

Casi clinici

Cardiomiopatia dilatativa tireotossica

Rosario Fiorilli, Giuseppe Del Prete, Maria Luisa Fasano, Iolanda Sacco*

Unità Operativa di Cardiologia Emodinamica, *Unità Operativa di Endocrinologia,
Azienda Ospedaliera S. Carlo, Potenza

Key words:
Dilated cardiomyopathy;
Therapy;
Echocardiography.

We report a case of reversible, dilated cardiomyopathy due to thyrotoxicosis, which occurred in a young male without any underlying heart disease. The patient presented a clinical picture of cardiogenic shock related to severe left ventricular dilation and dysfunction and with new-onset atrial fibrillation and very high ventricular rate. In spite of vigorous medical therapy, there was only a mild improvement of clinical and hemodynamic status and ventricular rate persisted inappropriately elevated. Subsequently, laboratory test results allowed for recognition of thyrotoxicosis (secondary to Graves's disease) and then specific thyrostatic treatment was added. There was a prompt clinical improvement and parallel, progressive reversal of left ventricular dysfunction. The patient could be converted to normal sinus rhythm and one week later was discharged in good condition.

We discuss the pathophysiological mechanism for the induction of this rare form of thyrotoxic cardiomyopathy and emphasize that awareness of this possible presentation of hyperthyroidism is essential to identify patients with potentially reversible dilated cardiomyopathy.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (7): 931-934)

Ricevuto il 29 novembre 1999; nuova stesura il 30 marzo 2000; accettato il 18 aprile 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Rosario Fiorilli
Unità Operativa di
Cardiologia Emodinamica
Azienda Ospedaliera
S. Carlo
Località Macchia Romana
85100 Potenza

Introduzione

La cardiomiopatia (CMP) dilatativa è un'afezione miocardica caratterizzata da dilatazione e disfunzione contrattile del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli¹. Riconosce molte cause potenziali: per lo più è idiopatica, familiare/genetica, virale e/o autoimmune, alcolica/tossica; altre cause possibili sono quella ischemica e valvolare¹.

Nella maggior parte di questi casi la CMP dilatativa ha prognosi severa: la malattia è irreversibile e clinicamente si manifesta con un deterioramento progressivo che comporta una sopravvivenza attesa a 5 anni compresa tra il 25 ed il 40%, con il 40-50% dei pazienti che muoiono di morte improvvisa.

Tra le CMP "specifiche" (tra le forme cioè associate a specifiche malattie cardiache e sistemiche) si annovera la CMP dilatativa secondaria a tireotossicosi¹. Si tratta di un'afezione rara ma di notevole interesse clinico in quanto, purché riconosciuta e trattata, potenzialmente reversibile.

Riportiamo un caso recentemente venuto alla nostra osservazione.

Caso clinico

Un operaio di 32 anni giunse alla nostra osservazione con un quadro grave di shock.

Il paziente, non fumatore, senza storia di etilismo né di uso di farmaci, affetto da imprecisata patologia tiroidea, aveva presentato un cospicuo dimagrimento nei mesi precedenti e da qualche giorno lamentava tosse stizzosa, cardiopalmo e dispnea ingravescente.

All'atto del ricovero si presentava agitato, dispnoico, con cute fredda e sudata, polsi periferici assenti, pressione arteriosa di 70/50 mmHg. Erano inoltre presenti: fine tremore degli arti, lieve tireomegalia ed esoftalmo. L'elettrocardiogramma mostrava fibrillazione atriale a frequenza ventricolare media di 180 b/min (Fig. 1). La radiografia del torace evidenziava cardiomegalia ed edema polmonare (Fig. 2). All'ecocardiogramma transtoracico e transesofageo si rilevavano dilatazione del ventricolo sinistro con grave compromissione della contrattilità globale (frazione di eiezione 15%) e segmentaria, e lieve insufficienza mitralica. Gli esami ematochimici di urgenza mostravano: emocromo normale, glicemia 128 mg/dl, azotemia 37 mg/dl, GOT 303 U/l, GPT 356 U/l, Na 139 mEq/l, K 4.4 mEq/l, bilirubinemia totale 1.86 mg/dl; era inoltre presente un grave quadro di acidosi respiratoria e metabolica. Il paziente fu intubato, ventilato meccanicamente e trattato con bicarbonati, digitale,

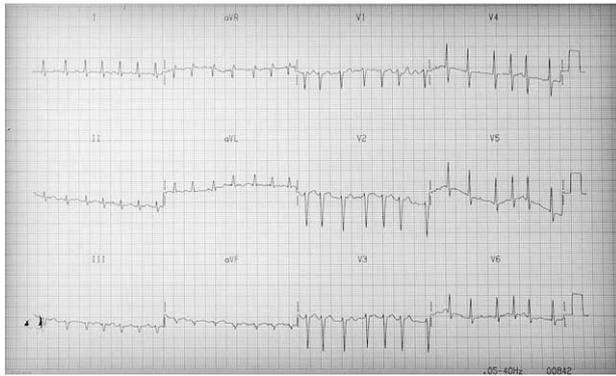


Figura 1. Elettrocardiogramma all'ingresso.

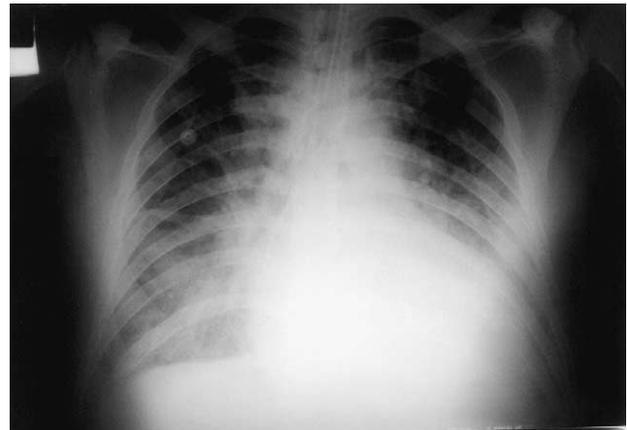


Figura 2. Rx torace all'ingresso.

furosemide, dobutamina, eparina. Un bilancio emodinamico a distanza di 24 ore, ottenuto posizionando un catetere di Swan-Ganz nelle sezioni cardiache di destra, documentò: portata cardiaca 7.6 l/min; indice cardiaco 3.9 l/min/m²; pressione capillare polmonare 11 mmHg, pressione polmonare 40/24 mmHg, media 32 mmHg. La pressione arteriosa sistemica, rilevata in modo cruento, risultò 90/60 mmHg. All'elettrocardiogramma persisteva fibrillazione atriale a frequenza ventricolare media 160 b/min. La diagnosi di tireotossicosi, sospettata clinicamente, fu confermata dal dosaggio degli ormoni tiroidei: FT4 4.7 ng/dl (v.n. 0.6-1.7 ng/dl); FT3 1.9 pg/ml (v.n. 2.2-5.8 pg/ml); TSH < 0.05 mU/ml (v.n. 0.2-4 mU/ml); T4 125 ng/ml (v.n. 40-120 ng/ml); T3 1.5 ng/ml (v.n. 0.6-2 ng/ml). Gli anticorpi anti-tiroide risultarono normali; così pure nella norma risultarono gli indici di flogosi. Fu iniziata terapia con metimazolo 10 mg/die in due somministrazioni e, sotto attento monitoraggio emodinamico, furono somministrate piccole dosi di propranololo e.v. (0.05 mg/kg di peso corporeo). Nei giorni successivi si assistette ad un progressivo miglioramento delle condizioni emodinamiche. In quinta giornata comparve flutter atriale ed il giorno successivo fu effettuata efficace cardioversione a ritmo sinusale con *overdrive* endocavitario. Un controllo ecocardiografico documentò riduzione delle dimensioni interne del ventricolo sinistro ed una frazione di eiezione del 35%.

In sesta giornata il paziente fu estubato e 5 giorni più tardi fu dimesso in buone condizioni generali, in ritmo sinusale (Fig. 3), in terapia con metimazolo, ACE-inibitori e furosemide, con diagnosi di CMP tireotossica in corso di morbo di Graves (Fig. 4). Ai controlli effettuati a 6 e 12 mesi, il paziente risultò asintomatico, in ritmo sinusale, eutiroideo e con parametri ecocardiografici di normali dimensioni e contrattilità del ventricolo sinistro.

Discussione

La comparsa di segni di insufficienza cardiaca complica la storia naturale di non meno del 6% dei pazienti

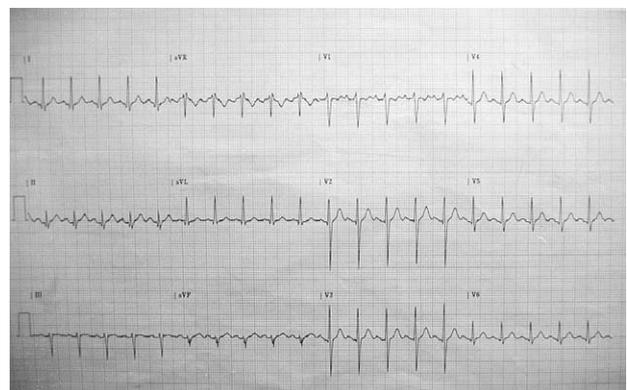


Figura 3. Elettrocardiogramma alla dimissione.



Figura 4. Rx torace alla dimissione.

con tireotossicosi, soprattutto di quelli di età > 60 anni, con preesistente storia di cardiopatia o con ipertiroidismo di lunga durata.

Ben più rara è l'evenienza che la tireotossicosi produca una CMP dilatativa, reversibile con la terapia tireostatica. In letteratura ne sono riportati pochi, ma ben documentati casi²⁻⁸. Da essi emerge che solo in alcuni pazienti preesisteva storia nota di ipertiroidismo, negli altri casi la CMP ne costituiva la manifestazione di esordio.

Dal punto di vista istologico non sono segnalati rilievi patologici o al più questi sono risultati modesti ed aspecifici. In tutti i casi erano assenti alterazioni strutturali indicative di preesistente patologia cardiaca. Le manifestazioni cliniche della CMP tireotossica sono quelle proprie dell'insufficienza cardiaca congestizia: dispnea con ortopnea, edemi declivi, ipotensione, tachicardia, oliguria. Nel caso presentato le manifestazioni cliniche sono state ancor più gravi, configurando il quadro emodinamico dello shock cardiogeno. L'elettrocardiogramma documenta spesso fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare media, mentre dal punto di vista ecocardiografico si rilevano dilatazione e disfunzione gravi del ventricolo sinistro. L'aspetto clinico di maggiore interesse, esclusivo della forma morbosa, è la scarsa risposta alla terapia convenzionale e per contro il chiaro beneficio ottenibile con la terapia tireostatica. Buoni risultati sono stati riportati, in un caso, con la plasmaferesi⁹. Non sono disponibili dati di follow-up dei casi riportati in letteratura: nel nostro paziente tuttavia il recupero della funzione contrattile del ventricolo sinistro è perdurato invariato fino a 12 mesi dopo l'esordio clinico.

Non è noto quali siano i meccanismi all'origine della CMP tireotossica, né il caso presentato offre spunti di interpretazione. Vi sono certamente alcuni elementi che di per sé hanno un ruolo favorente lo sviluppo e/o il mantenimento dell'insufficienza cardiaca: a) l'eccesso di triiodotironina stimola l'ipertrofia miocardica ed induce alterazioni emodinamiche (come l'aumento del volume circolante) che aumentano il lavoro cardiaco; b) il miocardio ipertiroideo, rispetto ai controlli normali, vanifica in calore una quota maggiore di energia chimica proveniente dall'idrolisi dell'adenosintrifosfato; c) l'ipertiroidismo comporta spesso fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare il che ovviamente aumenta il consumo miocardico di ossigeno.

Altri fattori sono stati proposti, ma la loro importanza è assai più controversa, fra questi atrofia miocardica, disfunzione diastolica, disregolazione catecolaminica.

L'atrofia miocardica è stata descritta in un unico caso clinico di CMP tireotossica in cui, dopo normalizzazione della funzione contrattile, si assisteva ad un incremento della massa ventricolare sinistra⁶. Effettivamente la tireotossicosi produce atrofia dei muscoli scheletrici per un'alterazione della sintesi proteica. Tuttavia, a livello cardiaco, tanto esperienze sperimentali quanto riscontri clinici e strumentali dimostrano che l'eccesso di ormoni tiroidei produce molto più spesso ipertrofia miocardica ed aumento delle attività enzimatiche¹⁰.

Poco documentato è anche l'ipotetico ruolo della disfunzione diastolica, da alcuni invocato¹¹: in realtà in uno studio è stato dimostrato che la tireotossicosi comporta un miglioramento dei parametri di funzione diastolica, verosimilmente legato a facilitazioni del flusso del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico o ad uno shift degli isoenzimi della miosina¹².

Particolarmente controverso infine è il ruolo delle catecolamine. Nonostante molte similarità fra eccesso di catecolamine e manifestazioni cardiovascolari della tireotossicosi, nell'ipertiroidismo sono in realtà normali o ridotti i livelli plasmatici ed urinari delle catecolamine, mentre è ancora dibattuta l'esistenza di una loro aumentata sensibilità recettoriale. Un altro elemento contro l'ipotesi adrenergica è costituito dal comportamento della frazione di eiezione. Gli ipertiroidei hanno una frazione di eiezione aumentata a riposo, ma che, al contrario dei soggetti normali, non aumenta con lo sforzo¹³. Questo comportamento non è influenzato dalla terapia con propranololo ed è perciò indipendente dall'attivazione beta-adrenergica. È rilevante invece che gli stessi pazienti, allorché trattati e tornati eutiroidei, mostrino un normale incremento della frazione di eiezione sotto sforzo.

L'insieme di questi dati tende ad escludere un ruolo rilevante del sistema nervoso simpatico nella genesi della CMP tireotossica. È verosimile invece che essa sia dovuta ad un'intrinseca e reversibile riduzione della riserva contrattile del ventricolo sinistro prodotta dall'eccesso di ormoni tiroidei, il che del resto è dimostrabile sperimentalmente con la loro somministrazione cronica.

Quali che siano le cause, quel che in definitiva è rilevante è che si tratti di una forma di CMP potenzialmente reversibile purché adeguatamente trattata. Occorre un corretto inquadramento clinico, in particolare l'apprezzamento nel contesto di un'insufficienza cardiaca insorta senza causa apparente di elementi come esoftalmo, tireomegalia, calo ponderale ed una giudiziosa valutazione della risposta al trattamento farmacologico, in particolare il rilievo di una frequenza cardiaca persistentemente elevata, refrattaria alla terapia. In presenza di elementi di sospetto clinico i dosaggi ormonali forniranno i criteri diagnostici definitivi di tireotossicosi, ovvero bassa concentrazione di TSH ed elevati livelli di tetraiodotironina libera. È utile ricordare che i livelli di triiodotironina e tetraiodotironina totali sono meno attendibili, questo perché nelle gravi cardiopatie come pure in altre patologie non tiroidee vi è una ridotta conversione periferica della tetraiodotironina a triiodotironina ed un ridotto legame alle proteine plasmatiche di entrambi gli ormoni tiroidei: ciò può comportare una riduzione delle concentrazioni sieriche della triiodotironina totale e talvolta anche della tetraiodotironina totale⁹.

In conclusione, il caso presentato richiama l'attenzione sulla rara evenienza che, in pazienti senza preesistente cardiopatia organica, la tireotossicosi possa indurre una grave forma di CMP dilatativa del tutto reversibile con la terapia tireostatica.

Riassunto

Viene descritto un caso di cardiomiopatia dilatativa tireotossica, del tutto regredita con il trattamento tireostatico, verificatasi in un paziente di 32 anni senza preesistente storia di cardiopatia. Le manifestazioni cliniche di esordio della cardiomiopatia furono quelle di uno shock cardiogeno con fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare e quadro ecocardiografico di grave dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro. La terapia medica convenzionale sortì scarso beneficio, in particolare la frequenza cardiaca rimase inappropriatamente elevata. Successivamente fu posta diagnosi di tireotossicosi sulla scorta dei dati di laboratorio e fu iniziato specifico trattamento tireostatico. Si verificò un rapido e progressivo miglioramento del quadro clinico ed una contestuale regressione della disfunzione ventricolare sinistra. Il paziente poté essere convertito a ritmo sinusale e una settimana più tardi fu dimesso in buone condizioni generali.

Vengono discussi gli ipotetici meccanismi fisiopatologici responsabili di questa rara cardiomiopatia tireotossica; soprattutto viene sottolineato che essa è potenzialmente reversibile purché riconosciuta e adeguatamente trattata.

Parole chiave: Cardiomiopatia dilatativa; Terapia; Ecocardiografia.

Bibliografia

1. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-84.
2. Summers VK, Surtees SJ. Thyrotoxicosis and heart disease. *Acta Med Scand* 1961; 169: 661-71.
3. Hankins GDV, Lowe TW, Cunningham FG. Dilated cardiomyopathy and thyrotoxicosis complicated by septic abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 85-6.
4. Sachs RN, Vignot M, Modigliani E, et al. Absence de lésions histologiques ultra-structurales du myocarde dans l'insuffisance cardiaque de l'hyperthyroïdie. *Ann Med Interne (Paris)* 1986; 137: 375-8.
5. Valensi P, Beaudet B, Despreaux G, Sachs RN, Sebaoun J. Myocardiopathie dilatée hypocinétique compliquant une thyrotoxicose. Exploration hémodynamique, données histopathologiques myocardiques, effet rapidement favorable des échanges plasmatiques. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140: 491-3.
6. Bauerlein EJ, Chakko CS, Kessler KM. Reversible dilated cardiomyopathy due to thyrotoxicosis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 132.
7. Kantharia BK, Richards HB, Battaglia J. Reversible dilated cardiomyopathy: an unusual case of thyrotoxicosis. *Am Heart J* 1995; 129: 1030-2.
8. Goland S, Shimoni S, Krakoff O. Dilated cardiomyopathy thyrotoxicosis. *Heart* 1999; 2: 444-5.
9. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-8.
10. Williams GH, Braunwald E. Endocrine and nutritional disorders and heart disease. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 4th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 1827-55.
11. Thomas MR, Mc Gregor M, 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.
12. Minte G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 146-50.
13. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, et al. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1982; 307: 1165-70.