HAŠIMOTOV TIROIDITIS

I SEKUNDARNA HIPERTENZIJA

HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND SECONDARY HYPERTENSION

Jandrić - Kočić C Marijana

Dom zdravlja Krupa na Uni, Republika Srpska

APSTRAKT

UVOD: Hašimotov je hronični autoimuni zapaljenski proces štitne žlijezde koji se karakteriše stvaranjem autoantitijela, limfocitnom infiltracijom i destrukcijom tkiva žlijezde uz smanjenje njene funkcije. Predstavlja značajan i nerijetko neprepoznat uzrok sekundarne arterijske hipertenzije koja nastaje kao posljedica povećanja atrerijskog otpora, smanjenja kontraktilnosti srca, smanjenja brzine glomerularne filtracije, abnormalnog metabolizma natrijuma, aktivacije simpatičkog nervnog sistema i endotelne disfunkcije.

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentkinja rođena 1952. godine dolazi u ambulantu porodične medicine zbog 24-h ambulantnog monitoringa krvnog pritiska (eng. Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) indikovano od strane kardiologa u sklopu evaluacije pogoršanja predhodno stabilne hipertenzije. U redovnoj terapiji koristi: Enalapril 20 mg 1x1, Enalapril hidrohlorotiazid 10/ 25 mg 1x1, Indapamid 2.5 mg 1x1, Simvastatin 10 mg 1x1, Levotiroksin natrijum 50 mcg 1x1/2. ABPM verifikuje povišene prosječne vrijednosti dnevnog, noćnog i 24h – ambulantnog krvnog pritiska, signifikantan porast krvnog pritiska u jutarnjim časovima i tokom intenzivne fizičke aktivnosti. Ultrazvučnim pregledom se nalazi značajno povećanje dimenzija štitne žlijezde u odnosu na ranije nalaze, dok laboratorijska obrada detektuje hipotireozu. Pacijentkinja se upućuju u Zavod za nuklearnu medicinu gdje se indikuje totalna tiroidektomija. Mjesec dana nakon operacije pacijentkinja koristi Levotiroksin natrijum 100 mcg 1x1 tokom 6 dana i 1x3/4 sedmi dan, dok je inicijalna antihipertenzivna terapija ograničena na Enalapril 5 mg 1x1.

ZAKLJUČAK: Rana detekcija i adekvatna supstituciona terapija Hašimotovog tiroiditisa omogućava normalizaciju ili značajno smanjenje vrijednosti sekundarne hipertenzije, redukuje mogućnost nastanka ireverzibilnih promjena na krvnim sudovima i koegzistirajuće esencijalne hipertenzije.

KLJUČNE RIJEČI: Hašimotov tiroiditis, sekundarna hipertenzija.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hashimoto's is a chronic autoimmune inflammatory process of the thyroid gland that is characterized by autoantibody formation, lymphocytic infiltration and destruction of glandular tissue while reducing its function. It is a significant and often unrecognized cause of secondary arterial hypertension resulting from an increase in atrial resistance, a decrease in cardiac contractility, a decrease in glomerular filtration rate, abnormal sodium metabolism, activation of the sympathetic nervous system and endothelial dysfunction.

CASE REPORT: A patient born in 1952 arrives at a family medicine clinic because of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) indicated by a cardiologist as part of the evaluation of exacerbation of previously stable hypertension. In regular therapy, he uses: Enalapril 20 mg 1x1, Enalapril hydrochlorothiazide 10/25 mg 1x1, Indapamide 2.5 mg 1x1, Simvastatin 10 mg 1x1, Levothyroxine natrium 50 mcg 1x1 / 2. ABPM verifies elevated daily, night and 24h average outpatient blood pressure, a significant increase in blood pressure in the morning and during intense physical activity. The ultrasound examination shows a significant increase in the size of the thyroid gland compared to the earlier findings, while laboratory processing detects hypothyroidism. Patients are referred to the Department of Nuclear Medicine where total thyroidectomy is indicated. One month after surgery, the patient uses Levothyroxine natrium 100 mcg 1x1 for 6 days and 1x3 / 4 on the seventh day, while initial antihypertensive therapy is limited to Enalapril 5 mg 1x1.

CONCLUSION: Early detection and adequate substitution therapy for Hashimoto's thyroiditis allows for normalization or significant reduction in the value of secondary hypertension, reducing the possibility of irreversible changes in blood vessels and coexisting essential hypertension.

KEYWORDS: Hashimoto's thyroiditis, secondary hypertension.

Korespondent:

Jandrić-Kočić Marijana

Stevana Jakovljevića 23

78 000 Banjaluka

00387-51-926-694

marijanajandrickocic@gmail.com

UVOD

Arterijska hipertenzija predstavlja najčešću dijagnozu kod odraslih osoba u ambulantnoj porodične medicine. U 95% slučajeva nema poznatu etiologiju i označava se kao esencijalna, primarna ili idiopatska. Riječ je o multifaktorijskoj bolesti koja nastaje kao posljedica kombinovanog uticaja genetskih faktora i faktora okoline. [1]

Sekundarna arterijska hipertenzija ima osnovni uzrok koji je moguće identifikovati. Vaskularna ili parenhimski bubrežna bolest navode se kao najvažniji uzrok hipertenzije u odraslih. Endokrine bolesti povezane sa sekundarnom hipertenzijom su: primarni hiperaldosteronizam, bolesti štitne žlijezde, hiperkortizizam i feohromocitom. Povišen krvni pritisak može biti posljedica korištenja lijekova ili supstanci (oralni kontraceptivi, nazalni dekongestivi, antiangiogena terapija karcinoma, stimulativne droge, anabolički steroidi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, dijetetske tablete, itd.). Opstruktivna apnea u snu navodi se kao sve prisutniji etiološki faktor [1-4]

Rutinski skrining sekundarne hipertenzije nije indikovani imajući u vidu nisku prevalenciju bolesti, dugotrajnu i skupu dijagnostičku evaluaciju. Samim tim je značajno u inicijalnoj procjeni identifikovati stanja koja zahtijevaju skrining: rani početak hipertenzije (prije 30. godine) u pacijenata bez drugih faktora rizika (porodična anamneza, pretilost, itd.), arterijska hipertenzija u djece, rezistentna hipertenzija, naglo pogoršanje hipertenzije kod predhodno stabilnih pacijenata, teška hipertenzija (> 180/110 mm Hg) ili hipertenzivna kriza, odsustvo fiziološkog pada krvnog pritiska u toku noći, kliničke ili biohemijske karakteristike koje ukazuju na endokrini poremećaj ili hroničnu bubrežna bolest, kliničke karakteristike koje upućuju na opstruktivnu apneju u spavanju, simptomi koji ukazuju na feohromocitom ili porodična istorija pozitivna za feohromocitom, prisustvo hipertenzijom posredovanog uznapredovalog oštećenja ciljnih organa, signifikantni pad koncentracije kalija sa uvođenjem niske doze diuretika, prekomjerno smanjenje glomerularne filtracije sa malom dozom inhibitora angiotensin konvertujućeg enzima. [1-4] Ambulantni monitoring krvnog pritiska (eng. Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) je neinvazivna, automatizovana prijenosna tehnologija koja mjeri i bilježi krvni pritisak u toku 24 sata. Predstavlja metodu izbora u dijagnozi sekundarne hipertenzije jer omogućava mjerenje krvnog pritiska u jednakim vremenskim intervalima tokom redovnih dnevnih aktivnosti i spavanja i daje pouzdane informacije o varijabilnosti krvnog pritiska, njegovom cirkadijalnom ritmu, faktorima okoline i emocionalnim stanjima koji utiču na vrijednosti krvnog pritiska. [1-4]

Hašimotov tiroiditis predstavlja značajan i nerijetko neprepoznat uzrok arterijske hipertenzije koja je posljedica povećanja atrerijskog otpora, smanjenja kontraktilnosti srca, smanjenja brzine glomerularne filtracije, aktivacije simpatičkog nervnog sistema, abnormalnog metabolizma natrijuma i endotelne disfunkcije. [5-8]

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja rođena 1952. godine dolazi u ambulantu porodične medicine zbog 24-h ambulantnog monitoringa krvnog pritiska indikovanog od strane kardiologa. Prije dvadesetak godina dijagnostifikovana joj je arterijska hipertenzija i u terapiju uveden Enalapril, tablete 20 mg 1x1. Unazad šest mjeseci vrijednosti krvnog pritiska su počele rasti te se obratila kardiologu privatno koji joj ordinira sledeću terapiju: Enalapril tablete 20 mg 1x1, Enalapril hidrohlorotiazid tablete 10/ 25 mg 1x1, Indapamid tablete 2.5

mg 1x1. Poslednjih dvanaest godina povremeno pije Simvastatin tablete od 10 mg jednom dnevno. Prije osam godina joj je dijagnostifikovan poremećaj rada štitne žlijezde i od tada pije Levotiroksin natrijum tablete od 100 mcg 1x1/2. Na kontrolnim pregledima nije bila dugo, mada je primjetila da joj se štitna žlijezda uvećala. Povremeno pije Pantoprazol tablete od 20 mg, na pregledu kod gastroenterologa nije bila. U dva navrata je koristila Feroformar tablete od 300 mg po nekoliko mjeseci jer je bila malokrvna. Majka je imala strumu štitne žlijezde. Druge bolesti od značaja za hereditet negira. Živi u uslovnoj kući sa suprugom. Nepušač.

Ambulantni monitoring krvnog pritiska verifikuje srednju vrijednost dnevnog krvnog pritiska 155/91 mm Hg, srednju vrijednost noćnog krvnog pritiska 127/70 mm Hg, srednja vrijednost 24h – ambulantnog krvnog pritiska 145/84, što odgovara povišenim prosječnim vrijednostima dnevnog, noćnog i 24h – ambulantnog krvnog pritiska. Bilježi se fiziološki pad krvnog pritiska u toku noći kao i signifikantan porast jutarnjeg krvnog pritiska. Najviše vrijednosti krvnog pritiska (172/110 mm Hg, 173/102 mm Hg, 183/104 mm Hg) verifikovane u periodu intenzivne fizičke aktivnosti (12:15-12:45) i nakon ustajanja (175/107 mm Hg) u 07:23h. Prosječna 24h – frekvencija srca iznosi 71/min, prosječna frekvencija u toku dana 77/min, toku noći 62/min.

Ultrazvučni pregled štitne žlijezde nalazi desni režanj veličine 94x25x27 mm, sa nekoliko nehomogenih nodusa, najveći dijametara 43x23 mm. Lijevi režanj veličine 69x27x29 mm, sa izoeogenim nodusom veličine 35x24 mm u donjoj polovini, te nekoliko hipoeogenih nodusa dijametara do 10 mm. Istmus dijametara 20 mm.

Laboratorijski nalazi: SE 3/, KKS Er 4.63, Hgb 142, HCT 0.41, MCV 90.3, MCH 30.7, MCHC 340, Tr 283, Šuk 5.3, Urea 4.2, Kreatinin 72, AST 12, ALT 14, Hol 4.1, TG 1.3, Urin dosta leukocita.

TSH 0.44 mIU/L (referentne vrijednosti 0.5-5), T4 5.1 ug/dL (referentne vrijednosti 4.5- 12), ujutro je popila tabletu. EKG sinus ritam, normogram, frekvencija 80/min, PQ 0.16, QPR 0.04, ST spojica izoelektrična, T talasi pozitivni.

Pacijentkinja se upućuje u Zavod za nuklearnu medicinu gdje se radi punkcije nodusa u desnom režnju štitne žlijezde. Patohistološki nalaz opisuje pojedinačne i manje grupe tiroidnih folikularnih ćelija običnih citoloških karakteristika sa pojedinačnim i grupnim histiocitima, limfocite i manju količinu koloida, odnosno cistično degenerisani koloidni nodus. Scintigram štitne žlijezde prikazuje nehomogenu distribuciju i oslabljenu akumulaciju radiofarmaka u oba režnja. Predlaže se operativna terapija, totalna tireoidektomija, na koju pacijentkinja pristaje. Patohistološki nalaz nakon operativnog zahvata glasi: Struma colloidosa nodosa glandulae thyreide. Pacijentkinji je uključena supstituciona terapija, levotiroksin natrijum tablete 100 mcg 1x1 tokom 6 dana, 1x3/4 sedmi dan. Tireoidektomija je rezultirala značajnim sniženjem vrijednosti krvnog pritiska, te je trideset dana nakon operativnog zahvata inicijalna antihipertenzivna terapija ograničena na Enalapril tablete 5 mg 1x1. Mjerenjem krvnog pritiska kod kuće i kod nadležnog kardiologa zabilježene su referentne vrijednosti krvnog pritiska te nije bio indikovani kontrolni ABPM.

DISKUSIJA

Hašimotov tiroiditis je hronični autoimuni zapaljenski proces štitne žlijezde koji se karakteriše stvaranjem autoantitijela, limfocitnom infiltracijom i destrukcijom tkiva žlijezde uz smanjenje njene funkcije. Učestaliji je kod osoba ženskog pola, incidenca mu raste sa dobi i kod osoba sa hromozomskim poremećajima. Predstavlja najčešći uzrok hipotireoze u dijelovima svijeta sa adekvatnim unosom joda. Dijagnoza se postavlja na osnovu detekcije povišenih

vrijednosti anti-tireoglobulinskih antitijela i anti-tiroidnih peroksidaznih antitijela, mada su verifikovani slučajevi seronegativnog tiroiditisa kao i ultrazvučnog nalaza štitne žlijezde. Lijek izbora u terapiji je sintetički levotiroksin. [8,9]

Smanjena funkcija štitne žlijezde u Hašimotovom tiroidisu rezultuje promjenama u srčanoj kontraktilnosti, sistemskoj vaskularnoj rezistenciji, hemodinamici i posljedičnom sekundarnom hipertenzijom.

Postoji nekoliko mehanizama odgovornih su za pogoršanje parametara dijasolne funkcije lijeve komore (produženo vrijeme izovolumetrijske relaksacije i poremećeno komorsko punjenje) u Hašimotovom tiroiditisu. [10-15] Hipotiroidizam mjenja relativni odnos fosfolambana i cikličnog adenozin monofosfata čime smanjuje preuzimanja kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma. Utiče na ekspresiju gena natriuretskih petida koji se sekretuju u miocitima (N-terminalni pro B natriuretski peptid je u direktnoj korelaciji sa end dijasolnim volumenom lijeve komore i debljinom interventrikularnog septuma). Produžava vrijeme prekontrakcije, odnos vremena prekontrakcije i kontrakcije miokarda, kao i vrijeme miokardne relaksacije.

Bolest mjenja sistemsku vaskularnu rezistenciju promjenom aktivnosti glatkih mišića i endotelnih ćelija arterijskog zida. [10-15] Smanjuje se sintezu adrenomedulina, polipeptida sa snažnim vazodilatatornim dejstvom. Blaga hronična inflamacija izaziva endotelnu disfunkciju i smanjuje dostupnost azotnog oksida

koji djeluje parakrino (dovodi do relaksacije susjednih glatkih mišićnih ćelija). Smanjena je sekrecija renina, jetrena produkcije angiotenzina, serumska aktivnost inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i adrenalna produkcija aldosterona. [10-15]

Hipotiroizam rezultuje povećanjem ukupne tjelesne tečnosti sa relativnim smanjenjem intravaskularnog volumena i hiponatrijemijom koje su rezultat smanjenja glomerularne filtracije, smanjenog renalnog protoka krvi, neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona, smanjenja eritropoetske aktivnosti koštane srži i mase eritrocita. Promijenjena hemodinamika u hipotiroidizmu rezultira povećanim opterećenjem srca i posljedičnom srčanom hipertrofijom. [10-15]

Uska povezanost hipotireoze i gojaznosti doprinosi nastanku hipertenzije. Terapija levotiroksin natrijum, i po potrebi blokatorima kalcijumskih kanala i/ili diureticima, uz dijetu sa niskim sadržajem soli omogućava normalizaciju ili značajno smanjenje vrijednosti sekundarne hipertenzije. [10-15]

Incijalna obrada prikazane pacijentkinje zahtijevala je dijagnostičku evaluaciju štitne žlijezde imajući u vidu pozitivnu porodičnu anamnezu koja nije učinjena. Sa verifikovanjem Hašimotovog tiroiditisa nije titrirana supstituciona terapija što je rezultiralo progresijom osnovne bolesti i pojavom rezistentne hipertenzije. Insistiranje ljekara na uklanjanju primarnog etiološkog faktora rezultiralo je operativnim odstranjenjem štitne žlijezde i značajnim smanjenjem krvnog pritiska.

ZAKLJUČAK

Rana detekcija i adekvatna supstituciona terapija Hašimotovog tiroiditisa omogućava normalizaciju ili značajno smanjenje vrijednosti sekundarne hipertenzije i redukuju mogućnost nastanka ireverzibilnih promjena na krvnim sudovima i koegzistirajuće esencijalne hipertenzije.

LITERATURA

1. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal*. 2018; 39 (01): 3021–3104. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
2. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 2(Suppl 2):S307–S311. Dostupno na: 10.2337/dcS13-2039.
3. Kantarci G. Home and ambulatory blood pressure monitoring: when? who? *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3(4):337–339. Dostupno na: 10.1038/kisup.2013.71.
4. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *Am J Med*. 2015; 128(1):14–20. Dostupno na: 10.1016/j.amjmed.2014.07.021
4. Polat Canbolat I, Belen E, Bayyigit A, Helvacı A, Kilickesmez K. Evaluation of Daily Blood Pressure Alteration in Subclinical Hypothyroidism. *Acta Cardiol Sin*. 2017; 33(5):489–494. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5611345/>
5. Ferreira Marcia Martins, Teixeira Patricia de Fatima dos Santos, Mansur Vera Aleta R., Reuters Vaneska Spinelli, Almeida Cloyra Paiva, Vaisman Mario. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010; 94(6): 806–812. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000040>.
6. Lioudaki E, Mavroeidi NG, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: An update. *HORMONES*. 2013; 12(4):495–506. Dostupno na: 10.14310/horm.2002.1437.
7. Nekrasova TA., Strongin LG., Morozova EP, Durigina EM, Kasakova LV. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. 2015; 11 (2): 55–62. Dostupno na: <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>.
8. Syrenicz A. Hashimoto's disease - from theory to practice. *Thyroid research*. 2013; 6 (2). Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S2-A60>.
9. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto tiroiditis. *StatPearls [Internet]*. 2019. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>.
10. Mazza A, Beltramello G, Armigliato M, Montemurro D, Zorzan S, Zuin M, Rampin L, M. Marzola MC, Grassetto G, A. Al-Nahas A, Rubello D. Arterial hypertension and thyroid disorders: What is important to know in clinical practice? *Annales d'Endocrinologie*. 2011; 72 (4). Dostupno na: <https://www.em-consulte.com/en/article/513412>.
11. Ilić LJ S. Uticaj subkliničke tiroidne disfunkcije na kardiovaskularni sistem, doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu Medicinski fakulteta. 2015. Dostupno na: <https://fedorabg.bg.ac.rs/fedora/get/o:9764/bdef:Content/download>.
12. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH, Increased Central Arterial Stiffness in Hypothyroidism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002; 87 (10); 4662–4666. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020493>.
13. Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017; 13(2):55–59. Dostupno na: 10.14797/mdcj-13-2-55.
14. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation*. 2007;116:1725–1735. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.
15. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014; 127(8):691–698. Dostupno na: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009.

Rad prezentovan na Konferenciji 14. dani porodične medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem
“Porodična medicina - Korak ka boljem zdravlju” 11.10.2019 - 13.10.2019. Trebinje, Republika Srpska.