

Distiroidismi e scompenso cardiaco: dal caso clinico alla fisiopatologia

Caso clinico

Stefano Giordanetti¹

Abstract

Dysthyroidism affects cardiovascular function in many ways and can cause heart failure. The physiopathological mechanisms underlying the development of heart failure involve both direct intranuclear transcriptional effects of thyroid hormones and specific haemodynamic consequences of vascular modifications induced by dysthyroidism. Phospholamban regulatory action on diastolic ventricular function appears to play a pivotal role in mediating both direct T3 action and adrenal effects on myocardial contractility, possibly explaining the way dysthyroidism mimics sympathoadrenergic alterations on cardiovascular function. Therapeutical approach to cardiovascular disorders in dysthyroidism should focus on both thyroid hormones dysregulation and sympathoadrenergic activity, to attempt a reversal of the associated derangements.

Keywords: dysthyroidism, heart failure, phospholamban, lusitropism, diastolic dysfunction
Dysthyroidism and heart failure: from clinical case to pathophysiology
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 37-42

¹ SOC Medicina Interna, Ospedale degli Infermi, Biella

INTRODUZIONE

Gli ormoni tiroidei esplicano effetti su numerosi sistemi e apparati dell'organismo; conseguentemente le disfunzioni tiroidee si ripercuotono su molteplici apparati.

Un caso clinico solo apparentemente banale offre spunto a considerazioni fisiopatologiche e alla revisione della letteratura sul rapporto tra distiroidismi (iper e ipotiroidismo) e cardiopatie (in particolare scompenso cardiaco).

CASO CLINICO

Una donna di 66 anni viene ricoverata per scompenso cardiaco congestizio (con versamento pleurico e pericardico) in fibrillazione atriale (FA) a elevata penetranza ventricolare di nuova diagnosi. Vi è familiarità positiva per tireopatia imprecisata e riscontro di ipertiroidismo in Morbo di Basedow. Viene dimessa in trattamento con tireostatici e te-

rapia farmacologica per lo scompenso cardiaco, tra cui beta-bloccante beta₁-selettivo. Nel corso del follow-up di nove mesi con controlli trimestrali sono riscontrati profilo ormonale costantemente eutiroideo e buon compenso emodinamico; all'ultimo controllo, riscontro di cardioversione spontanea e, all'esame ecocardiografico, miglioramento della frazione di eiezione (FE) da 60% a 65% con risoluzione dei versamenti.

DISCUSSIONE

Fisiopatologia

L'ipertiroidismo può comportare differenti manifestazioni patologiche cardiovascolari, tra cui ischemia miocardica (a coronarie indenni oppure da slatentizzazione di coronaropatia preesistente), tachiaritmie (segnatamente FA), scompenso cardiaco "ad alta portata" con possibile evoluzione in scompenso a bassa portata [1].

Corresponding author
Dott. Stefano Giordanetti
Specialista in Medicina Interna
Dirigente Medico SOC
Medicina Interna
Ospedale degli Infermi,
Biella
stefano.giordanetti@tele2.it

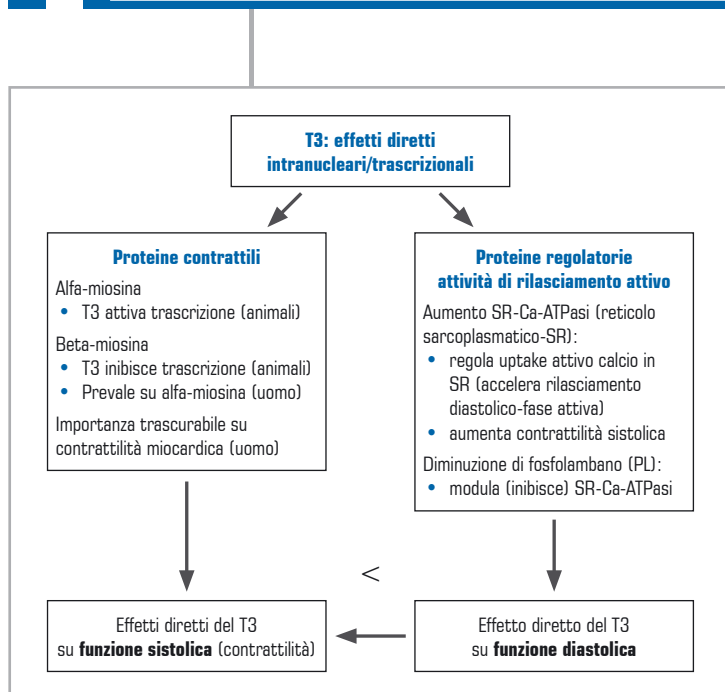


Figura 1
Effetti diretti della triiodotironina (T3) sul miocardio

Gli effetti del T3 (triiodotironina) sulla funzionalità cardiaca comprendono: cronotropismo, inotropismo, dromotropismo, batmotropismo positivi, nonché un effetto lusitropo positivo, ossia ottimizzazione della funzione diastolica da accelerato rilascio attivo del miocardio [2-4].

Gli effetti del T3 derivano dal concorso di azioni dirette sul cuore, trascrizionali e post-trascrizionali e di effetti mediati dalle alterazioni emodinamiche conseguenti all'azione periferica sul sistema vascolare.

La triiodotironina diminuisce le resistenze vascolari sistemiche tramite la vasodilatazione delle arteriole della circolazione periferica [1]. Questo comporta una diminuzione del volume circolante efficace (VEC), stimolando il riassorbimento renale di sodio per effetto dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). Ciò determina un aumento della volemia e quindi del pre-carico, cui concorre anche l'espansione del volume globulare circolante per effetto della stimolazione della secrezione di eritropoietina da parte del T3 [1].

L'incremento del pre-carico contribuisce (per la relazione pressione/volume del ventricolo sinistro) all'inotropismo positivo con effetto più rilevante di quello dovuto all'azione diretta del T3 a livello trascrizionale su proteine contrattili e regolatorie e a livello di modulazione post-trascrizionale su canali ionici di membrana. Pertanto l'ipertrofia ventricolare sinistra, riscontrata nell'ipertiroidismo, è principalmente conseguente agli effetti funzionali e qualitativi (modificazioni emodinamiche) degli ormoni tiroidei, men-

tre i loro effetti quantitativi (sintesi proteica) hanno un impatto minore sulla massa ventricolare [5].

Il cronotropismo positivo comporta conseguenze sul pre-carico e post-carico e quindi sulla dinamica pressione/volume del ventricolo sinistro opposte a quelle sopra descritte e in parte compensatorie.

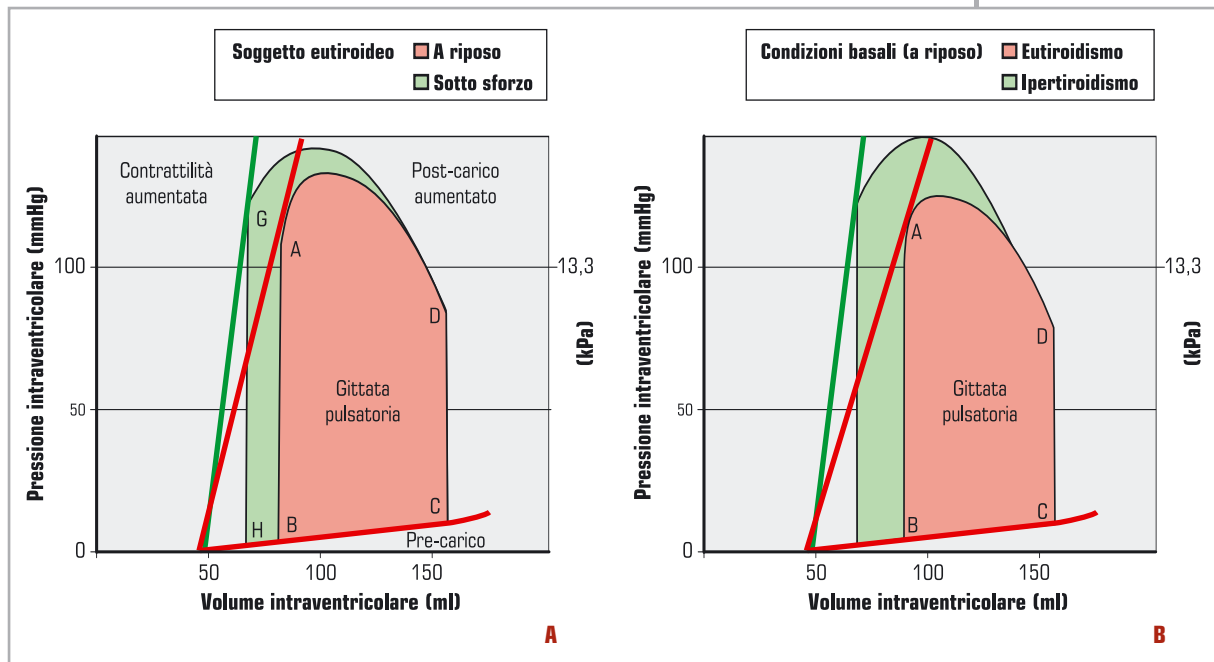
In condizioni fisiologiche il fosfolambano (PL), esercitando un'azione inibente sulla calcio ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SR-Ca-ATPasi) [6], coinvolta nel modulare il rilascio di calcio nel reticolo sarcoplasmatico, fa lavorare il cuore in una situazione basale di repressione funzionale; lo stimolo beta-adrenergico, in risposta ad aumentate richieste funzionali, inibisce l'azione del PL mediante fosforilazione. Il T3 inibisce a livello trascrizionale la sintesi di PL, compromettendone l'azione inibente sull'attività di rilascio attivo del miocardio, che viene pertanto a trovarsi in una situazione di "derepressione funzionale" già in condizioni basali.

L'effetto lusitropo positivo per l'azione trascrizionale sulle proteine regolatorie del sistema fosfolambano/calcio ATP-asi del reticolo sarcoplasmatico (PL/SR-Ca-ATPasi) [6] risulta emodinamicamente preminente rispetto al contributo diretto all'inotropismo positivo dovuto agli effetti trascrizionali del T3 sulle proteine contrattili (Figura 1) [1,2].

Il cuore ipertiroidico, privo della modulazione inibitoria del fosfolambano [6], presenta pertanto, in condizioni basali (a riposo), uno stato funzionale iperdinamico interpretabile come compensatorio delle aumentate richieste metaboliche, che appare sovrapponibile a quello di un cuore eutiroidico sotto sforzo (Figura 2) [2].

L'incremento della performance cardiaca da modificazioni emodinamiche periferiche è energeticamente più efficiente rispetto a un incremento diretto della contrattilità cardiaca; tuttavia lo stato funzionale iperdinamico del cuore ipertiroidico comporta una condizione di ridotta riserva funzionale, configurando, nel lungo termine, un quadro di "scompenso cardiaco ad alta portata".

Tale condizione può evolvere in una forma a bassa portata per effetto della durata e dell'entità dell'ipertiroidismo e per il concorso di tachiaritmie (FA), soprattutto in presenza di un substrato di cardiopatia, preesistente o intercorrente, a sua volta facilitante l'insorgere dell'aritmia.



Lo stato iperdinamico si fonda sull'ottimizzazione della funzione diastolica, che prevale sulla funzione sistolica nel determinare l'efficienza emodinamica: col perdurare dell'ipertiroidismo cresce di importanza il contributo della sistole atriale (con sviluppo di ipertrofia atriale sinistra) e si aggravano le conseguenze emodinamiche della sua compromissione in caso di FA [7].

Alla patogenesi della cardiopatia nell'ipertiroidismo concorrono due quadri fisiopatologici: la cardiomiopatia tireotossica propriamente detta e la tachicardiomiopatia [8].

La tachicardiomiopatia è una forma di "miocardio stordito/ibernato" virtualmente associata a qualsiasi forma di tachiaritmia sopraventricolare cronica, più frequentemente FA, reversibile alcune settimane dopo adeguato controllo della frequenza cardiaca (FC) o cardioversione.

La miocardiopatia tireotossica è una rara forma di cardiomiopatia dilatativa potenzialmente reversibile (da porsi in diagnosi differenziale con altre forme dilatative), ascrivibile agli effetti diretti del T3 sul miocardocita: a livello trascrizionale (su geni specifici e non) e a livello modulatore post-trascrizionale.

La reversibilità delle alterazioni "strutturali", dopo controllo della FC o dopo cardioversione, richiede tempi più lunghi rispetto alle alterazioni "funzionali", secondarie ai soli fattori emodinamici.

Nell'ipotiroidismo, le manifestazioni patologiche cardiovascolari più comuni comprendono: aumentato rischio di cardiopatia aterosclerotica, ascrivibile alle modificazioni proaterogene dell'assetto lipidico; scompenso cardiaco; versamento pericardico.

Figura 2

Confronto tra lo stato funzionale cardiaco a riposo e sotto sforzo in eutiroidismo e in ipertiroidismo
 A. Curva pressione/volume del ventricolo sinistro in soggetto eutiroideo a riposo e sotto sforzo
 B. Curva pressione/volume del ventricolo sinistro in condizioni basali (a riposo): soggetto eutiroideo e ipertiroideo

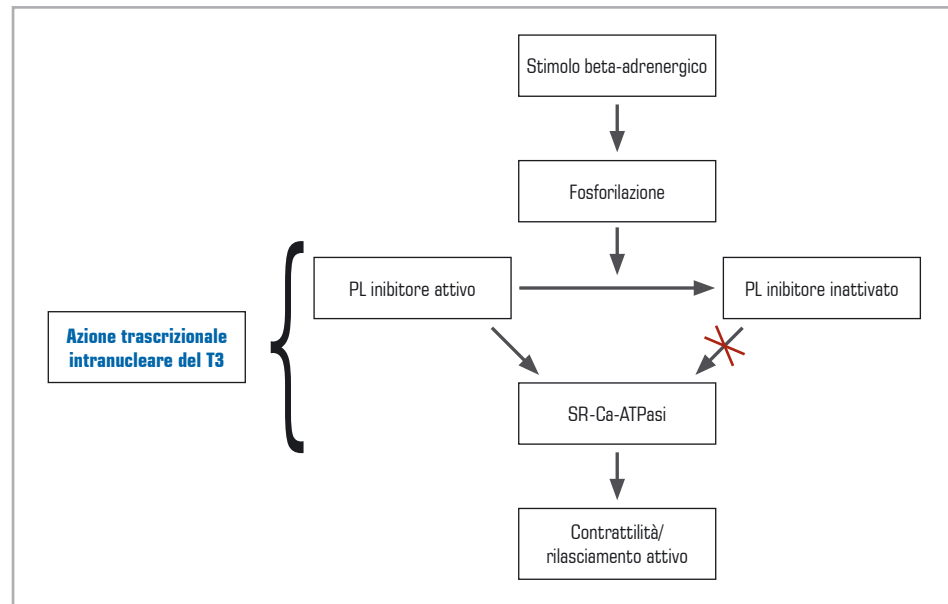
	Stato iperadrenergico*	Iper-tiroidismo
Frequenza cardiaca	Aumentata	Aumentata
Gittata cardiaca	Aumentata	Aumentata
Pressione differenziale	Variabile	Incrementata
Metabolismo basale	Aumentato	Notevolmente aumentato
Resistenze vascolari sistemiche	Variabili	Diminuite
Contrattilità cardiaca	Aumentata	Aumentata
Performance muscolare scheletrica	Diminuita	Diminuita
Turnover del calcio	Diminuito	Diminuito
Labilità emotiva	Presente	Presente
Retrazione palpebrale	Presente	Presente

Tabella 1

Confronto di segni e sintomi dell'eccessiva stimolazione adrenergica e dell'ipertiroidismo. Modificata da [4]

* Come riportato in pazienti con feocromocitoma e durante terapia con agonisti beta-adrenergici

Figura 3
 Ipertiroidismo e ipertono adrenergico: l'ipotesi "overlap".
 Via effettrice comune rappresentata dal sistema fosfolambano (PL)/SR-Ca-ATPasi



Le basi fisiopatologiche e le alterazioni emodinamiche che sottendono all'inotropismo, cronotropismo, lusitropismo negativi nell'ipotiroidismo sono speculari a quelle dell'ipertiroidismo.

Lo scompenso cardiaco consegue a ridotta efficienza diastolica e sistolica del cuore sinistro.

Lo stato funzionale iperdinamico del cuore ipertiroidico esprime un quadro di iperattività simpato-adrenergica (Tabella I), speculare a quanto accade nel cuore ipotiroideo. Le evidenze attuali tuttavia mostrano livelli di catecolamine normali o persino ridotti nell'ipertiroidismo e aumentati nell'ipotiroidismo. L'emivita delle catecolamine sembra invariata in entrambe le condizioni. L'alterazione della sensibilità periferica alle catecolamine (numero di recettori e sensibilità recettoriale/post-recettoriale) rimane controversa, come pure la possibilità di un'azione distinta e sinergica degli ormoni tiroidei e delle catecolamine [4].

Limitatamente all'ipertiroidismo è stata formulata un'ipotesi *overlap*, basata su due presupposti: azione agonista di ciascuna classe di ormoni sui recettori dell'altra classe, pur con differente affinità, sulla base di analogie strutturali tra gli ormoni delle due classi; condivisione di vie effettrici post-recettoriali comuni a T3 e catecolamine. L'una o l'altra classe prevarrebbero a seconda dell'organo/sistema effettore e del parametro funzionale considerato. A livello miocardico, la via effettrice comune sarebbe rappresentata dal sistema PL/SR-Ca-ATPasi. Su questo convergerebbero l'azione trascrizionale

intranucleare del T3 e l'azione modulante post-trascrizionale mediante fosforilazione del fosfolambano da parte dello stimolo beta-adrenergico (Figura 3).

Clinica dello scompenso cardiaco nell'ipertiroidismo

Lo scompenso cardiaco nell'ipertiroidico rappresenta il 3% dei ricoveri per scompenso; prevale nel sesso femminile; si presenta più spesso come scompenso acuto di cuore sinistro, con classe NYHA (*New York Heart Association*) all'esordio meno grave rispetto agli eutiroidici, funzione sistolica generalmente conservata all'esordio, con possibile evoluzione in forma dilatativa. Il 70% dei pazienti presenta una cardiopatia preesistente, "slatentizzata" dall'ipertiroidismo: nel 45% dei casi si tratta di cardiopatia ipertensiva, scompensabile da sovraccarico di volume, aumentata frequenza cardiaca o FA.

Terapia

Lo scompenso cardiaco nell'ipertiroidismo è parzialmente refrattario alla terapia convenzionale, se non si provvede al trattamento dell'ipertiroidismo stesso.

La terapia delle manifestazioni cardiovascolari dell'ipertiroidismo deve mirare ai due sistemi coinvolti nelle alterazioni fisiopatologiche: sistema ormonale tiroideo e sistema nervoso autonomo [1].

In merito al ripristino dell'eutiroidismo le evidenze depongono per la reversibilità delle alterazioni emodinamiche, dello scompenso cardiaco e della cardiomiopatia (nelle com-

ponenti funzionale e, con tempi più lunghi, anche strutturale).

La terapia beta-bloccante è da avviare in attesa del ripristino dell'eutiroidismo; contrasta gli effetti tissutali dell'ipertono adrenergico, con benefici anche sui sintomi non cardiocircolatori.

Non vi sono prove a favore dei beta-bloccanti non selettivi rispetto ai cardioselettivi, da privilegiare in caso di patologie coesistenti che controindichino i non selettivi [5].

I beta-bloccanti trovano indicazione nella cardiopatia tireotossica anche in fase di scompenso, poiché migliorano l'emodinamica e la funzione diastolica, in particolare in presenza di tachiaritmie sopraventricolari o FA, purché in assenza di cardiopatia intrinseca controindicante. In presenza di instabilità o compromissione emodinamica, va attuata una prudente *up-titration*, partendo da un dosaggio minimo e può essere necessario il monitoraggio, anche invasivo, dei parametri vitali [4,9].

Nello scompenso cardiaco in presenza di ipotiroidismo si riscontra reversibilità delle alterazioni emodinamiche con il ripristino dell'eutiroidismo mediante terapia sostitutiva ormonale; quest'ultima, specie nei pazienti anziani, va iniziata a dosaggio basso, da incrementare con cautela, per il rischio di slatentizzare una ridotta riserva coronarica (preesistente o conseguente al prolungato ipotiroidismo) con il ripristino delle richieste metaboliche periferiche.

Fibrillazione atriale

Complicanza frequente dell'ipertiroidismo, correlata a durata e gravità dello stesso; comporta un'importante e grave compromissione dell'equilibrio emodinamico. Il rischio cardioembolico è identico alla FA da qualsiasi causa e analoghe sono le indicazioni alla profilassi delle complicanze cardioemboliche. Per il controllo della funzione cardiaca sono privilegiati i beta-bloccanti; deve essere istituita da subito terapia tireosoppressiva. La cardioversione avviene spontaneamente nel 60% dei casi entro 10 settimane, al più entro 4 mesi, con frequenza decrescente con l'età del paziente e la durata della FA. Pertanto, quando necessaria e se non urgente, la cardioversione terapeutica andrebbe considerata dopo circa 5 mesi di terapia tireosoppressiva.

Distiroidismi subclinici

Dal punto di vista fisiopatologico emodinamico si configura un *continuum* dall'ipo-

all'ipertiroidismo, passando per le forme subcliniche.

Mancano criteri diagnostici e *cut-off* standardizzati per i distiroidismi subclinici [10].

I dati su prevalenza, storia naturale, prognosi (morbilità e mortalità) cardiovascolare e globale restano controversi [11].

Le evidenze concordano sull'aumentato rischio di FA nell'ipertiroidismo subclinico, mentre resta controverso un aumento di morbilità e mortalità da incrementata aterogenesi nell'ipotiroidismo subclinico.

La *Consensus* statunitense del 2004 raccomanda lo screening solo in gruppi a rischio (gravidenza in atto o programmata, familiarità per tireopatia, presenza di segni o sintomi, gozzo, diabete mellito di tipo 1 o patologia autoimmune) e consiglia il trattamento per il solo ipotiroidismo subclinico, in casi selezionati (gravidenza, donne ultrasessantenni o ad alto rischio di disfunzione tiroidea) [12].

Distiroidismi secondari a cardiopatia

Tralasciando i distiroidismi secondari alla terapia con amiodarone, vi sono casi in cui le cardiopatie comportano alterazioni simulanti effetti o quadri ormonali di distiroidismo.

In presenza di scompenso cardiaco avanzato, analogamente a quanto osservato nell'ipertrofia miocardica o nel processo di senescenza, il miocardiocita mostra un'alterata espressione di proteine strutturali o regolatorie analoga a quella secondaria alla modulazione dei geni target del T3, pur in presenza di profilo ormonale eutiroidico. Ciò è ritenuto conseguente al riscontrato aumento dei recettori per gli ormoni tiroidei nei miocardiociti in presenza di ipertrofia fisiologica, configurandosi un quadro funzionale di "ipertiroidismo relativo" (aumentata responsività miocardiocitica al T3 circolante). Al contrario, nell'ipertrofia patologica, come pure nello scompenso cardiaco, si rileva diminuzione dell'espressione di recettori per gli ormoni tiroidei nei miocardiociti, configurandosi un "ipotiroidismo relativo", inquadrabile nel pattern di espressione proteica definita *fetal program* [13].

Nei quadri di grave cardiopatia acuta o cronica, analogamente a quanto si verifica in altre gravi condizioni patologiche non tiroidee (segnatamente in casistiche di Terapia Intensiva), si può verificare la *Non Thyroidal Illness Syndrome* (NTIS), che presenta la

seguinte alterazione del profilo ormonale tiroideo: TSH normale, T3 ridotto, reverse-T3 aumentato, T4 inizialmente normale e, in fase più avanzata, ridotto.

Controverse sono le interpretazioni e le indicazioni gestionali: secondo alcuni Autori tale quadro andrebbe ascritto a interferenze/artefatti di dosaggio ormonale legati al particolare contesto clinico, secondo altri rappresenterebbe un ipotiroidismo secondario prognosticamente controproducente e pertanto da trattare o, al contrario, un "ipo-

tiroidismo periferico" finalisticamente utile al risparmio di risorse energetiche.

Le prove disponibili sull'utilità del trattamento sono scarse e non conclusive, limitandosi a escluderne possibili effetti controproducenti [14].

DISCLOSURE

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Klein I, Ojmaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9
2. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Function: the Relative Importance of Heart rate, Loading Conditions, and Myocardial Contractility in the Regulation of Cardiac Performance in Human Hyperthyroidism. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 968-74
3. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 704-28
4. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642-6
5. Vinzio S, Brafan-Busch MS, Schlienger JL, Goichot B. Répercussions cardiaques des dysthyroïdies avérées. *La Presse Médicale* 2005; 34: 1153-60
6. Kiss E, Brittsan AG, Edes I, Grupp IL, Grupp G, Kranias EG. Thyroid Hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts. *Circ Res* 1998; 83: 608-13
7. Thomas MR, McGregor AM, Jewitt DE. Left ventricle filling abnormalities prior to and following treatment of thyrotoxicosis – is diastolic dysfunction implicated in thyrotoxic cardiomyopathy? *Eur Heart J* 1993; 14: 662-8
8. Vydrt T, Verhelst J, De Keulenaer G. Cardiomyopathy and thyrotoxicosis: tachycardiomyopathy or thyrotoxic cardiomyopathy? *Acta Cardiol* 2006; 61: 115-7
9. Glass AR. Use of beta-blockers in thyrotoxic patients with heart failure. *Am J Med* 1991; 90: 136-7
10. Vinzio S, Trinh A, Schlienger JL, Goichot B. Répercussions cardiaques des dysthyroïdies frustes. *La Presse Médicale* 2005; 34: 1161-4
11. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1152-9
12. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and Guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38
13. Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro RC, Eto Y, Aoyagi T, Baxter JD et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2001; 89: 591-8
14. De Groot LJ. The Non-Thyroidal Illness Syndrome. Chapter 5b. Disponibile su: <http://www.thyroidmanager.org/>