmopatia endocrină autoimună. Persistența îndelungată a hipertiroidismului și dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare (fibrilație atrială) a impus efectuarea tratamentului chirurgical pe tiroidă. Postoperator se restabilește ritmul sinusal, se micșorează HP și disfuncția ventriculară dreaptă.

Mecanismele sugestive, care ar explica asocierea HP cu hipertiroidia (GDT) pot fi: leziunea sau disfuncția endotelială legate cu fenomenele autoimune sau cu creșterea debitului cardiac și creșterea metabolismului factorilor vasodilatatori pulmonari intrinseci cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare [22;28]. Excesul hormonilor tiroidieni poate cauza HP prin creșterea debitului cardiac și constricția arterelor pulmonare [14]. Într-un studiu care a inclus pacienți cu GDT și adenom tireotoxic, s-a demonstrat existența asocierii HP moderate cu markeri biochimici ai tireotoxicozei, sugerînd că tireotoxicoza poate fi parțial responsabilă de modificările hemodinamice pulmonare [15]. Auto-anticorpii tiroidieni apăruiți în GDT ar putea leza endoteliul vaselor pulmonare, contribuind la HP [24;27]. Posibilitatea suprapunerii imunogenetice între HP și bolile autoimune este susținută și de răspîndirea frecventă a HP în diferite dereglări autoimune, ca scleroza sistemică [21], sau stare după tratament cu alfa-terferon, care după cum se știe poate provoca și disfuncție tiroidiană [30]. Totuși, este bine cunoscut, că creșterea debitului cardiac la pacienții fără afecțiuni tiroidiene nu provoacă HP și nu toți pacienții cu tireotoxicoză și markeri pozitivi ai autoimunității tiroidiene fac HP [23]. De asemeni nu în toate cazurile de HP asociată tireotoxicozei au fost prezenți anticorpi antitireoglobulină și antitireoperoxidază [2;17].

Vasoconstricția pulmonară cu creșterea presiunii în artera pulmonară în tireotoxicoză poate fi cauzată și de hiperactivitatea sistemului simpatic cu reducerea concomitentă a răspunsului colinergic. [3;23;30]

Regurgitarea pe tricuspida este considerată funcțională, secundară dilatării ventriculului drept. Este înfîlnită atît în tireotoxicoza de genă autoimună, cît și non-autoimună [31].

Ameliorarea parametrilor hipertensiunii pulmonare a fost cert înregistrată la pacienții cu hipertiroidie tratată [19;22;28]. În majoritatea rapoartelor care evidențiază normalizarea HP după obținerea eutiroidiei au fost utilizate metodele de tratament medicamentos și radioiodoterapia [3;22;28]. În cazul nostru a fost folosită metoda chirurgicală. Normalizarea hemodinamicii intrapulmonare în cazul nostru după obținerea eutiroidiei sugerează existența unei legături cauză-efect între tireotoxicoză și HP.

Concluzii

- Ameliorarea hemodinamiei pulmonare (cu scăderea sau chiar dispariția HP) și semnelor cardiovasculare (restabilirea ritmului sinusal, normalizarea funcției ventriculare) se poate obține restabilind eutiroidia.
- La pacienții diagnosticați cu HP trebuie evaluată funcția tiroidei.

Bibliografia

1. Agraou B, Tricot O, Strecker A, et al. Hyperthyroidism associated with pulmonary hypertension. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; vol. 89:765—8.
2. Armigliato M., Paolini R., Aggio S., Zamboni S., Galasso M., Zoncin P., Giuseppe C. Hyperthyroidism as a Cause of Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Study. Angiology 2006, vol. 57(5): 600-606
3. Arroliga AC, Dweik RA, Rafanan AL: Primary pulmonary hypertension and thyroid disease. Chest 2000; vol. 118:1224-1225
4. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al: Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. JACC 2004 vol. 43: 40S- 47S,
5. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al: Effects of thyroid hormone on cardiac function. J Clin Endocrinol Metab 2002 vol. 87: 968-974
6. Chanson P., Young J., Endocrinologie Paris; 2002: 99
7. Chu JW, Kao PN, Faul JL, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2002; vol. 122:1668–1673.
8. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. Am J Me Sci. 1999; vol. 318:289 –292.
9. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2003: 374

10. Dunn J., Semigran M., Delange F. Профилактика и лечение индуцированного йодом тиреотоксикоза и его сердечно-сосудистых осложнений. Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт. 1999
11. Gaine S. Pulmonary hypertension. JAMA 2000 vol. 284: 3160—3168.
12. Ghamra Z., Dweik R., Arroliga A. Hypothyroidism and pulmonary arterial hypertension. Am J Med 2004; vol.116 (1): 354-355
13. Gherasim L., Apetrei E. Actualități în cardiologie. București. 1998
14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; vol. 344:501—9.
15. Li J., MD; Safford R., Aduen J., Heckman M, Crook J., Burger C, Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease Chest. 2007; vol. 132:793-797
16. Ma RC, Cheng AY, So WY, Hui DS, Tong PC, Chow CC. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. Am J Med 2005; vol.118 (8): 927-928.
17. Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello P., Bortesi M., Guariglia A. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. Respir Med 2002; vol.96(4): 215 – 220.
18. McLaughlin V., Rich S. Pulmonary Hypertension. Curr Probl Cardiol 2004; vol. 29: 575-634
19. Mercé J., Ferrás S., Oltra C., Sanz E., Vendrell J., Simón I., Camprubí M., Bardají A., Ridao C. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. Am J Med 2005; vol.118 (2): 126-131
20. Moraza J, Esteban C, Aburto M, Altube L, Gorordo I, Capelastegui A. Reference figures for pulmonary artery pressures after effective treatment of Graves' disease. Arch Bronconeumol 2003; vol. 39:45—7.
21. Mouthon L., Guillevin L., Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease?. Eur Respir J 2005; vol. 26: 986-988
22. Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE: Pulmonary hypertension hemodynamics restored by 131I treatment. Chest 1999 vol.116:1483-1485
23. Neto L., Amaral de Almeida C., Donangelo I., Mendes Coelho S., Buescu a., Vaisman M., Pulmonary Arterial Hypertension and Tricuspid Valve Regurgitation as Manifestations of Hyperthyroidism Resulting From Graves Disease Endocrinologist 2005; vol. 15(5): 300-302
24. Paran Y., Nimrod A., Goldin Y., Justo D., Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis. Resuscitation 2006; vol. 69: 339-341
25. Perlemuter L., Thomas J.-L., Endocrinologie. Masson Paris; 2003: 139
26. Simonneau G., Galiè N., Rubin L, Langleben D., Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S., Lebrec D., Speich R., Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension . J Am Coll Cardiol 2004 vol.43: 5S - 12S.
27. Soroush-Yari A, Burstein S, Hoo GW, Santiago SM. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. Respiration 2005; vol. 72:90—4.
28. Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. J Intern Med. 1997 vol. 242:185–188.
29. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. Heart. 2000;84:455–460.
30. Tong P., Chow C. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. Am J Med 2005; vol. 118 (8): 927-928
31. Vasquez DI, et al. Insuficiencia tricuspídea severa como manifestacion principal de um hipertireoidismo. Ver Esp Cardiol. 1997; vol.50: 65– 66.
32. Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Э. Эсинси, Патарая С.А., Першуков И.В., Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VI. Классификация и патоморфология первичной легочной артериальной гипертензии. Кардиология 2007 nr.1: 75-81
33. Петунина Н. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. 2007 vol.138 (3); 51–56