

Bibliografia

1. ARVANITAKIS Z., WILSON R.S., SCHNEIDER J.A. ET AL.- *Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons*. Neurology, 2004, vol. 63, no 6, p. 996-1001.
2. BIESELS G., STAEBENBORG S., BRUNER E et al *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systemic review*. Lancet Neurol, 2006, no 5, p. 64-74.
3. CUKIERMAN-YAFFET., GERSTEIN H., WILLIAMSON J. – *Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factor. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes –Memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial*. Diabetes care, 2009, no 32, p. 221-226.
4. DICARLO A., BALDERESCHI M., AMADUCCI L. *Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging*. J Am Ger Soc, 2000, no 48, p. 775-782 .
5. KATON W., LYLES C., PARKER M., - *Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. The diabetes and Aging Study*. Arch Ger Psychiatry, 2012, no 69, p. 410-417.
6. KAWAMURA T., UMEMURA T., HOTTA N. – *Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline?* Journa of Diabetes Investigation, 2012, vol. 3, no 12, p. 413 – 423.
7. KODL C., SEQUIST E. *Cognitive dysfunction and diabetes mellitus*. Endocrine Review, 2008, no 29, p. 491-511.
8. OTT A., STOLK R.P., HOFMAN A., ET AL.- *Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam study*. Diabetologia, 1996, vol.39, no 11, p.1392 -1397.
9. OTT A., STOLK R.P., VAN HASKAMP F. et al.- *Diabetes mellitus and the risk of demntia. The Rotterdam study*. Neurology, 1999, no 53, p.1937-1942.
10. PAN A., LUCAS M., - *bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women*. Arch Intern Med, 2010, no 170, p.1884-1891.
11. PEILA R., RODRIGUEZ B., LAUNER L. – *Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk of demntia and related pathologies*. The Honolulu-Asia Study. Diabetes, 2002, no 51, p.1256-1262.
12. PURANDARE N., BALLARD C., BURNS A. – *Preventing dementia*. British Journal of Psychiatry, 2003, no 128, p. 284-286.
13. RIZZO M., MARFELLA R., BARBIERI M et al. *Postprandial plasma glucose excursion and cognitive functioning in aged type 2 diabetes*. Neurology, 2006, no 67, p. 235-240.
14. STRACHAN M., REYNOLDS R., FRIER B. – *The relationship between type 2 diabetes and dementia*. British Medical Bulletin, 2008, no 88, p. 131-146.
15. VAN HARTEN B., OOSTERMAN J., MUSLIMOVIC D. – *Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus*. Age and aging, 2007, no 36, p. 164-170.
16. ZIMMET P., ALBERTI KGMM., SHAW J. – *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature, 2001, vol. 41, no 6865, p. 782 – 787.
17. ЗАХАРОВА В, ЯХНО Н. *Когнитивные расстройства в пожилом и в старческом возрасте*. Методическое пособие для врачей. Москва 2005.
18. KAWAMURA T., UMEMURA T., HOTTA N. – *Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline?* Journal of Diabetes Investigation, 2012, vol. 3, no 12, p.413 – 423.
19. ЛЕВИН О. - *Диагностика и лечение деменции в клинической практике*. Москва. Медпресс-информ, 2009, p. 255.
20. ЧГУНОВА Л., СЕМЕНОВА И. ОРЛОВ Ю. ШЕСТАКОВА М. – *Сахарный диабет и когнитивные нарушения*. Сахарный диабет, 2008.

Zinaida Alexa –

dr.med., asistent universitar, Catedra Endocrinologie, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, str. Testemițanu 29, tel. 022 205538; 069159440, alexazinaida@yahoo.com

Inga Cebotari – studentă, USMF “Nicolae Testemițanu”,

Ion Coșciug – dr.med., conferențiar universitar, Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală; IMSP SCR de Psihiatrie, str. Costiujeni 3, tel. 022 857462

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DETERMINATĂ DE TIREOTOXICOZĂ

Zinaida Anestiadi¹, Nadejda Stratan², Zinaida Alexa¹

1 - USMF “Nicolae Testemițanu” Catedra Endocrinologie

2 - USMF “Nicolae Testemițanu” student an. VI

Abstract

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este tot mai frecvent raportată ca una din manifestările cardiace ale tireotoxicozei, în special în boala Graves. Într-adevăr, incidența HTP la bolnavii cu tireotoxicoză este mai mare de 40 %. Totuși, se pare că creșterea rezistenței vasculare pulmonare din hipertiroidism are pronostic favorabil, tratamentul etiopatogenetic al patologiei tiroidiene având posibilitatea de a duce la rezoluția completă a HTP. Descriem doi pacienți cu tireotoxicoză datorată gușii difuze toxice cu asocierea HTP la care, după tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, tensiunea pulmonară a revenit la normal. Astfel, concluzionăm că, patologia tiroidiană, în special boala Graves, ar trebui să fie recunoscută una din cauzele HTP, iar sindromul de tireotoxicoză ar trebui inclus în diagnosticul diferențial al acesteia.

Cuvinte cheie: tireotoxicoza, hipertensiunea pulmonară, boala Graves

Abstract

Pulmonary hypertension and thyrotoxicosis

An increasing number of reports describe pulmonary hypertension as one of the multiform cardiac manifestations of hyperthyroidism, especially in Graves' disease. Indeed, the incidence of pulmonary hypertension in patients with hyperthyroidism is greater than 40 %. However, it seems that the increase in pulmonary vascular resistance in hyperthyroidism has a favorable prognosis. Thus, it is possible for

the etiopathogenetic treatment of thyroid disease to induce complete resolution of pulmonary hypertension. We describe two patients with diffuse toxic goiter and hyperthyroidism with associated pulmonary hypertension in whom, after treatment with the anti-thyroid agent, pulmonary pressure returned to normal. In this way, we consider that thyroid pathology, Graves' disease in particular, should be recognized as a cause of pulmonary hypertension and hyperthyroidism should be included in its differential diagnosis.

Key words: hyperthyroidism, pulmonary hypertension, Graves' disease

Introducere

Tireotoxicoza se întâlnește în patologii tiroidiene și se caracterizează prin producția și eliberarea excesivă și persistentă a hormonilor tiroidieni. Gușa difuză toxică (Boala Graves) fiind responsabilă de 80-85 % de cazuri de tireotoxicoză [12]. În țările înalt dezvoltate, incidența acestei patologii este de 1-2 %, raportul femeii / bărbați fiind de 7 la 1. Patologia poate apărea la orice vârstă, însă cel mai frecvent apare între 20 și 50 de ani [8, 23]. Mortalitatea pacienților tireotoxici este crescută cu circa 20 % comparativ cu populația generală, cauza majoră a deceselor fiind complicațiile cardiovasculare [6].

Manifestările cardiovasculare ale tireotoxicozei sunt frecvente, multiforme și caracteristice [11]. Acestea includ: tahicardia sinusală, disritmiile atriale, toleranță scăzută la efort, cardiomegalia, debitul cardiac majorat, presiunea pulsatilă majorată, și ocazional insuficiență cardiacă congestivă [11, 14]. Tahicardia sinusală se întâlnește la majoritatea pacienților cu tireotoxicoză, însă impactul său clinic este eclipsat de cel al fibrilației atriale, care se întâlnește la 2-20 % din pacienții cu tireotoxicoză [6, 12]. Aproximativ 6 % dintre pacienți dezvoltă insuficiență cardiacă și mai puțin de 1 % de pacienți dezvoltă cardiomiopatie dilatativă cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng [6].

O altă manifestare cardiovasculară a tireotoxicozei este creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară. În ultimul timp tireotoxicoza este asociată tot mai des cu hipertensiunea pulmonară, însă aceasta de regulă nu este luată în considerare în examinarea pacienților care dezvoltă o creștere a rezistenței vasculare pulmonare [13, 15], în pofida faptului că, în clasificarea OMS, tireotoxicoza apare drept cauză rar întâlnită a hipertensiunii arteriale pulmonare [22].

În prezent, HTP este definită ca o creștere persistentă a presiunii sistolice în artera pulmonară > 25 mm Hg în repaus și > 30 mm Hg în timpul efortului fizic estimată prin cateterizarea inimii drepte [3, 22]. Simptomele tipice ale HTP includ dispnee de efort, fatigabilitate, durere retrosternală, sincopă de efort și post-efort, simptome care sunt mascate de tabloul clinic al hipertiroidismului, însă aceasta poate decurge și asimptomatic [22].

Deși pusă în umbră, această manifestare cardiacă se întâlnește la mai mult de 40 % din pacienții cu tireotoxicoză. Astfel, într-un studiu efectuat de Siu et al. asupra unui lot de 75 pacienți, examinarea ecocardiografică cu Doppler a depistat hipertensiune pulmonară la 47 % de pacienți cu hipertiroidism [16]. Studii precedente arată că până la 41 % dintre pacienții cu tireotoxicoză au o presiune sistolică la nivelul arterei pulmonare majorate (> 35 mm Hg) [16]. În studiul condus de Armigliato et al., care a inclus 23 pacienți cu tireotoxicoză, în 65 % de cazuri a fost prezentă HTP în repaus apreciată prin examen EchoCG la momentul internării [1]. Rezultatele studiului efectuat de Marvisi et al. cu observarea a 114 pacienți cu GDT, HTP ușoară a fost stabilită la 43 % dintre pacienții examinați [5]. În acest context, considerăm foarte importantă punerea în evidență

a 2 cazuri clinice, cu asocierea creșterii presiunii sistolice în artera pulmonară la debutul gușii difuze toxice care, în urma tratamentului etiopatogenetic, a revenit la valori normale.

Cazul 1 Pacientă în vârstă de 31 de ani, este internată în SCR secția Endocrinologie în februarie 2014, în stare extrem de gravă. Acuzele la internare fiind: scădere ponderală marcată (14 kg în ultimile 2 luni), slăbiciune musculară predominant la nivelul mușchilor proximali ale membrilor superioare și inferioare, fatigabilitate, dispnee pronunțată la efort fizic minimal, dureri retrosternale cu caracter înțepător și constrictor în special la efort fizic minimal, palpitații cardiace permanente și nerelaționate cu efortul fizic, edeme ale membrilor inferioare bilateral, nervozitate, iritabilitate și lăbilitate emoțională pronunțată, tremor al mâinilor, insomnie, păr și unghii friabile, scaun frecvent, intoleranță la căldură cu transpirații profuze, amenoree secundară.

Simptomele sus numite au apărut treptat, debutând cu 10 luni în urmă cu dereglări ale ciclului menstrual, și modificări ale stării emotive însă pacienta nu s-a adresat la specialiști medicali. Treptat s-au asociat palpitațiile și disconfortul precordial care reșteau în intensitate, cu o agravare mai pronunțată în ultimile 2 luni.

În cadrul examenului primar în secția Endocrinologie pacienta era astenică, cu tegumente calde cu umiditate crescută și edeme pronunțate ale membrilor inferioare bilateral cu edem al peretelui abdominal anterior, tremor al întregului corp și temperatura corpului de 37.4 ° C.

Examenul fizic a constatat:

- respirație aspră în plămâni bazal bilateral, cu o frecvență a respirației de 22 respirații/minut;
- zgomotele cardiace erau aritmice cu o frecvență de 180 bătăi/minut, se determina suflu sistolic la apex, cu accentuarea Z₂ la nivelul arterei pulmonare, pulsul neregulat, vene jugulare dilatate, turgescențe, pulsatile; tensiunea arterială fiind de 100/60 mm Hg;
- abdomen crescut în volum din contul ascitei, cu aprecierea ficatului mărit în dimensiuni care proemina de sub rebordul costal cu 4 cm;
- glanda tiroidă mărită în dimensiuni de gradul IV cu suprafață neregulată și consistență dur-elastică, indoloră, cu prezența suflului la auscultație.

Pentru precizarea diagnosticului au fost efectuate un șir de investigații paraclinice și instrumentale unde s-au determinat următoarele modificări:

- analiza generală de sânge – inițial fiind Hb 87g/l, leucocite 4,3x10³, limfocite 64 %, iar la 8 zi de spitalizare Hb 106g/l, leucocite 9,6x10³, limfocite 42 %;
- Analiza biochimică a sângelui – a determinat probele hepatice în limitele normei și markerii hepatitelor virale negativi; nivelul glicemiei bazale fiind ușor majorat 6,5

mmol/l și al colesterolului redus considerabil fiind de 1,4 mmol/l;

- Electrocardiografia în ziua internării a pus în evidență prezența fibrilației atriale, tahisistolice cu FCC 250-180 b/m, hemibloc fascicular anterior asociat cu bloc minor de ram drept, semne de hipertrofie a ventriculului stâng cu schimbări în miocard, semne de suprasolicitare atrială stângă. Electrocardiografia repetată peste 7 zile determinat ritm sinusal cu FCC - 67 b/m.
- Ecocardiografia a depistat o dilatare ușoară a cordului stâng cu dimensiunile atriului stâng (AS) de 42 mm (N=20-40mm), peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) 10 mm (6-11 mm), septului interventricular (SIV) 9 mm (6-11 mm) și dilatare moderată a cordului drept cu dimensiunile atriului drept (AD) 45x52 mm (20-40 mm), ventriculului drept (VD) 30 mm (7-26 mm), o fracție de ejeție de 0.70 cu păstrarea funcției de pompă, insuficiență pronunțată a valvei mitrale și tricuspide, și hipertensiune pulmonară moderată cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 45 mm Hg.
- Radiografia cutiei toracice a stabilit un desen pulmonar accentuat, deformat, cu hiluri pulmonare accentuate, diametru transvers al cordului dilatat.
- Ultrasonografia glandei tiroide a depistat volum a lobului drept de 15.05 cm³, a lobului stâng de 10.95 cm³, istm de 6 mm, glandă cu structură neomogenă, hipervascularizată.
- Dozările hormonale au confirmat prezența tireotoxicozei prin valori majorate ale fT₃ 46.4 (3.4-6.8 pmol/L), fT₄ > 100 (10.6-22.7 pmol/L), TSH < 0.005 (0.27-4.2 μIU/L), TRab 23.28 (≤ 1.75 UI/L).

În urma investigațiilor efectuate a fost stabilit diagnosticul de Gușă difuză toxică gradul IV cu tireotoxicoză forma gravă complicată: Cord tireotoxic cu fibrilație atrială (cupata pe 18.02.2014) Hipertensiune pulmonară moderată. IC III NYHA Anemie gradul II.

După primirea confirmării tireotoxicozei a fost inițiat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză și anume tiamazol, β-adrenoblocante neselective – propranolol, diuretice – furosemid și glucocorticoizi – prednisolon cu recomandarea controlului repetat la fiecare 2 luni.

Pacienta se prezintă repetat în secție după 4 luni de tratament undese constată o restabilire clinică și biochimică cu normalizarea valorilor serice a hormonilor tiroidieni. Ecocardiografia repetată a arătat normalizarea dimensiunilor cavităților cordului, ameliorarea insuficienței valvulare mitrale și tricuspidiene, normalizarea tensiunii pulmonare cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 26 mm Hg.

Cazul 2. Pacientă în vârstă de 52 de ani, internată în mod urgent în SCR secția endocrinologie în ianuarie 2013, starea generală fiind extrem de gravă, cu acuze la slăbiciune generală pronunțată, fatigabilitate, vertij, insomnie, tremor, hiperkinezie, transpirații abundente permanente, palpitații nerelaționate cu efortul fizic, dispnee în repaus, subfebrilitate pe parcursul ultimelor 2 luni, scădere ponderală marcată (30 kg în 3 luni), senzație de căldură generalizată. Acuzele respective au apărut la pacientă cu 3 luni în urmă.

Examenul obiectiv primar al pacientei a relevat:

- tegumente calde și umede, edeme gambiene bilaterale, temperatura corporală 37.2 ° C.
- examenul sistemului respirator cu aprecierea murmurului vezicular diminuat bazal bilateral, frecvență respirato-

rie de 21 pe minut,

- zgomotele cardiace ritmice, sonore cu accentuare Z₂ în focarul pulmonar, în focarul mitral și tricuspidian sufluri sistolice, FCC de 100 bpm, TA 160/90 mm Hg;
- glanda tiroidă mărită în dimensiuni de gradul III cu suprafață regulată și consistență dur-elastică, mobilă, indoloră.

Investigațiile paraclinice efectuate pentru confirmarea diagnosticului au determinat următoarele modificări:

- analiza generală de sânge prezența anemiei (Hb = 92 g/L) și limfocitoză în raport de 47 %;
- analiza biochimică - hipoproteinemie (proteina totală - 55.0 g/L), hipoalbuminemie (Albumina serică - 26.3 g/L).
- Examenul electrocardiografic - tahicardie sinusală cu frecvența 109 b/m precum și schimbări difuze ale proceselor de repolarizare în miocard.
- Ecocardiografia a depistat o dilatare moderată a atriului stâng cu dimensiunile AS de 44 mm (N=20-40mm) și dilatarea ușoară a ventriculului drept cu dimensiunile VD 30 mm (7-26 mm), o fracție de ejeție de 0.58 cu păstrarea funcției de pompă, insuficiență moderată a valvei mitrale și pronunțată a celei tricuspide, afectarea relaxării miocardului ventriculului stâng, prezența unei cantități mici de lichid în sacul pericardic la nivelul peretelui posterior al VS, și hipertensiune pulmonară moderată cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 47 mm Hg.
- La radiografia cutiei toracice s-au stabilit sechele posttuberculoase pe dreapta apical, plămâni hipertransparenți, desen pulmonar accentuat, revărsat pleural bilateral până la arcul costal V bilateral, cord dilatat. Tomografia computerizată a toracelui a confirmat prezența sechelelor posttuberculoase și a hidrotoraxului.
- Ultrasonografia glandei tiroide a depistat volum a lobului drept de 25.30 cm³, a lobului stâng de 19.32 cm³, istm de 5 mm, glandă cu parenchim omogen și multiple formațiuni lichidiene de 0.5-1.0 cm în ambii lobi.
- La examinarea funcției tiroidiene a fost confirmată prezența tireotoxicozei - T₃ 3.6 (1.2-2.8 nmol/L), T₄ - 239 (60-160 nmol/L), TSH - 0.02 (0.17-4.05 μIU/L), aTPO 13 (0-50 UI/ mL).
- Patologia autoimună de sistem a fost exclusă după examinarea autoanticorpilor aceștia fiind în limitele normei.

Pacientei i s-a stabilit diagnosticul de Gușă difuză toxică gradul III, cu tireotoxicoză gravă. Hipertensiune pulmonară moderată IC III NYHA și a fost inițiat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, cu β-adrenoblocante neselective – propranolol, cu diuretice furosemid, glucocorticoizi – prednisolon cu recomandarea de a efectua control repetat la fiecare 2 săptămâni.

Radiografia repetată peste 2 săptămâni a arătat rezoluția hidrotoracelui bilateral. La controlul repetat la 1 lună de tratament, a examenului ECHOEG, s-a constatat tendința de revenire la normă a dimensiunilor cavităților cordului, ameliorarea funcției de pompă cu creșterea fracției de ejeție la 0,68, ameliorarea insuficienței valvulare mitrale și tricuspidiene, scăderea tensiunii pulmonare cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 32 mm Hg. Controlul repetat peste 8 luni de la stabilirea diagnosticului a determinat restabilire clinică și biochimică completă a pacientei, iar la ecocardiografie dimensiuni normale ale cavităților cordului cu o funcție de pompă bună a cordului, și rezoluția hipertensiunii pulmonare.

Discuții Cu aproximativ 2 secole în urmă, fizicianul britanic,

Caleb Parry, a introdus conceptul precum că tireotoxicoza are efecte majore asupra istemului cardiovascular. Într-adevăr, tireotoxicoza poate agrava boala cardiacă preexistentă sau poate ea însăși duce la apariția unor dereglări cardiace [9]. Cele mai frecvente perturbări cardiace datorate tireotoxicozei sunt creșterea contractilității ventriculare stângi cu majorarea frecvenței cardiace în repaus, scăderea rezistenței vasculare periferice, care împreună duc la o stare circulatorie hiperdinamică [3].

S-a observat între timp că, hipertensiunea pulmonară (HTP) este tot mai des raportată ca manifestare cardiacă a tireotoxicozei [7]. Astfel, o posibilă asociere între tireotoxicoză și HTP a fost raportată pentru prima dată abia de la începutul anilor 1980 [21]. În prezent, asocierea hipertensiunii pulmonare cu tireotoxicoza apare cu o prevalență mai mare de 40 %.

Etiopatogenetic, hipertensiunea pulmonară apare ca rezultat al creșterii presiunii de umplere a inimii stângi cu rezistență pulmonară în normă sau ca urmare a patologiei pulmonare vasculare sau parenchimotoase ce duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare sau ca rezultat a combinării ambelor mecanisme [22]. Cauzele bine stabilite ale HTP secundare sunt: disfuncția ventriculară stângă, boli miocardice sau valvulare, boli congenitale cardiace, mixom atrial stâng, boli pulmonare severe obstructive sau restrictive, sindromul apneei în somn, embolismul pulmonar, bolile sistemului conjunctiv și aminele simpatomimetice anorectice [1].

În patogenia hipertensiunii pulmonare secundare tireotoxicozei a fost implicat atât efectul excesului hormonilor tiroidieni cât și cel al autoanticorpilor ce duc la secreția excesivă de hormoni tiroidieni. Efectul cardiovascular al excesului hormonilor tiroidieni este bine cunoscut. Astfel, hormonii tiroidieni cresc direct contractilitatea miocardului, frecvența contracțiilor cardiace, fracția de ejeție, crește fluxul sanguin prin plămâni, dilată arteriolele de rezistență astfel scăzând rezistența vasculară sistemică, crește volumul sanguin circulant prin creșterea reabsorbției renale a sodiului și secreției de eritropoietină cu un efect net de creștere a presarcinii și a debitului cardiac care el însăși poate induce lezarea endoteliului vascular pulmonar [4, 7, 17, 22]. Hormonii tiroidieni pot avea influență directă și asupra vaselor pulmonare. Mecanismele posibile includ: (1) sensibilitate crescută la catecolamine rezultând în vasoconstricția pulmonară, reducerea complianței arterei pulmonare, și creșterea rezistenței vasculare pulmonare; (2) metabolism crescut a substanțelor vasodilatatoare pulmonare intrinseci (prostaciclina, oxidul nitric) - în mod normal, în circulația pulmonară există un echilibru între factorii endotelii-derivați dilatatori și cei constrictori [1]; (3) metabolism diminuat sau dereglat a substanțelor vasoconstrictoare (serotonina, endotelina-1, tromboxan); (4) nivel diminuat în atri și ventricule de ARN_m ce codifică proteina fosfolamban care este un inhibitor reversibil a Ca^{++} -ATP-azei prezente în reticulul endoplasmatic a cardiomiocitelor, astfel majorând contractilitatea miocardului [11]. În plus, în hipertiroidism crește nivelul catecolaminelor circulante cu creșterea tonusului simpatic și scăderea celui parasimpatic [17]. Randamentul colinergic redus diminuează răspunsul vasodilatator [2, 19, 20]. Acest dezechilibru simpato-vagal poate facilita vasoconstricția și dezvoltarea ulterioară a HTP [2,17]. Tireotoxicoza este de asemenea asociată cu o stare de hipercoagulabilitate și o prevalență crescută a trombozei venelor profunde, precum și cu o prevalență dublă uneori triplă a tromboembolismului pulmonar, fenomen care ar putea crește tensiunea în circulația

pulmonară [5]. Acestea sunt elementele de bază care duc la creșterea tensiunii pulmonare în hipertiroidism [17].

Rolul imunogenetic al autoanticorpilor în creșterea rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltarea HTP este fără doar și poate important. Excesul hormonal din boala Graves are un substrat autoimun fiind cauzat de autoanticorpii stimulatori ai receptorului TSH. Acești autoanticorpi pot duce la leziunea sau disfuncția celulelor endoteliale ale vaselor pulmonare și la creșterea tensiunii pulmonare [17]. Potențiala suprapunere imunogenetică între HTP și boala autoimună este susținută și de incidența crescută a HTP în boli autoimune ca sclerodermia de sistem sau după tratament cu α -interferon care provoacă disfuncție tiroidiană [19,21]. Patogenia HTP ce ține de asocierea procesului autoimun cu leziunea endotelială pare mult mai probabilă întrucât HTP poate fi observată în boli tiroidiene autoimune care pot cauza atât hiper- cât și hipotiroidism [21].

Totuși, este de remarcat faptul că debitul cardiac majorat la pacienții fără patologie tiroidiană nu cauzează HTP, și nu fiecare pacient cu hipertiroidism și proces autoimun dezvoltă HTP [20]. În așa fel, explicații posibile a creșterii rezistenței vasculare pulmonare ar fi influența hormonilor tiroidieni asupra creșterii și maturității celulelor și țesuturilor vasculare influențând direct asupra activității Ca^{++} -ATP-azei și a fluxului transcelular a cationilor prin membrana plasmatică și reticulul endoplasmatic. Aceste mecanisme pot induce o contracție reversibilă a celulelor musculare netede [10]. Pe lângă aceasta, hormonii tiroidieni, prin acțiunea sa proliferativă asupra celulelor endoteliale, pot fi permisivi și induce angioproliferarea. Aceștia activează căile receptorilor membranari și nucleari. Astfel, T_4 stimulează creșterea endoteliocitelor prin intermediul integrinei $\alpha\beta_3$ și a $ERK_{1/2}$ și $STAT_3$. De asemenea, T_4 poate activa producția VEGF și a FGF-2. Semnalizarea prin integrina $\alpha\beta_3$ și receptorii FGF pot participa în formarea leziunilor vasculare pulmonare [4].

În ciuda efectelor profunde și multiforme ale tireotoxicozei asupra sistemului cardiovascular, s-a demonstrat ca acestea, în special hipertensiunea pulmonară secundară patologiei tiroidiene, sunt reversibile [5]. Într-adevăr, deși în hipertiroidism sunt majorate atât contracția sistolică cât și relaxarea diastolică a cordului, rezerva contractilă este mică, fenomen care este reversibil după tratamentul antitiroidian. Acest fapt sugerează că, cardiomiopatia în tireotoxicoză este reversibilă [9]. Ca dovadă, după tratament, normalizarea presiunii sistolice în artera pulmonară a avut loc în decurs de 6-9 luni într-un studiu făcut de Marvisi et al, 7 luni în studiul lui Nakchbandi et al., 3 luni în studiul lui Whitner et al., și 120 de zile în alt studiu a lui Marvisi et al. și în toate aceste studii normalizarea a avut loc concomitent cu instalarea eutiroidiei [7]. Totuși, timpul necesar restabilirii efectelor toxice la nivel tisular a hipertiroidismului se poate extinde dincolo de restabilirea clinică și biochimică [7]. O scădere mai rapidă a presiunii în artera pulmonară ar putea fi obținută prin tratament conservativ cu preparate antitiroidiene în comparație cu tiroidectomia parțială [5]. Acest fenomen ar putea fi explicat prin acțiunea preparatelor antitiroidiene. Astfel de exemplu, metimazol poate regula producerea Ng-nitro-L-arginină metil ester (L-NAME), un analog de arginină ce inhibă sinteza NO. Prin acest efect, medicamentul poate avea proprietăți vasoactive la nivelul vascularizației pulmonare și sistemice [11].

Concluzii Una din cauzele, deși rar întâlnite, a dezvoltării HTP este secreția excesivă de hormoni tiroidieni. Astfel sindromul de tireotoxicoză ar trebui inclus în diagnosticul diferențial al hipertensiunii pulmonare, în acest caz fiind

recomandabilă investigarea statutului tiroidian la pacienții cu HTP inexplicabilă. Investigarea complexă și stabilirea corectă a diagnosticului joacă un rol foarte important în evoluția bolii, deoarece HTP secundară hipertiroidismului are aparent un

pronostic favorabil, odată cu restabilirea statutului eutiroidian se rezolvă insuficiența cardiacă și se restabilește presiunea artera pulmonară.

Bibliografie

1. ARMIGLIATO, M., PAOLINI, R., AGGIO, S., et al. . *Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: A prospective study*. *Angiology*, 2006, vol. 57, no 5, p. 600-606.
2. ARROLIGA, A. C., DWEIK, R. A., RAFANAN, A. L. *Primary pulmonary hypertension and thyroid disease*. *Chest*, 2000, vol. 118, no 4, p. 1224-1225.
3. BAPTISTA, A., COSTA, R. P., FERREIRA, C., MATEUS, P., et al. *Pulmonary hypertension, heart failure and hyperthyroidism: A case report*. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English version)*, 2013, vol. 32, no 3, p. 253-256.
4. BOGAARD, H. J., AL HUSSEINI, A., FARKAS, L., et al *Severe pulmonary hypertension: The role of metabolic and endocrine disorders*. *Pulmonary Circulation*, 2012, vol 2, no 2, p. 148-154.
5. CONRADI, M., KOEGELENBERG, C., CONRADIE, M., et al. *Pulmonary hypertension and thyrotoxicosis*. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, 2012, vol. 17, no 2, p. 101-104.
6. ERTEK, S., CÍCERO, A. F. *Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology*. *Archives of Medical Science*, 2013, vol. 9, no 5, p. 944-952.
7. HEGAZI, M. O., EL SAYED, A., et al. *Pulmonary hypertension responding to hyperthyroidism treatment*. *Respirology*, 2008, vol. 13, no 6, p.923-925.
8. LONGO, D. L., KASPER, D. L., et al. *Harrison's principles of internal medicine: eighteenth edition*, 2012, USA: The McGraw-Hill Companies.
9. LOZANO, H. F., SHARMA, C. N. -*Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism*. *Cardiology in Review*, 2004, vol. 12, no 6, p. 299-305.
10. MARVISI, M., BRIANTI, M., MARANI, G., et al. - *Hyperthyroidism and pulmonary hypertension*. *Respiratory Medicine*, 2002, vol. 96, no 4, p. 215-220.
11. MARVISI, M., ZAMBRELLI, P., BRIANTI, M., et al. *Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy*. *European Journal of Internal Medicine*, 2006, vol. 17, no 4, p. 267-271.
12. MELMED, S., POLONSKY, K. S., LARSEN, P. R et al. *Williams textbook of endocrinology: 2011*, 12th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders.
13. MERCE, J., FERRAS, S., OLTRA, C., SANZ, E., et al. - *Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study*. *The American Journal of Medicine*, 2005, vol. 118, no 2, p. 126-131.
14. NAKCHBANDI, I. A., WIRTH, J. A., INZUCCHI, S. E. *Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by ¹³¹I treatment*. *Chest*, 1999, vol. 116, no 5, p. 1483-1485.
15. PARANY, NIMROD, A., GOLDIN, Y., -*Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis*. *Resuscitation*, 2006, vol. 69, no 2, p. 339-341.
16. SIU, C., ZHANG, X., YUNG, C., -*Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: A prospective echocardiographic study*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, vol. 92, no 5, p. 1736-1742.
17. SOROUSH-YARI, A., BURSTEIN, S., SOO HOO et al. - *Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis*. *Respiration*, 2007, vol. 72, no 1, p. 90-94.
18. THURNHEER, R., JENNI, R., RUSSI, E.W., et.al *Hyperthyroidism and pulmonary hypertension*. *Journal of Internal Medicine*, 1997, vol. 242, no 2, p. 185-188.
19. TONG, P. C., CHOW, C. C. *Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension*. *The American Journal of Medicine*, 2005, vol. 118, no 8, p. 927-928.
20. VIEIRA NETO, L., DE ALMEIDA, C. A., et al. *Pulmonary arterial hypertension and tricuspid valve regurgitation as manifestations of hyperthyroidism resulting from Graves disease*. *The Endocrinologist*, 2005, vol. 15, no 5, p. 300-302.
21. VIRANI, S., MENDOZA, C., -*Graves' disease and pulmonary hypertension: report of 2 cases*. *Texas Heart Institute Journal*, 2003, vol. 30, no 4, p. 314-315.
22. WASSEEM, R., MAZEN, E., SALIBA, R.W. *Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension*. *American Journal of the Medical Sciences*, 2006, vol. 332, no 3, p. 140-141.
23. Дедов, И., Мельниченко, Г. 2006. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ*. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра.

MANAGEMENTUL HIPERPARATIROIDIEI PRIMARE

Zinaida Alexa¹, Condru Valentina², Loghin Alexeev¹, Dumitru Harea¹

1 - USMF "Nicolae Testemițanu" Catedra Endocrinologie

2 - USMF "Nicolae Testemițanu" Disciplina Medicina Internă, rezident

Abstract

Hiperparatiroidia este cauza cea mai frecventă a hipercalcemiei. Odată cu implimentarea dozării de calciu în investigațiile de rutină, în țările dezvoltate, s-a schimbat profilul HPTP de la formele simptomatice, care decurg cu semnele hipercalcemiei – nefrolitiază, manifestări osoase și simptome neuromusculare, spre formele subclinice sau asimptomatice. Am descris 9 cazuri de HPTP, care au fost internate în secția Endocrinologie în perioada anilor 2006-2014. În 18-20% s-a determinat evoluția asimptomatică a bolii, în restul cazurilor a fost cu afectarea mai multor organe, în special a osului cu prezența formațiunilor osteochistice. Luând în considerație diagnosticarea tardivă, este rezonabilă dozarea Calciului seric la pacienții cu urolitiază, tulburări digestive recidivante și mai ales cind tulburările menționate apar în perioada menopauzei, pentru diagnosticarea precoce a HPTP.

Cuvinte cheie: hiperparatiroidie primară, hipercalcemie