

# HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ DIN AFECȚIUNILE TIROIDIENE

## *Pulmonary hypertension in thyroid disorders*

Asist. Univ. Drd. Dr. Delia Panduru, Asist. Univ. Dr. Radu Lala, Prof. Dr. Maria Pușchiță  
Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad

### REZUMAT

Datele existente în literatura de specialitate internațională au relevat o prevalență semnificativ crescută a afecțiunilor tiroidiene, în principal a celor autoimune, la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) și, invers, o prevalență crescută a HAP la pacienții cu hipertiroidie sau tiroidită autoimună Hashimoto cu eutiroidie. Studiile efectuate până în prezent nu au identificat mecanismul patogenetic al apariției HAP la pacienții cu afecțiuni tiroidiene.

Normalizarea promptă a HAP apărută în contextul hipertiroidismului, după tratamentul adecvat al hipertiroidismului și obținerea eutiroidiei, a fost dovedită după multe studii clinice.

Există date limitate în literatura de specialitate despre evaluarea comparativă a eficacității diferitelor metode terapeutice ale hipertiroidiei (tratamentul cu anti-tiroidiene de sinteză, tratamentul chirurgical și tratamentul cu iod radioactiv) în reducerea presiunii pulmonare.

**Cuvinte cheie:** hipertensiune arterială pulmonară, hipertiroidism, tiroidită autoimună

### ABSTRACT

The existent data in the international speciality literature revealed a significantly high prevalence of thyroid disorders, mainly of those autoimmune, in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), and, conversely, an high prevalence of PAH in patients with hyperthyroidism or Hashimoto autoimmune thyroiditis with euthyroidism. The studies carried out until the present did not identify the pathogenetic mechanism of the occurrence of PAH in patients with thyroid disorders.

The prompt normalization of PAH appeared in context of the hyperthyroidism, after adequate treatment of the hyperthyroidism and after obtaining euthyroidism, has been proven after many clinical trials.

There are limited data in the speciality literature about comparative assessment of the effectiveness of the different therapeutic methods of hyperthyroidism (the treatment with antithyroid drugs, surgical treatment and radioactive iodine treatment) in reduction of pulmonary pressure.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, hyperthyroidism, autoimmune thyroiditis

### INTRODUCERE

Hipertensiunea pulmonară reprezintă o stare hemodinamică caracterizată printr-o presiune arterială pulmonară medie  $\geq 25$  mmHg în repaus (8). Termenul de hipertensiune arterială pulmonară descrie un subgrup care se definește hemodinamic printr-o presiune arterială pulmonară medie (PAPm)  $\geq 25$  mmHg în repaus sau  $> 30$  mmHg la efort, cu o presiune capilară pulmonară blocată  $\leq 15$  mmHg și rezistența vasculară pulmonară  $> 3$  mmHg/l/min (unități Wood) (11).

Hipertensiunea pulmonară a prezentat de-a lungul timpului mai multe clasificări, care au fost elab-

orate în cadrul celor cinci simpozioane mondiale despre hipertensiunea pulmonară, desfășurate în perioada 1973-2013. Clasificarea de la cel de-al 4-lea simpozion mondial din anul 2008 de la Dana Point California introduce pentru prima dată afecțiunile tiroidiene în categoria a 5-a, care cuprinde hipertensiunea pulmonară cu mecanism multifactorial neclar. Primele 4 categorii au fost definite după cum urmează: hipertensiunea arterială pulmonară, hipertensiunea pulmonară datorată afecțiunilor inimii stângi, hipertensiunea pulmonară din afecțiunile pulmonare și/sau hipoxie, hipertensiunea pulmonară din tromboembolismul cronic (8,11).

Autor de corespondență:  
Asist. Univ. Drd. Dr. Delia Panduru  
E-mail: deliapanduru@yahoo.com

Există câteva studii pe plan internațional care descriu prevalența afecțiunilor tiroidiene la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) și, invers, prevalența HAP la pacienții cu afecțiuni tiroidiene, în principal hipertiroidie (1-7).

### **PREVALENȚA AFECȚIUNILOR TIROIDIENE LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ**

Autorii unui studiu prospectiv observațional au evidențiat o prevalență crescută a afecțiunilor tiroidiene autoimune (tiroidita Hashimoto și boala Graves-Basedow) la pacienții cu HAP și au sugerat o relație patogenetică autoimună între aceste două condiții. Unii pacienți cu HAP erau cunoscuți anterior studiului cu afecțiune tiroidiană autoimună. Alți pacienți cu HAP au fost nou diagnosticați cu afecțiuni autoimune tiroidiene, iar la jumătate dintre aceștia s-au semnalat rezultate anormale ale testelor funcției tiroidiene, necesitând inițierea tratamentului farmacologic. Aceste date pledează pentru o evaluare sistematică a afecțiunilor tiroidiene la toți pacienții cu HAP, incluzând evaluarea atât a parametrilor serologici (AC anti-TPO și AC anti-Tg), cât și a celor biochimici (TSH și FT4) (1).

Un studiu recent a detectat hipotiroidism subclinic la pacienți cu HAP idiopatică. Cercetătorii au constatat o corelație semnificativă între nivelul TSH și dimensiunea enddiastolică a ventriculului drept. Hipotiroidismul subclinic se poate asocia cu o mărime crescută a ventriculului drept și cu o capacitate funcțională limitată (2).

### **PREVALENȚA HIPERTENSIUNII ARTERIALE PULMONARE (HAP) LA PACIENȚII CU AFECȚIUNI TIROIDIENE**

În ceea ce privește prevalența și incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hipertiroidie, nu există date clare în literatură. Anumite studii au indicat o prevalență semnificativă a hipertensiunii pulmonare la pacienții cu hipertiroidism (3,4,7).

Hipertensiune pulmonară ușoară/moderată s-a remarcat la pacienți cu hipertiroidism cauzat de boală Graves-Basedow sau gușă nodulară hipertiroidizată. Pacienții cu hipertensiune pulmonară au fost divizați în 2 subgrupe în funcție de modalitatea de tratament a hipertiroidismului: a) pacienți tratați cu methimazol și b) subiecți tratați prin tiroidectomie parțială. S-a constatat că pacienții tratați cu methimazol au prezentat o scădere mai rapidă a PAPS după 15 zile de tratament, comparativ cu

pacienții operați. S-a demonstrat astfel că methimazolul are un efect vasodilatator direct asupra sistemului vascular pulmonar. Acest fenomen este datorat eficacității methimazolului de a inhiba N-nitro-L-arginina-metil-ester (L-NAME), determinând o creștere a producției de oxid nitric (3).

Tratamentul hipertiroidiei are un rol important în normalizarea presiunii arteriale pulmonare medii (3,7). Există opțiuni diferite pentru tratamentul tireotoxicozei: tratamentul chirurgical, tratamentul medical și tratamentul cu iod radioactiv. Există date limitate în literatura de specialitate în ceea ce privește compararea eficacității acestor metode terapeutice în reducerea presiunii pulmonare.

O prevalență crescută semnificativ a HAP a fost relevată la pacienți cu hipertiroidism cauzat de boala Graves-Basedow. Autorii studiului au constatat că la aproape toți pacienții presiunea arterială pulmonară crescută s-a normalizat cu tratamentul definitiv al bolii Graves-Basedow (3).

O prevalență crescută a HAP a fost evidențiată la pacienți cu boală Graves-Basedow. Rezistența vasculară pulmonară (RVP), debitul cardiac și AC antireceptor pentru TSH (TRAb) (autoanticorpi stimulatori, specifici bolii Graves-Basedow, care, prin legarea de receptorii pentru TSH de pe suprafața tireocitului, determină o producție excesivă de hormoni tiroidieni) au fost corelate semnificativ cu presiunea arterială pulmonară sistolică (PAPS), acești 3 parametri având valori semnificativ mai mari la pacienții cu hipertensiune pulmonară, comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat HAP (10). Analiza multivariată demonstrează că TRAb este un factor important asociat cu presiunea arterială pulmonară sistolică crescută și această constatare susține ipoteza că autoanticorpii patogenetici îndreptați contra celulelor endoteliale pot cauza o deteriorare sau disfuncție endotelială și, astfel, să joace un rol în creșterea presiunii arteriale pulmonare sistolice din boala Graves-Basedow (4).

În literatura de specialitate, a fost descrisă asocierea între hipertiroidism și hipertensiunea pulmonară, dar mecanismul patogenetic al dezvoltării HAP nu a fost clar identificat (9). Debitul cardiac crescut și/sau o rezistență vasculară pulmonară crescută sunt 2 factori fiziopatologici majori care determină creșterea PAPS. Factorii corelați cu debitul cardiac crescut la pacienții cu hipertiroidie sunt:

1) creșterea frecvenței cardiace și a contractilității miocardului din cauza efectelor hipertiroidismului asupra sistemului nervos simpatic

2) scăderea rezistenței vasculare sistemice din cauza producției excesive de oxid nitric

3) creșterea volumului sangvin circulant, ca urmare a creșterii reabsorbției tubulare de sodiu (4).

În contrast cu efectul hormonilor tiroidieni de scădere a rezistenței vasculare sistemice, s-a sugerat că rezistența vasculară pulmonară nu este scăzută în hipertiroidism. Hormonii tiroidieni pot afecta vasculatura pulmonară prin efectul lor asupra sistemului nervos simpatic, prin intensificarea sensibilității la catecolamine, scăderea tonusului colinergic, prin creșterea metabolismului substanțelor vasodilatatoare pulmonare intrinseci și scăderea metabolismului vasoconstrictoarelor, care, împreună, vor determina o creștere a rezistenței vasculare pulmonare. Mai mult, o creștere a debitului cardiac poate cauza o injurie endotelială, care poate duce la o creștere a RVP (4).

Presiunea arterială pulmonară sistolică a fost determinată prin ecocardiografie transtoracică la pacienții cu tiroidită cronică autoimună Hashimoto cu eutiroidie. PAPS medie a fost semnificativ mai mare la pacienții cu tiroidită autoimună Hashimoto cu eutiroidie, comparativ cu lotul martor de indivizi sănătoși. În concluzie, există o corelație între presiunea arterială pulmonară crescută și afecțiunile tiroidiene autoimune, independent de statusul funcției tiroidiene (5).

În contrast, un studiu publicat în anul 2015 a concluzionat că pacienții cu tiroidită Hashimoto nu au prezentat hipertensiune pulmonară relevantă comparativ cu subiecții sănătoși (6).

În literatura de specialitate internațională, au fost raportate câteva cazuri de hipertensiune pulmonară asociată cu boala Graves-Basedow, manifestate clinic cu dispnee de efort sau insuficiență cardiacă dreaptă rapid progresivă. La acești pacienți, s-a constatat normalizarea promptă a manifestărilor cardiovasculare după tratamentul adecvat al hipertiroidismului și obținerea eutiroidiei (12).

Hipertiroidismul ar trebui inclus în diagnosticul diferențial al hipertensiunii pulmonare secundare și

al insuficienței cardiace drepte neexplicate. Aceasta are o importanță deosebită pentru că hipertiroidismul este o entitate tratabilă și manifestările sale cardiace pot fi complet reversibile.

Recent, a fost evaluat efectul hipertiroidismului asupra miocardului și reversibilitatea sa după tiroidectomie totală (7). La momentul diagnosticării hipertiroidiei (boală Graves-Basedow și gușă multinodulară toxică), un procent semnificativ de pacienți au prezentat hipertensiune pulmonară și mulți pacienți au prezentat valori crescute ale NT-proBNP. După obținerea eutiroidiei cu antitiroidene de sinteză, hipertensiunea pulmonară s-a normalizat la cei mai mulți dintre pacienți, iar NT-proBNP a scăzut la un procent mai mic dintre pacienți. Hipertensiunea pulmonară a fost complet reversibilă la 3 luni după tiroidectomie totală. Nivelurile de NT-proBNP se corelează bine cu severitatea și durata disfuncției cardiovasculare și, prin urmare, acesta poate fi un instrument obiectiv în monitorizarea disfuncției cardiace în hipertiroidism (7).

În ceea ce privește prevalența HAP la pacienții cu hipotiroidism, această asociere a fost descrisă numai în cazuri raportate.

## CONCLUZII

Având în vedere că datele existente în literatura de specialitate internațională și națională sunt limitate în privința asocierii hipotiroidismului/hipertiroidismului cu HAP, precum și faptul că mecanismul de instalare a HAP nu este cunoscut, ne propunem să aducem date clinice și paraclinice privind rolul hipotiroidismului/hipertiroidismului în apariția HAP și evoluția acesteia sub tratamentul hipotiroidismului cu hormoni tiroidieni și al hipertiroidismului cu antitiroidene de sinteză, tiroidectomie parțială/cvasitotală sau iod radioactiv, prin cercetări ulterioare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest Journal*, 2002; 1668-1672.
2. Vakilian F, Attaran D, Shegofta M et al. Assessment of Thyroid Function in Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Res Cardiovasc Med*, 2016, 5(2): e29361.
3. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med.*, 2006, 17, 267-271.
4. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves disease. *Heart Vessels*, 2015; 30: 642-646.
5. Sahin M, Sade LE, Tutuncu NB et al. Systolic pulmonary artery pressure and echocardiographic measurements in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol. Invest*, 2009; 32 (6), 530-2.
6. Ciccone MM, Zito A, Ciampolillo A et al. Pulmonary hypertension and Hashimoto's thyroiditis: Does a relationship exist?. *Springer Link*, 2015, 48(2):621-8.
7. Muthukumar S, Sadacharan D, Ravikumar K et al. A Prospective Study on Cardiovascular Dysfunction in Patients with Hyperthyroidism and Its Reversal After Surgical Cure. *World J Surg.*, 2016, 622-8.
8. Ghidurile ESC și ERS – Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare, 2015.

9. Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F et al. Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Springer Link*, 2016, vol 54, 578-587.
10. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017: 362-405.
11. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grunig E et al. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114: 73-84.
12. Rashidi F, Sate H, Faraji E, Tekantapeh ST. Thyrotoxicosis presenting as exertional dyspnea and pulmonary hypertension: Case report and review of literature. *SAGE Open Med Case Rep*, 2017; 5: 2050313X17715584.