

DISFUNȚIILE TIROIDIENE LA PACIENȚII CU BOALĂ CEREBROVASCULARĂ ISCHEMICĂ

THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE

Dr. **Claudia Irimie**, prof.univ.dr.**Dan Minea**,
șef lucr. dr. **Mihai Vârciu**, as.univ.dr. **Marius Irimie**
Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov
Autor corespondent: Marius Irimie; marius_irimie2002@yahoo.com

Abstract:

Acute cerebral ischemia was described in different diseases of the thyroid gland, and not only as a result of thyrotoxic atrial fibrillation and cardioembolic stroke. In overt hyperthyroidism, cardioembolic stroke is certainly associated to thyrotoxic atrial fibrillation, and in subclinical hyperthyroidism with thyroid-stimulating hormone levels <0.1 mU/L, the incidence of atrial fibrillation appears to be higher. Although a hypercoagulability state in hyperthyroidism has been proved, there is insufficient evidence to prove that this state leads to an increased risk of cardiac emboli. The hypothesis that overt hyperthyroidism may cause acute cerebral venous thrombosis is unclear. There are evidences that overt hypothyroidism is associated with certain traditional atherosclerotic risk factors, especially hypertension, dyslipidemia, and hyperhomocysteinemia. For subclinical hypothyroidism, these associations are less certain. Hypothyroidism has been associated with signs of aortic or coronary atherosclerosis, but no large studies have ever investigated hypothyroidism as a possible risk factor for atherothrombotic stroke.

Key-words: cerebral ischemia, cardioembolic stroke, hyperthyroidism, hypothyroidism

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică caracterizată prin morbiditate și mortalitate foarte ridicate, consecințe sechelare handicapante, necesitând costuri exorbitante pentru sistemele de asigurări de sănătate.

Studiile prospective au arătat că această afecțiune crește an de an, atât ca incidență cât și ca prevalență, apreciindu-se de experții Organizației Mondiale a Sănătății, că accidentele vasculare cerebrale vor deveni până în anul 2030 principala cauză de mortalitate [16]. La nivel mondial, accidentul vascular cerebral ucide, anual, cinci milioane de vieți și provoacă dizabilități severe altor cinci milioane de oameni [16]. În SUA aproximativ 795.000 persoane suferă un AVC în fiecare an, iar în Europa incidența AVC variază de la o țară la alta fiind estimată între 100 și 200 cazuri noi la 100.000 de locuitori anual. S-au observat diferențe mari de incidență, prevalență și mortalitate între Europa de Est și cea de Vest. Acest fapt a fost atribuit diferențelor între factorii de risc rezultând în forme mai severe ale AVC în Europa de Est [3]. Date mai recente asupra

prevalenței AVC în România sunt raportate într-un studiu elaborat de un colectiv de autori din București (Cinteza M et al, 2007). Aceștia arată că prevalența AVC este de 0,1% pentru grupa de vârstă sub 40 ani, de 1,8% pentru grupa de vârstă 40-55 ani, de 4,3% pentru grupa de vârstă 55-70 ani și de 13,9% la vârsta peste 70 de ani [7].

Etiologia bolii cerebrovasculare ischemice este reprezentată de trei mari categorii: tromboza, embolia, deteriorarea critică a hemodinamicii cerebrale (infarct hemodinamic sau „de graniță”). Cele mai fervente cauze ale infarctului cerebral sunt aterotromboza (ateroscleroza cu trombembolism) și embolismul cardiogen. Fibrilația atrială nereumatică este cea mai frecventă cauză de embolism cerebral.

Factorii care cresc riscul unui AVC ischemic sunt multipli. Aceștia se împart în factori care pot fi modificați prin tratament și schimbarea modului de viață, și factori care nu pot fi modificați [1]. Factorii care pot fi modificați sunt reprezentați de: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia, fumatul, consumul excesiv de alcool, obezitatea, sedentarismul, fibrilația atrială, infarctul

miocardic acut, cardiomiopatiile, valvulopatiile cardiace, stările de hipercoagulabilitate sanguină, utilizarea anticoncepționalelor orale. Factorii care nu pot fi modificați sunt: vârsta, sexul, rasa, istoricul familial și antecedentele personale de evenimente cerebrovasculare.

Cauzele cele mai frecvente ale AVC ischemic la adulții tineri sunt reprezentate de către: cardioembolism, ateroscleroza prematură, disecția arterelor extracraniene, statusul pro-coagulant. Totuși unui procent semnificativ dintre acești pacienți, în ciuda investigațiilor laborioase, nu li se poate stabili o cauză a accidentului ischemic.

În această lucrare ne propunem să aducem în discuție relația dintre afecțiunile tiroidiene și AVC ischemic atât în contextul hipertiroidismului și hipotiroidismului frust, cât și în formele subclinice ale acestor afecțiuni.

AVC a fost descris în asociere cu diferite afecțiuni tiroidiene și nu numai ca o complicație a fibrilației atriale în cadrul tireotxicozei. Afecțiunile tiroidiene reprezintă afecțiuni medicale frecvent întâlnite astfel încât prevalența hipotiroidismului este de 1,4% la sexul feminin și de 0,1% la sexul masculin, iar prevalența hipertiroidismului fiind de 1,9% la sexul feminin și de doar 0,09% la sexul masculin. Pacienții cu hipertiroidism frust și stroke cardioembolic asociază fibrilația atrială tireotoxică remarcându-se o incidență crescută a fibrilației atriale chiar și la pacienții cu hipertiroidism subclinic cu TSH supresat sub 0.1 μ U/ml. Statusul de hipercoagulabilitate din cadrul hipertiroidismului reprezintă un factor de risc important în cadrul cardioembolismului [25]. Morbiditatea cardiovasculară crescută la pacienții hipotiroidieni a fost atribuită modificării profilului factorilor de risc tradiționali îndeosebi prin creșterea LDL colesterolului și a HTA diastolice.

Hipertiroidismul și boala cerebrovasculară ischemică

Boala cerebrovasculară ischemică a fost descrisă în diverse afecțiuni ale glandei tiroide. Hipertiroidismul manifest clinic sau subclinic se poate asocia cu:

- *Stroke ischemic cardioembolic (fibrilația atrială),*
- *Stroke ischemic non-cardioembolic (stare de hipercoagulabilitate),*

- *Tromboza venoasă cerebrală,*
- *Altele: vasculite (arterita cu celule gigante).*

Fibrilația atrială apare frecvent la pacienții cu hipertiroidism și poate fi chiar primul simptom. Studiile arată o prevalență a fibrilației atriale de aproximativ 10% până la 15% dintre pacienții cu hipertiroidism, prevalența acestuia crescând cu vârsta. Fibrilația atrială este mai frecvent întâlnită la sexul masculin cu toate că numărul bărbaților cu hipertiroidism este de circa cinci ori mai mic decât al femeilor [21].

Încă există controverse dacă fibrilația atrială din cadrul tireotxicozei se asociază cu o frecvență crescută pentru apariția AVC. La pacienții cu vârsta de peste 60 de ani având un TSH supresat (sub 0.1 μ U/ml) se asociază o triplare a riscului de fibrilație atrială în următorii 10 ani [23]. Un studiu efectuat pe 262 pacienți cu fibrilație atrială tireotoxică a evidențiat apariția a 26 episoade de accidente embolice atriale (10%) majoritatea cerebrale. Majoritatea accidentelor embolice au apărut la vârstnici, 12 dintre accidentele embolice au apărut în perioada de hipertiroidism, 11 au apărut după obținerea eutiroidismului și 3 au apărut la conversia cu ritmul sinusal [26]. Sunt studii care au raportat un risc mai mare pentru apariția fibrilației atriale la pacienții cu hipertiroidism subclinic. Totuși există controverse dacă tratamentul hipertiroidismului subclinic facilitează remisia spontană sau conversia fibrilației atriale la un ritm normal [1, 30].

Tratamentul anticoagulant în fibrilația atrială din hipertiroidism este o problemă controversată și tratamentul trebuie individualizat. Tratamentul anticoagulant se recomandă pacienților cu mai mult de un factor de risc, vârsta a treia, AVC în antecedente, diabet zaharat, dilatație a atriului stâng, decompensare cardiacă, valvulopatie. În comparație cu eutiroidienii, hipertiroidienii necesită o doză mai mică de anticoagulant oral, datorită creșterii clearance-ului factorilor de coagulare dependenți de vitamina K, ulterior fiind necesară creșterea dozei de anticoagulant oral după obținerea eutiroidismului [13, 33].

Statusul de hipercoagulabilitate și hipertiroidismul

Un alt factor de risc important al AVC ischemic îl reprezintă statusul de hipercoa-

gulabilitate la pacienții cu hipertiroidism. Mai mulți factori implicații în coagulare sunt afectați: creșterea plasmatică a factorului VIII (FVIII), factorului IX (FIX) și fibrinogenului cu scăderea activității fibrinolitice prin creșterea activității PAI-1.

Tromboza venoasă cerebrală

Tromboza venoasă cerebrală (TVC) este o afecțiune rară cu o incidență de 4/1.000.000 locuitori pe an cu o rată a mortalității cuprinsă între 5% și 30%. TVC a fost asociată cu o serie de factori de risc precum trombofilia dobândită, utilizarea contraceptivelor orale, sarcina [27]. Totuși 25% din cazurile de TVC rămân idiopatice.

O posibilă asociere între tireotoxicoză și TVC a fost descrisă încă din 1913 de Kaliebe [25]. Asocierea tireotoxicozei și TVC nu este întâmplătoare, efectul procoagulant al tireotoxicozei fiind necesar pentru apariția TVC dar sunt implicați și alți factori procoagulanți pentru apariția TVC (factori hemodinamici, deshidratare, staza venoasă) [4, 31].

Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic este singura trombofilie care asociază complicații trombotice arteriale, venoase și obstetricale, prin prezența anticorpilor anticardiolipinici și anticoagulantului lupic [24]. Stroke-ul ischemic și TVC sunt manifestări neurologice considerate criterii diagnostice clinice ale sindromului antifosfolipidic. Au fost raportate doar trei cazuri de asociere a sindromului antifosfolipidic cu boala Graves [17].

Vasculitele cerebrale

Arterita cu celule gigante este o vasculită cronică care se caracterizează prin afectarea arterelor medii sau mari, îndeosebi a arterei temporale. Vârsta pacienților afectați este de obicei de peste 50 ani. Complicația cea mai de temut este apariția ischemiei cerebrale care ar fi atribuită unei vasculopatii obstructive indusă prin proliferarea intimei în teritoriu carotidian și vertebro-bazilar [18].

Asocierea dintre arterita cu celule gigante și disfuncția tiroidiană este controversată, fiind remarcat totuși faptul că hipertiroidismul este întâlnit de 6 ori mai frecvent la pacienții cu arterită cu celule gigante decât la pacienții din lotul de control [29].

Hipotiroidismul și boala cerebrovasculară ischemică

Morbiditatea cardio-vasculară crescută la pacienții hipotiroidieni a fost atribuită prezenței factorilor de risc tradiționali precum creșterea LDL colesterolului și hipertensiunii arteriale diastolică. Asocieri importante au fost identificate și pentru alți factori de risc ai aterosclerozei (hiperhomocisteinemia și disfuncția endotelială) la pacienții cu hipotiroidism frust dar în unele cazuri și în hipotiroidismul subclinic [19]. Marele chirurg elvețian Kocher a observat că leziunile aterosclerotice apar mai frecvent după tiroidectomie (în absența unui tratament de substituție) emițând pentru prima dată în 1883 ipoteza unei legături cauzale între hipotiroidism și ateroscleroză [14].

Din punct de vedere al modificărilor aterosclerotice în hipotiroidismul subclinic datele sunt controversate, unele studii evidențiind o relație dintre cele două, pe când alte studii nu confirmă această legătură [2]. Studiul Rotterdam evidențiază faptul că femeile cu hipotiroidism subclinic au o frecvență semnificativ mai mare a leziunilor aterosclerotice aortice comparativ cu femeile eutiroidiene din lotul martor [12]. Ateroscleroza arterelor coronare apare de două ori mai frecventă la pacienții hipotiroidieni comparativ cu restul populației [20].

Profilul lipidic în hipotiroidism

Hipotiroidismul este în strânsă legătură cu bolile cardiovasculare și este deseori asociat cu anomalii semnificative în metabolismul lipoproteinelor, care includ creșterea semnificativă a nivelului seric al colesterolului total, a lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL), a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), apolipoproteinei B și trigliceridelor. Nivelul HDL-ului poate fi normal sau chiar crescut în hipotiroidismul frust datorită scăderii activității proteinei de transfer a esterilor de colesterol și a lipazei hepatice. Mai mult, hipotiroidismul induce și oxidarea colesterolului. Modificările lipoproteinelor sunt corelate cu modificările nivelului tiroxinei libere [10, 11].

Unele studii indică o asociere chiar și a hipotiroidismului subclinic cu creșterea nivelului colesterolului total, LDL colesterolului, apolipoproteinei B, pe când nivelul trigliceridelor, HDL colesterolului nu diferă față de populația

generală [11, 28]. Administrarea terapiei substitutive cu levothyroxinum pe o perioadă de aproximativ 4-6 săptămâni este suficientă pentru corectarea dislipidemieii din cadrul hipotiroidismului frust. După instituirea eutiroidismului se remarcă o scădere a nivelului seric de colesterol total și LDL colesterol. În urma terapiei substitutive se poate remarca și o scădere a nivelului de HDL colesterol și lipoproteinei (a). [8]

Disfuncția endotelială

Disfuncția endotelială apare precoce în cadrul procesului aterosclerotic. Această disfuncție o întâlnim și la pacienții cu hipotiroidism accentuând legătura dintre hipotiroidism și boala vasculară. Funcția endotelială se ameliorează după terapie substituție tiroidiană la pacienții cu hipotiroidism [19]. De asemenea la pacienții tireotoxici s-au remarcat creșteri ale unor molecule endoteliale solubile ca trombomodulina, endotelina și molecule de adeziune [5].

Proteina C reactivă

Răspunsul inflamator reprezintă un mecanism cheie în patogeneza bolii aterosclerotice. Proteina C reactivă (PCR) este un factor de risc independent pentru ateroscleroză, aterotromboză și evenimentele cardiovasculare. Valori crescute ale PCR au fost evidențiate atât în hipotiroidismul frust cât și în hipotiroidismul subclinic [6].

Hiperhomocisteinemia

Hiperhomocisteinemia este un factor de risc independent pentru ateroscleroză și pentru aterotromboză. Studii recente demonstrează rolul trombogen al homocisteinei prin stimularea activității factorul XII și factorului V [32]. O serie de studii indică o creștere a homocisteiniei în hipotiroidism și o ușoară scădere a acesteia în hipertiroidismul frust [9, 15]. Mecanismele care ar putea a fi implicate sunt modificarea clearance-ului renal al homocisteinei, implicarea hormonilor tiroidieni în metabolismul folatului [15, 22].

Concluzie

Chiar dacă nu există date concrete în privința relației dintre disfuncțiile tiroidiene și boala cerebrovasculară medicul trebuie să aibă

în vedere consecințele disfuncțiilor tiroidiene asupra riscului de accident cerebrovascular. Astfel este necesară instituirea unor măsuri de profilaxie primară și secundară a stroke-ului ischemic la pacienții cu disfuncție tiroidiană și factori de risc asociați, și includerea investigării funcției tiroidiene în screeningul pacienților cu factori de risc cardiovasculari tradiționali.

Referințe

- [1] Auer J, Scheiber P, Mische T, Langsteger, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001;142:838-842.
- [2] Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease. *Lancet.* 1971;1:203-204.
- [3] Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol.* 2000;7:5-10.
- [4] Bruijn SF, Stam J, Koopman MMW, Vandembroucke JP. Casecontrolstudy of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ.* 1998;316:589-592.
- [5] Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, Vischer UM, de Meyer PH, Pijl H, Cohen AF. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid.* 2001;11:153-601.
- [6] Christ-Crain M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebocontrolled trial. *Atherosclerosis* 2003;166:379-386.
- [7] Cintează M, Pană B, Cocohino E, et al. Prevalence and control of cardio-vascular risk factors in Romania – cardio-zone national study. *MEDICA - a Journal of Clinical Medicine* 2007;277-288.
- [8] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2993-3001.
- [9] Diekman MJM, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in

- hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2001;54:197–204.
- [10] Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12:287-293.
- [11] Elder J, McClelland A, O'Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem.* 1990;27:110-113
- [12] Hak AE, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270 –278.
- [13] Kellett HA, Sawers JSA, Boulton FE, Choleton S, Park BK, Toft AD. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Q J Med.* 1986;225:43-51.
- [14] Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klein Cir.* 1883;29:254-337.
- [15] Lien EA, Nedrebø BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1049 –1053.
- [16] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367:1747-1757.
- [17] Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Sorano GG, Mameli G, Salis G, Mathieu A, Martino E. Anticardiolipin antibodies in Graves' disease: relationship with thrombin activity in vivo. *Thromb Res.* 1991;64:745-749.
- [18] Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3522–3531.
- [19] Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism.* 2004 Mar;53(3):278-9.
- [20] Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol.* 1997;13:273–276.
- [21] Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke.* 1990;21:4-13.
- [22] Purice M, et al. The importance of total seric homocysteine assesment at patients with „induced” hypothyroidism. *Rev Romana Med Lab.* 2005;1(1):27-32
- [23] Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-1252.
- [24] Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:497-498.
- [25] Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke.* 2005 Oct;36(10):2302-10
- [26] Staffurth J.S., Gibert J.S., Tang F.S. Atrial embolism in tireotoxic with atrial fibrillation. *Br Med J* 1977;2:688-690.
- [27] Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv Neurol.* 2003; 92:225–232
- [28] Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med.* 1992;92:631– 642
- [29] Thomas RD, Croft DN. Thyrotoxicosis and giant cell arteritis. *BMJ.* 1974;2:408-409.
- [30] Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:512–516.
- [31] Verberne HJ, Fliers E, Prummel MF, Stam J, Brandjes DP, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *Thyroid.* 2000;10:607– 610.
- [32] Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1042-1050.
- [33] Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med.* 1992;327:94-98.