

de laborator se determină creșterea bilirubinei, pe contul celei directe; majorarea fosfatazei alcaline și hipertiroidie. Pe fondul terapiei cu Tiamazol, peste șapte zile, nivelul bilirubinei s-a micșorat considerabil, iar fosfataza alcalină s-a diminuat până la valori normale.

Cuvinte-cheie: hipertiroidism, coleastăză, icter

Summary

Cholestasis in a patient with hyperthyroidism

Hyperthyroidism can affect multiple organ systems, including the cardiovascular, nervous, gastrointestinal, and hepatic systems. Hyperthyroidism is often associated with abnormal hepato-cellular enzymes particularly ALT, AST and alkaline phosphatase elevation. Clinical icterus in hyperthyroidism is extremely rare and few patients have minimal jaundice, if at all. There are several mechanisms of liver dysfunction in the setting of hyperthyroidism, including liver abnormalities due to hyperthyroidism alone, liver damage related to heart failure and hyperthyroidism, and concomitant liver disease in the setting of hyperthyroidism. We report a patient with hyperthyroidism and jaundice and present a literature review. A 55-year-old woman presented with a history of dyspnea, palpitations, and jaundice. Laboratory tests showed hyper-bilirubinemia (mainly direct bilirubin), a raised alkaline phosphatase level, and hyperthyroidism. Thiamazole was started, and in 7 days alkaline phosphatase level normalized and bilirubin levels improved.

Keywords: hyperthyroidism, cholestasis, jaundice

Резюме

Холестаз у больного с гипертиреозом

Для гипертиреоза характерно поражение многих органов и систем, в первую очередь сердечнососудистой, нервной систем, но и желудочно-кишечного тракта и печени. Поражение печени проявляется в основном повышением уровня АЛТ, АсАТ, щелочной фосфатазы; легкая желтуха встречается редко, а клинически явная желтуха – крайне редкое явление. Существует несколько механизмов дисфункции печени при гипертиреозе, включая повреждение печени из-за самого гипертиреоза, поражение печени связанное с сердечной недостаточностью при гипертиреозе, а также сопутствующая патология печени у больного с гипертиреозом. В статье представлен клинический случай больной с гипертиреозом и выраженной желтухой. 55-летняя женщина была госпитализирована с жалобами на одышку, сердцебиения и желтуху. Лабораторные анализы выявили гипербилирубинемия, в основном за счет прямого билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы и гипертиреоз. На фоне терапии Тиамазолом, через 7 дней уровень билирубина существенно уменьшился, а уровень щелочной фосфатазы снизился до нормальных показателей.

Ключевые слова: гипертиреоз, холестаз, желтуха

CZU: 616.441-008.61:616.36-008.811.6

SINDROMUL DE COLESTAZĂ ASOCIAT TIREOTOXICOZEI

Valentina CASIAN¹, Gheorghe HAREA²,
Zinaida ALEXA^{1,3},

¹Catedra Endocrinologie, IP USMF Nicolae Testemitanu,

²Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemitanu,

³secția de endocrinologie, IMSP SCR Timofei Moșneaga

Rezumat

Tireotoxicoza, de orice geneză, este o stare gravă, cu afectare multiorganică, în primul rând a sistemului cardiovascular, sistemului nervos central, dar și cu afectarea tractului gastrointestinal și a ficatului. Afectarea ficatului se manifestă prin majorarea nivelului de ALAT, ASAT, al fosfatazei alcaline; coleastăza apare rar, iar coleastăza cu icter secundar – în cazuri foarte rare. Afectarea hepatică asociată hipertiroidismului și/sau tireotoxicozei cuprinde modificări asociate cu efectele excesului de hormoni tiroidieni, leziuni hepatice legate de insuficiența cardiacă, precum și prezența unei maladii hepatice concomitente. În articol este prezentat cazul clinic al unei paciente cu tireotoxicoză și sindrom colestatic. Pacienta în vârstă de 55 de ani a fost internată cu acuze la dispnee, palpitații și icter. Din datele

Introducere

Hormonii tiroidieni sunt esențiali pentru creșterea, dezvoltarea și funcționarea normală a organelor. Aceștia reglează metabolismul bazal al tuturor celulelor, inclusiv al hepatocitelor; ficatul, la rândul său, metabolizează hormonii tiroidieni și contribuie la reglarea efectelor sistemice endocrine ale acestora [1]. Afectarea hepatică asociată hipertiroidismului și/sau tireotoxicozei cuprinde modificări însoțite de efectele excesului de hormoni tiroidieni, leziuni hepatice legate de tratament, precum și prezența unei maladii hepatice concomitente [2, 3].

Primul raport despre insuficiența hepatică la un pacient cu tireotoxicoză a fost descris de Habershon în 1874 [4, 5, 6]. În 1967, biopsiile hepatice la 23 de pacienți cu hipertiroidie au arătat în 90% modificări grăsoase. Alte modificări menționate au fost megamitocondria cu volum neregulat și volumul crescut al membranei [6].

Afectarea ficatului în tireotoxicoză este relativ comună și poate fi împărțită în modificări hepatice sau colestatice. Mecanismul afectării pare să fie o hipoxie în regiunile perivenulare, datorită majorării capacității cardiace, fără o creștere a fluxului sanguin hepatic care, la rândul său, duce la creșterea consumului de oxigen în ficat. Combinația dintre creșterea consumului de oxigen și perfuzia scăzută duce la hipoxie tisulară, conducând la disfuncția hepatică, ce apare la pacienții cu hipertiroidism [1, 7, 8]. Exacerbările acestor modificări hemodinamice pot fi observate în timpul crizei tireotoxice, când efectele directe ale excesului de hormoni tiroidieni sunt combinate cu o cerință mai mare de oxigen prin metabolismul mitocondrial în hepatocite. Histologic se prezintă prin necroze zonale – leziune tipică scăderii relative a aportului de sânge [9]. În unele cazuri, histologic se determină modificări nespecifice, cum ar fi infiltratele inflamatorii lobulare polimorfe cu neutrofile, eozinofile și limfocite, asociate cu modificări nucleare și hiperplazia celulelor Kupffer. Microscopia electronică determină hiperplazia reticulului endoplasmatic neted, creșterea numărului și dimensiunii mitocondriilor.

La un număr mic de pacienți se determină o leziune progresivă, care constă din necroza centrală și fibroza perivenulară, care afectează zonele unde hipoxia e cea mai răspândită. Prezentarea clinică a acestei leziuni este, de obicei, asemănătoare unei hepatite autolimitative; există câteva rapoarte despre pacienți cu tireotoxicoză care au prezentat insuficiență hepatică fulminantă [10]. La pacienții cu leziuni colestatice, caracteristicile histologice sunt nespecifice, similar modificărilor din traumatismele hepatice. Totodată, se observă o coleastăză intra-

hepatocitară centrilobulară. Icterul este mai puțin frecvent, dar atunci când apare, trebuie să fie excluse complicațiile tireotoxicozei, insuficiența cardiacă, sepsisul sau bolile hepatice intrinseci [1].

Insuficiența cardiacă dreaptă, asociată cu hipertiroidism sever, contribuie la agravarea leziunilor hepatice și, de obicei, prezintă modificări ușoare ale testelor funcției hepatice. Cu toate acestea, în cazurile de congestie acută, nivelurile aminotransferazelor pot atinge valori la fel de mari ca cele asociate cu hepatita virală sau toxică, iar bilirubina poate depăși 20 mg/dl, astfel încât poate acționa ca marker al severității bolii. În această situație, examenul histologic al ficatului arată modificări care variază de la dilatarea venelor centrilobulare și a sinusoidelor până la necroza hepatocitelor din regiunea centrilobulară [9].

Asocierea dintre indicii funcției tiroidiene și leziunile hepatice rămân controversate până în prezent. Iar prevalența modificărilor biochimice hepatice la pacienții cu tireotoxicoză netratată variază foarte mult – de la 15% până la 79% [5, 11, 12].

În studiul de cohortă din USA, din 811 pacienți cu TSH <0,02 mIU/l, 45% au avut minim un indice hepatic modificat în primele șase luni de la stabilirea diagnosticului de tireotoxicoză, dintre care: 18% – AST, 14% – ALT, 22% – FA, 2% – GGTP; 15% – bilirubina totală, 12% – bilirubina directă [6].

Un alt studiu retrospectiv, efectuat în China între anii 2009–2014 pe 289 de pacienți cu gușă difuză toxică (GDT), relevă că 70,9% (205 pacienți) au avut modificat cel puțin un indice hepatic, dintre care: 52,7% – ALT, 32,2% – AST, 45,9% – FA, 38,5% – GGTP, 23,4% – bilirubina totală, 2,9% – bilirubina directă. Studiul de față a utilizat o analiză logistică multivariată, care arată că pacienții cu GDT cu niveluri ridicate de FT4 și/sau TRAb au avut un risc mai mare de a dezvolta modificări în testele funcționale hepatice [5].

Funcția tireotropinei în glanda tiroidă este mediată de receptorul pentru tireotropină (TSHR). Studiul efectuat de Wei Zhang și coaut. a analizat expresia TSHR la om și în țesuturile ficatului de șobolan. Rezultatele au arătat că TSHR este prezent funcțional și în hepatocite. Astfel, pe lângă rolul său clasic în reglarea funcției tiroidiene, TSH ar putea avea un nou rol fiziopatologic prin acțiunea TSHR și în hepatocite [13].

Un alt studiu retrospectiv, efectuat în Italia în anii 2004–2009, care a inclus 276 de pacienți cu TSH <0,1 mIU/l, a determinat o creștere moderată a activității enzimice hepatice, concentrații serice majorate au fost raportate la aproximativ 20-30% din pacienții cu boala Graves [1]. La 64% din pacienți s-a determinat FA crescută, cu toate acestea, nu este

specifică doar afectării ficatului, deoarece poate să provină și din oase [1, 10, 14].

Colestaza cu icter secundar în hipertiroidism este rară, iar în apariția lui se iau în considerare mai mulți factori, inclusiv insuficiența cardiacă, procesele infecțioase sau pierderea în greutate. Odată cu compensarea hipertiroidiei, colestaza se va reduce [15].

În majoritatea cazurilor, modificările hepatice asociate tireotxicozei sunt reversibile, dacă tratamentul se inițiază devreme [1]. Cu toate acestea, terapia aplicată poate provoca ea însăși complicații hepatice. Majorarea ALT și AST apare la aproximativ 30% din pacienții tratați cu propiltiouracil. Creșterea AST pare să fie dependentă de doză, astfel, valorile acestuia fiind ridicate în primele săptămâni de tratament, scad rapid cu reducerea dozei. În majoritatea cazurilor, aminotransferazele serice revin la normal după încetarea tratamentului [1, 10, 16]. Rar (1%), de obicei la femei, se produce o hepatită persistentă clinic, biochimic și histologic. Afectarea hepatică este mai rară în tratamentul cu carbimazol și metimazol [6]. Precizarea incidenței afectării hepatice este dificilă, de aceea se recomandă efectuarea testelor hepatice la toți pacienții în primele trei luni de la începerea tratamentului [6, 17].

Caz clinic

În luna februarie 2018, în secția de endocrinologie a SCR a fost internată pacienta B.M., 55 de ani, cu următoarele acuze: slăbiciune generală marcată, inapetență, palpitații, dispnee la efort mic, episoade de febră până la 38°C, însoțite de tremor generalizat, dureri în articulațiile umerilor. Obiectiv – ictericitatea tegumentelor. Zgomotele cordului la auscultare aritmice (fibrilație atrială), FCC ~100/min. TA = 130/80 mmHg. Pacienta avea anamneză cu hipertensiune arterială de 2-3 ani, cu valori maxime până la 220/120 mmHg și fibrilație atrială de circa 1 an. A urmat tratament ambulatoriu cu Enalapril și Bisoprolol. Cu patologie tiroidiană, afirmativ cu tiroidită autoimună, se consideră bolnavă din iulie–august 2017, iar la indicația medicului din raion, a inițiat tratament cu L-tiroxină în doză de 50 mcg o dată în zi (în cartela de ambulatoriu lipsesc însă date despre analize hormonale, diagnostic și tratament). Din octombrie 2017 (de atunci – primele rezultate prezente în cartela de ambulatoriu) se depistează valori crescute ale bilirubinei totale (52,3; 67,9 mkmol/l), la valori normale ale ALT și AST.

A urmat tratament cu L-tiroxină până în luna decembrie 2017, când a fost internată în Institutul de Cardiologie cu următorul diagnostic: „Cardiopatie mixtă (endocrină, ischemică, hipertensivă). Angină pectorală de efort CF II. Insuficiență VM și VT gr. III-IV.

Fibrilație atrială permanentă, tahisistolică. HTP severă. ICC IV NYHA. Astm cardiac. Hipertensiune arterială gr. III, risc adițional foarte înalt”. Aici a fost consultată de endocrinolog, cu stabilirea diagnosticului de „Tiroidită autoimună gr. III, forma hipertrofică, cu tireotxicoză”. A fost recomandată inițierea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză, ulterior acesta, din spusele pacientei, a fost anulat. Pe parcursul aflării în staționatul cardiologic, s-a determinat majorarea marcată a bilirubinei totale – 266 mkmol/l, pe contul fracției directe, și valori majorate ale fosfatazei alcaline (FA) (maxim 399 U/l), la valori normale ale GGTP.

Din aceasta cauză, pacienta a fost internată ulterior, în perioada 19.01–31.01.2018, în secția de hepatologie a SCR, aici valorile bilirubinei totale au atins 163,2 mkmol/l, directe –121,0 mkmol/l, FA, GGTP în normă; Ac anti-nucleari, ANCA – negativi; la USG organelor abdominale – fără semne de icter mecanic; se depistează Ac anti-HBcor sumar pozitivi cu HBsAg negativ. Diagnosticul clinic stabilit: „Hepatită toxică medicamentoasă (L-tiroxină), activitate moderată. Hepatită cronică de etiologie virală HBV (infecție ocultă), activitate minimală, cu hipertensiune portală. Colecistită cronică acalculoasă. Pancreatită cronică recidivantă, cu dereglarea funcției exocrine în acutizare. Cardiomiopatie mixtă (toxică și endocrină). Angină pectorală de efort CF III. Fibrilație atrială permanentă, tahisistolică. ICC III-IV NYHA. Gușă toxică difuză gr. II, forma gravă. Anemie cronică mixtă, grad moderat. Encefalopatie cronică mixtă gr. I”. T₃ 4,67 mmol/l, free T₃ 13,24 pmol/l, T₄ 290,8 mmol/l, free T₄ 44,89 pmol/l, TSH 0,01 mIU/ml, Ac anti-TPO 92,56 U/l. Fiind internată în secția de hepatologie, pacienta a fost consultată repetat de endocrinolog, cu stabilirea diagnosticului de „Gușă difuză toxică, tireotxicoză gravă”, și este recomandată spitalizarea în secția de endocrinologie. La externare, nivelul bilirubinei totale era de 132,9 mkmol/l, celei directe – 97,3 mkmol/l.

La internare în secția de endocrinologie, valorile bilirubinei totale = 166,4 mkmol/l, bilirubinei directe – 117,2 mkmol/l, fosfataza alcalină – 152,7 U/l, GGTP – 28,1 U/l.

Din investigațiile efectuate:

- free T₄ 38,88 pmol/l (N 9-19,05 pmol/l), TSH 0,005 mIU/ml (N 0,27-4,2 mIU/ml), TR-Ab 11,52 U/l (N <1,75 U/l);

- USG glandei tiroide a fost efectuată în Institutul de Cardiologie: lob drept 28,1-40,0-18 mm; lob stâng 28,7-40,0-19,2 mm, istm 6,4 mm. Glanda tiroidă considerabil mărită, structura neomogenă, hipervascularizată, hipoecogenă. În lobul stâng – o formațiune nodulară hipoecogenă vascularizată mixtă, cu diametrul de 9,2x6,4 mm. În lobul drept – o

formațiune hiperecogenă cu vascularizare perinodulară, cu diametrul de 5,6x4,7 mm;

- scintigrafia tiroidiană: gușă toxică; hiperplazie LS; formațiune nodulară fierbinte? în LS;

- din investigațiile de laborator: ACTH, cortizol, ALAT, ASAT, fier seric, indicele protrombinic – în limitele normei.

Pe parcursul internării, pacienta a fost consultată de reumatolog, hepatolog în mod repetat, pentru diagnosticul diferențial și, eventual, tactica de tratament. În secția de endocrinologie s-a inițiat tratament cu antitiroidiene de sinteză – Mercazolil 10 mg de 3 ori în zi; starea pacientei a avut o dinamică pozitivă. Peste șapte zile, nivelul bilirubinei totale = 59 mkmol/l, directe – 35,1 mkmol/l, FA – 80,7 U/l. De asemenea, în perioada internării, valoarea TA a oscilat de la 130/80 mmHg la internare pe fond de tratament antihipertensiv (diuretic + IECA) la 110/70 mmHg (dozele de IECA au fost micșorate la jumătate, diureticul a fost anulat). Faptul dat presupune posibila afectare a funcției cordului din cauza tireotxicozei.

Pacienta a fost externată cu următorul diagnostic: „Gușă difuză toxică gr. II. Tireotxicoză forma gravă. Hepatopatie tireotoxică (sindrom colestatic). Cardiopatie mixtă (endocrină, ischemică, hipertensivă). Angină pectorală de efort CF II. Insuficiență VM și VT gr. III-IV. Fibrilație atrială permanentă, tahisistolică. Hipertensiune arterială gr. III, risc adițional foarte înalt. ICC II NYHA. Infecție ocultă cu virus hepatic B”, cu recomandarea de continuare a tratamentului cu antitiroidiene de sinteză în condiții de ambulatoriu și control repetat la endocrinolog și hepatolog peste o luna.

Concluzii

Tireotxicoza, de orice geneză, este o stare gravă, cu afectare multiorganică. Orice presupunere de patologie a glandei tiroide cu afectarea funcției acesteia necesită confirmare de laborator, prin analiza nivelului hormonilor tiroidieni, iar indicarea tratamentului cu L-tiroxină în lipsa rezultatelor este absolut inadmisibilă.

Afectarea ficatului în tireotxicoză este relativ comună și poate fi împărțită în modificări hepatitice (citolitice) sau colestatice. Datele din literatura de specialitate menționează apariția unei hiperbilirubinemii totale la 15-23% din pacienții cu tireotxicoză, pe când colestaza cu icter secundar – în cazuri rare. Totodată, contează mai mulți factori, inclusiv insuficiența cardiacă, procesele infecțioase sau pierderea în greutate, în cazul nostru fiind prezentă insuficiența cardiacă. Fiecare caz de hiperbilirubinemie la un bolnav cu tireotxicoză necesită diferențiere între

patologia hepatică primară și afectarea ficatului în cadrul tireotxicozei. În cazul nostru, dinamica pozitivă a parametrilor de laborator este un indice că hiperbilirubinemia prezentă la această pacientă este o manifestare a afecțiunii hepatice în cadrul tireotxicozei.

Bibliografie

1. Giovanni Targher, Martina Montagnana, Gianluca Salvagno. *Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients*. In: Clinical Endocrinology, 2008, nr. 68, p. 481–484.
2. Akinori Watanabea, Hisashi Hidakaa, Tsutomu Minamino, et al. *A Case of Graves' Disease Complicated With Thyroid Storm and Acute Hepatic Failure*. In: J. Med. Cases, 2014, nr. 5(5), p. 273-278.
3. Khemichian S., Fong T.L. *Hepatic dysfunction in hyperthyroidism*. In: Gastroenterol. Hepatol. (NY), 2011, nr. 7, p. 337–339.
4. Richard M. Elias, Diana S. Dean, Gregory W. Barsness. *Hepatic Dysfunction in Hospitalized Patients with Acute Thyrotoxicosis: A Decade of Experience*. In: International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology, vol. 2012, article ID 325092, 6 p.
5. Ruiguo Zhang, Xun Tian, Lan Qin, Xiaoe Wei. *Factors Predicting Abnormal Liver Function Tests Induced by Graves' Disease Alone*. In: Medicine, vol. 94, nr. 19, May 2015.
6. Tiffany Y. Lin, Anshula O. Shekar, Ning Li, et al. *Leung. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism*. In: Clinical Endocrinology, 2017, nr. 86, p. 755–759.
7. Sumihisa Kubota, Nobuyuki Amino, Yuka Matsumoto, et al. *Serial Changes in Liver Function Tests in Patients with Thyrotoxicosis Induced by Graves' Disease and Painless Thyroiditis*. In: Thyroid, vol. 18, nr. 3, 2008.
8. Youssef W.I., Mullen K.D. *The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders*. In: Clin. Liver Dis., 2002, nr. 6, p. 879–889.
9. Daniel Ferraz de Campos Mazo¹, Graciana Bandeira Salgado de Vasconcelos, Maria Adelaide Albergaria Pereira, Evandro Sobroza de Mello. *Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism*. In: Clinical and Experimental Gastroenterology, 2013, nr. 6, p. 9–17.
10. Mane A.Y., Bhagwat V.R. *Serum enzymes and liver function tests in thyroid disorders*. In: Biomedicine, 2011, nr. 31(G), p. 517–522.
11. Biscoveanu M., Hasinski S. *Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' disease*. In: Endocrine Practice, 2000, nr. 6, p. 367–369.
12. He K., Hu Y., Xu X.H. et al. *Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease*. In: Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2014, nr. 122, p. 368–372.
13. Wei Zhang, Li-min Tian, Yong Han, et al. *Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription*. In: J. Cell. Mol. Med., 2009, vol. 13, nr. 11-12, p. 4636-4642.
14. Scott A. Soleimanpour. *Fulminant liver failure associated with delayed identification of thyroid storm due to heterophile antibodies*. In: Soleimanpour Clinical Diabetes and Endocrinology, 2015, nr. 1, p. 12.

15. Ashok Krishna Bhuyan, Dipti Sarma, Uma Kaimal Saikia, Bipul Kumar Choudhury. *Grave's Disease with Severe Hepatic Dysfunction: A Diagnostic and Therapeutic Challenge*. In: Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Medicine*, vol. 2014.
16. Azad Reza Mansourian. *Liver Functional Behavior During Thyrotoxicosis: A Review*. In: *Journal of Biological Sciences*, 2013, nr. 13(8), p. 665-678.
17. R. Malik, H. Hodgson. *The relationship between the thyroid gland and the liver*. In: *Q. J. Med.*, 2002, nr. 95, p. 559-569.

Valentina Casian,

medic secundar endocrinolog,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

Catedra Endocrinologie,

tel. 069766980

e-mail: condruvalentina@yahoo.com