

Ana Dovžak Fritz¹, Gregor Poglajen², Simona Gaberšček³, Katica Bajuk Studen⁴

Primer tahikardne dilatativne kardiomiopatije pri bolnici s hipertirozo zaradi basedovke

Tachycardic Dilated Cardiomyopathy in a Hyperthyroid Patient with Graves' Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: basedovka, hipertiroza, kardiomiopatija, atrijska fibrilacija, srčno popuščanje

Basedovka je avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri stimulirajoča protitelesa proti receptorju za tirotropin povzročijo hipertirozo. S primernim zdravljenjem lahko vzpostavimo normalno serumsko koncentracijo ščitničnih hormonov in s tem nadzorujemo bolezen. Ščitnični hormoni imajo tako genomske kot negenomske učinke na kardiomiocite in vplivajo na funkcijo krčenja srca. Hipertiroza poveča tveganje za pojav sinusne tahikardije in atrijske fibrilacije (AF), preko neposrednih ali posrednih mehanizmov pa lahko povzroči ali poslabša tudi srčno popuščanje. Hud, potencialno smrten zaplet hipertiroze je tahikardna dilatativna kardiomiopatija, ki prizadene približno 1 % bolnikov. S pravočasnim zdravljenjem se ob vzpostavitvi evtirotičnega stanja srčna funkcija lahko izboljša ali celo normalizira. Opisan klinični primer prikazuje bolnico z novo odkrito basedovko, AF s tahikardnim odgovorom prekatov in posledično tahikardno dilatativno kardiomiopatijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: Graves' disease, thyrotoxicosis, cardiomyopathy, atrial fibrillation, heart failure

Graves' disease is an autoimmune thyroid disease in which stimulating antibodies against the thyroid stimulating hormone receptor cause hyperthyroidism. With appropriate treatment, we can establish a normal serum concentration of thyroid hormones and thereby control the disease. Thyroid hormones have both genomic and non-genomic effects on cardiomyocytes and affect the contractile function of the heart. Hyperthyroidism can increase the risk of sinus tachycardia and atrial fibrillation (AF), and, through direct or indirect mechanisms, it can also cause or worsen heart failure. A severe, potentially fatal complication of hyperthyroidism is tachycardic dilated cardiomyopathy, which affects

¹ Ana Dovžak Fritz, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Katica Bajuk Studen, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; katica.bajuk@kclj.si

approximately 1% of patients. With timely treatment, when the euthyroid state is achieved, cardiac function can improve or even normalize. The presented clinical case shows a female patient with newly diagnosed Graves' disease, AF with a tachycardic ventricular response, and consequent tachycardic dilated cardiomyopathy.

PREDSTAVITEV PRIMERA

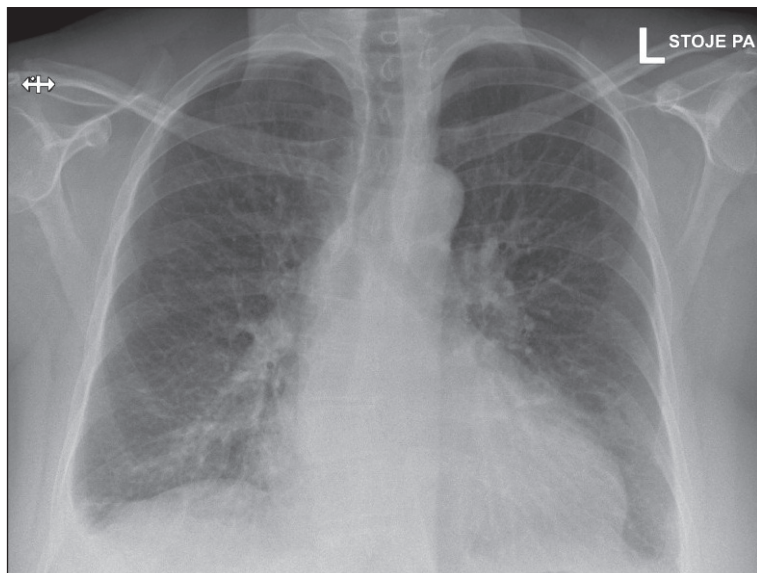
62–letna bolnica je obiskala urgentno ambulantno, ker je imela približno teden dni občutek težke sape, ki se je najprej pojavila ob večjih, nato pa že ob minimalnih telesnih naporih. Ob tem je čutila tudi hitro in neredno bitje srca. Pospešen utrip srca je sicer začela opazovati že pred enim letom, ko se je pojavilo tudi tresenje rok. Slabše se je počutila v toplem okolju. Simptomov, kot so bolečina v prsnem košu, otekanje nog, povišana telesna temperatura, izguba zavesti ali prekomerno potenje, ni imela. Urin in blato je odvajala normalno, sprememb v telesni teži ni opazila. Pred nekaj leti so ji opravili holecistektomijo, sicer pa znanih kroničnih bolezni ni imela in redno ni jemala nobenih zdravil. V družini niso

imeli bolezni ščitnice. Pol leta pred obravnavo je prenehala kaditi.

Ob kliničnem pregledu v urgentni ambulanti so ugotavljali tahikardijo, sicer pa njen klinični status ni odstopal od normale. Vrednost krvnega tlaka (KT) je znašala 106/81 mmHg. Na EKG so ugotovili atrijsko fibrilacijo (AF) s frekvenco 158 utripov/min, sprememb v spojnici ST ni bilo.

V laboratorijskih izvidih je izstopala zvišana vrednost natriuretičnega peptida tipa proB (S-NT-proBNP) na 18.180,0 ng/L (normalno območje je < 125 ng/L), v ostalem pa pomembnih odmakov od normale ni bilo.

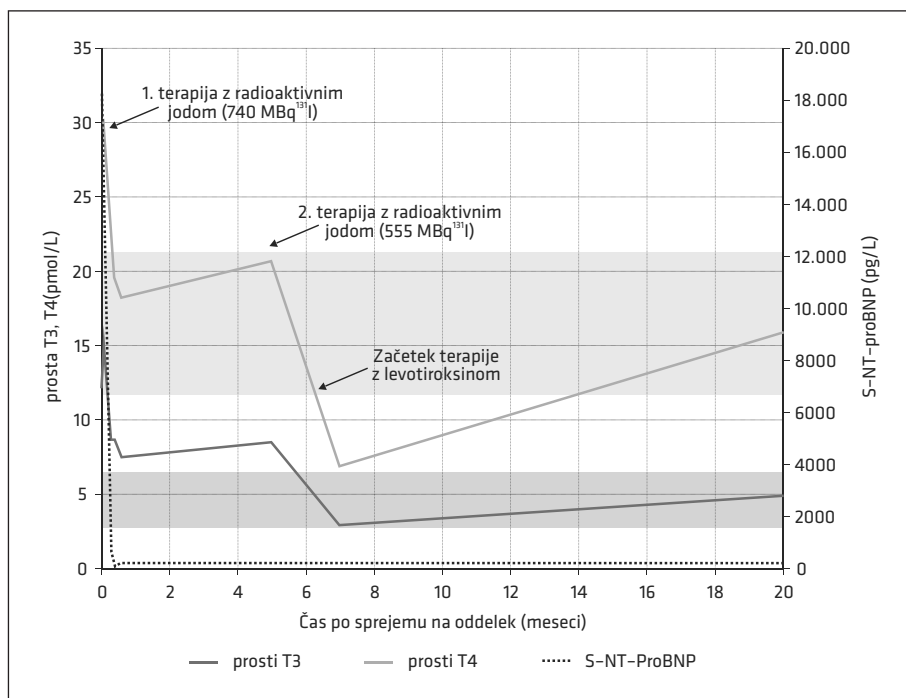
Na rentgenski sliki prsnega koša je bilo srce povečano, zadebeljene so bile stene bronhov. Prisotna sta bila blag edem pljuč in majhen obojestranski plevralni izliv (slika 1).



Slika 1. Rentgenska slika prsnega koša pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi bazedovke.

UZ srca je pokazal povečan levi prekat z zmerno znižanim iztisnim deležem in diastolično disfunkcijo z zvišanim polnilnim tlakom, zmerno funkcijsko mitralno in trikuspidalno regurgitacijo ter blago pokapilarno pljučno hipertenzijo (tabela 1). Vrednost končnega diastoličnega premera levega prekata (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*, LVEDD) in vrednost končnega diastoličnega volumna levega prekata (angl. *left ventricle end-diastolic volume*, LVEDV) sta bili povišani, vrednost iztisnega deleža levega prekata (angl. *left ventricle ejection fraction*, LVEF) je bila znižana. Velikost desnega prekata je bila ohranjena, krčil se je normalno in imel povišan polnilni tlak, vrednost sistoličnega pomika trikuspidalnega obroča (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) je bila normalna.

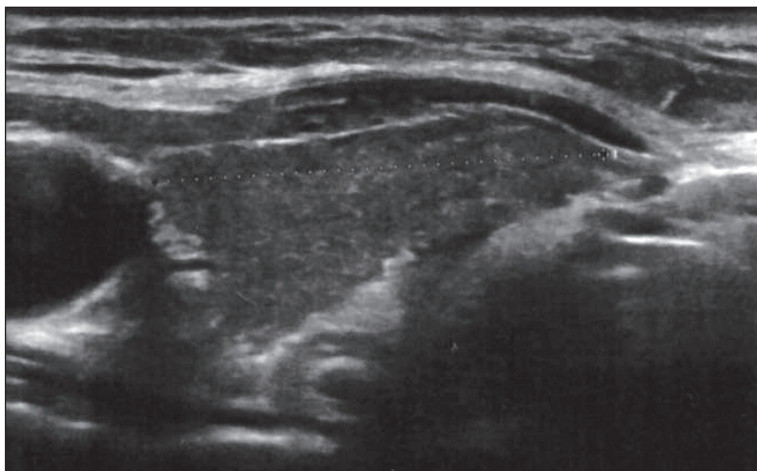
Zaradi novo odkritega srčnega popuščanja (SP) in AF s tahikardnim odgovorom prekatov je bilo treba bolnico sprejeti v bolnišnico. Bolnica je prejela bisoprolol in intravensko infuzijo amiodarona, po čemer je prišlo do konverzije v sinusni ritem, še vedno pa je bila tahikardna s frekvenco 108 utripov/min. Med bolnišničnim zdravljenjem je imela še več paroksizmov AF s tahikardnim odgovorom prekatov, srčna frekvenca se je gibala med 100 do 120 utripov/min. Opravljena je bila koronarografija, ki ni pokazala aterosklerotičnih sprememb, s tem je bil izključen ishemični vzrok srčnega popuščanja, in magnetna resonanca srca, kjer ni bilo vidnih znakov miokarditisa. Poznega obarvanja, ki bi kazalo na drugo specifično etiologijo srčnega popuščanja, ni bilo.



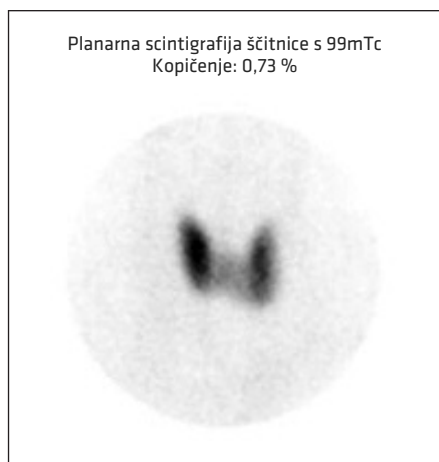
Slika 2. Koncentracija prostega trijodtironina, prostega tiroksina in natriuretičnega peptida tipa proB ob sprejemu in med zdravstveno obravnavo bolnice s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi bazedovke. Svetlo sivo območje predstavlja normalno območje prostega tiroksina (12-22 pmol/l), temno sivo območje predstavlja normalno območje prostega trijodtironina (3,1-6,8 pmol/l). T3 - trijodtironin, T4 - tiroksin, ¹³¹I - radioaktivni jod-131, S-NT-ProBNP - natriuretični peptid tipa proB.

Ob novo odkriti AF smo preverili tudi ščitnično funkcijo. Ugotovili smo manifestno hipertirozo z znižano koncentracijo tirotropina (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) 0,01 mIU/l (normalno območje 0,27–4,2 mIU/l), povišano koncentracijo prostega tiroksina (pT_4) 28,5 pmol/l (normalno območje 12–22 pmol/l) in prostega trijodtironina (pT_3) 12,2 pmol/l (normalno območje 3,1–6,8 pmol/l) (slika 2). Z dodatno tirološko obravnavo smo ultrazvočno ugotovili manjšo ščitnico (3,4 ml), hipoehogene in nehomogene zgradbe, ki je bila intenzivno prekrvljena (slika 3).

Ščitnična protitelesa so bila povišana: koncentracija protiteles proti tiroglobulinu (antiTg) je bila 29,1 kE/l (normalna vrednost < 60 kE/l), koncentracija protiteles proti tiroidni peroksidazi (antiTPO) več kot 1300 kE/L (normalna vrednost < 60 kE/l), koncentracija protiteles proti receptorju za TSH (antiTSH-R) pa 24,7 E/l (normalna vrednost < 1,8 E/l). Bolnica ni imela znakov ščitnične orbitopatije. Opravili smo scintigram ščitnice z ^{99m}Tc -pertehnetatom, na katerem je bilo vidno enakomerno in intenzivno kopičenje izotopa (slika 4).



Slika 3. UZ ščitnice pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke.



Slika 4. Planarna scintigrafija ščitnice z ^{99m}Tc -pertehnetatom pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke.

Glede na izvide preiskav smo postavili diagnozo tahikardne dilatativne kardiomiopatije in hipertiroze zaradi basedovke. Bolnico smo pričeli zdraviti z bisoprololom, spironolaktonom, furosemidom in dapagliflozinom, zaradi AF pa smo uvedli tudi antikoagulantno zdravljenje z apiksabonom. Zaradi vztrajno nizkih vrednosti KT v zdravljenje ni bilo možno uvesti zdravil iz skupin zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in zaviralcev neprilizina. Glede na dobro kopičenje na scintigramu smo sprejeli odločitev za zgodnje definitivno zdravljenje ščitnice s terapevtskim odmerkom radioaktivnega joda. Bolnica je zato četrta dan bolnišničnega zdravljenja prejela 740 MBq radioaktivnega joda-131 (^{131}I).

Ob odpustu iz bolnišnice so bile vrednosti ščitničnih hormonov v upadu, EKG je kazal AF s frekvenco 86/min, KT je bil 86/70 mmHg (večkrat ponovljene meritve KT so pokazale podobne vrednosti) (1, 2). Ob teh vrednostih KT bolnica težav ni imela, funkcija tarčnih organov je bila primerna in stabilna, znakov sistemske hipoperfuzije ni bilo. Diureze so bile dobre in ledvična funkcija je bila ves čas stabilna. Bolnica je bila orientirana, neprizadeta, zmogla je samostojno hoditi in skrbeti za osebno nego.

Bolnica je v nadaljevanju opravljala ambulantne kontrolne preglede tako pri tirologu kot pri kardiologu. Pol leta po bol-

nišničnem in radiojodnem zdravljenju je bil TSH še vedno zavrt, pT_4 normalen (20,6 pmol/L), pT_3 pa še vedno v hipertirotičnem območju (8,5 pmol/L), čeprav nižji kot ob sprejemu. Zato je gospa prejela še drugi terapevtski odmerek radioaktivnega joda (566 MBq ^{131}I). Mesec dni po tem smo ugotovili manifestno hipotirozo, ki je bila cilj zdravljenja z radioaktivnim jodom (pT_3 2,9 pmol/L, pT_4 6,9 pmol/L) (slika 2). Predpisali smo ji levotiroksin, ki smo ga ob kontrolah titrirali do odmerka 75 μg dnevno, s čimer smo dosegli normalno koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov.

Ob kontrolnih pregledih pri kardiologu smo tako klinično kot ultrazvočno postopno ugotavljali izboljševanje funkcijskega stanja srca (tabela 1). Opravljena je bila tudi kateterska ablacija AF, po kateri se je vzpostavil stabilen sinusni ritem.

RAZPRAVA Basedovka

Basedovka (v angl. literaturi se uporablja izraz Gravesova bolezen) je sistemska avtoimunska ščitnična bolezen, ki jo je prvi opisal irski zdravnik Robert James Graves leta 1835 (4). Leta 1840 je eksoftalmično toksično golšo opisal tudi nemški zdravnik Karl Adolph von Basedow (5). Zanj je značilna prekomerna proizvodnja ščitničnih hormonov, ki se izločajo iz običajno difuzno

Tabela 1. Izvidi UZ srca pri bolnici s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi basedovke. Referenčne vrednosti za ženske so: LVEF $\geq 54\%$, LVEDD $\leq 5,2$ cm in LVEDV < 106 mL (3). LVEF – iztisni delež levega prekata, LVEDD – končni diastolični premer levega prekata, LVEDV – končni diastolični volumen levega prekata, GLS – kazalnik globoke longitudinalne deformacije.

Čas	LVEF	LVEDD	LVEDV	Komentar
Ob sprejemu	34 %	5,7 cm	156 ml	Povečan levi prekat, znižan iztisni delež, diastolična disfunkcija in povišan polnilni tlak levega prekata. Funkcijska trikuspidalna in mitralna regurgitacija. Blaga pokapilarna pljučna hipertenzija.
Po šestih mesecih	51 %	5,2 cm	143 ml	Dilatativna kardiomiopatija, normalni polnilni tlak levega prekata. Blaga mitralna in trikuspidalna regurgitacija.
Po dveh letih	58 %	5,3 cm	113 ml	Kardiomiopatija in normalen iztisni delež in blaga diastolična disfunkcija levega prekata, znižan kazalnik globoke longitudinalne deformacije (GLS-15 %).

povečane in čezmerno delujoče ščitnice (5). Čeprav so vzroki za hipertirozo lahko različni, je bazedovka v našem okolju najpogostejši razlog za njen nastanek. V Sloveniji je letna pojavnost hipertiroze zaradi bazedovke približno 300/1.000.000 (6).

Etiologija bazedovke ni popolnoma pojasnjena, verjetno je posledica več dejavnikov. V 75–80 % so za razvoj odgovorne genetske nepravilnosti oz. polimorfizem določenih genov (7). Gene, ki so vpleteni v etiopatogenezo bazedovke, lahko delimo na gene, povezane s ščitnico, kot sta *Tg* (angl. *thyroglobulin*) in *TSRH* (angl. *thyroid-stimulating hormone receptor*), in na gene, povezane z imunskim sistemom, kot so *FOXP3* (angl. *forkhead box P3*), *CD25* (angl. *cluster of differentiation 25*), *CD40* (angl. *cluster of differentiation 40*), *CTLA-4* (angl. *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), *HLA* (angl. *human leukocyte antigens*), med katerimi je najpomembnejši *HLA-DR3* (angl. *human leukocyte antigens-death receptor 3*) (7). Poleg omenjenih genov so pomembne tudi epigenetske spremembe, ki lahko delujejo kot stikalo vklop/izklop. Na pojav bolezni lahko vplivajo okoljski dejavniki, kot so povečan vnos joda, kajenje, morda tudi psihološki stres, virusne in druge okužbe, nizka raven selena, imunomodulatorji ipd. (8, 9). Pri bazedovki pride do pojava limfocitov T, ki se infiltrirajo v tkiva, ki izražajo receptorje za TSH (*TSH-R*), in pojava limfocitov B, ki proizvajajo protitelesa proti tem receptorjem (*anti-TSH-R*) (10). Limfociti T ščitnične antigene prepoznajo in se nanje odzovejo preko interakcije z antigenskim peptidom, ki ga predstavlja molekula poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (lahko ga imenujemo tudi človeški levkocitni antigen (angl. *human leukocyte antigen*, *HLA*). Različni aleli *HLA* imajo različno afiniteto za avtoantigene. Določene molekule *HLA-DR* lahko vežejo tudi ščitnične antigene, ki jih nato prepoznajo receptorji limfocitov T. V ščitnici potekajo procesi, ki omogočajo s *HLA* posredovano predstavitev ščitnič-

nih antigenov limfocitom T. Molekule *HLA* razreda II so lahko izražene na antigen predstavitvenih celicah (*APC*), pa tudi na tirociti (npr. pri ljudeh z bazedovko). Da pride do popolne aktivacije limfocitov T, pa so potrebni še dodatni sprožiteljci, npr. prisotnost molekul *CD40* na tirociti (predvsem pri razvoju bazedovke) (7, 11). Poleg polimorfizma gena *HLA* lahko do nastanka avtoaktivnih celic pride tudi zaradi genetskih motenj v centralni (gen *TSH-R*) in periferni toleranci (gena *FOXP3* in *CD25*) (7). Z vezavo protiteles na receptor se sproži veriga znotrajceličnih mehanizmov, ki povzroči hipertrofijo ščitnice in prekomerno sintezo ter izločanje ščitničnih hormonov (10).

Hipertiroza se pri bazedovki lahko kaže z različnimi simptomi in znaki. Bolniki čutijo palpitacije, so tesnobni ali nervozni in razdražljivi, počutijo se utrujene, slabo prenašajo višje temperature v okolju, tresejo se, pogosteje odvajajo blato. Poročajo tudi o upadu telesne teže kljub povečanemu apetitu. Ženske imajo pogosto menstrualne težave, pri moških lahko pride do erektilne disfunkcije. Najpogostejši znaki hipertiroze so difuzna golša, hiperaktivnost, topla in vlažna koža, pretirano znojenje, pospešen srčni utrip, povišan KT, fin tremor, hiperrefleksija, mišična šibkost (6, 12, 13). Poleg ščitnice je zaradi navzkrižne reaktivnosti ščitničnih protiteles lahko prizadeto tudi tkivo očne (razvoj ščitnične orbitopatije) in kože (ščitnična dermopatija).

Dokončno lahko diagnozo bazedovke potrdimo na osnovi zvišane koncentracije protiteles *anti TSH-R* (14, 15). Z UZ ugotovimo, da je ščitnica hipoehogena in nehomogene strukture, pogosto ugotavljamo izrazito difuzno povečano prekrvljenost (slika 3). Na scintigramu ščitnice s ^{99m}Tc -pertehnetatom ali ^{123}I ugotavljamo intenzivno in homogeno kopičenje radioizotopa v ščitnici (slika 3) (10, 12, 15).

Cilji zdravljenja bazedovke so vzpostavitev normalne serumske koncentracije *TSH*, ščitničnih hormonov in *anti TSH-R*,

preprečiti ponoven nastanek hipertiroze ter preprečiti nastanek ali napredovanje ščitnične orbitopatije (10). Za zdravljenje so na voljo tri možnosti: zdravljenje z zdravili (tirostatiki), zdravljenje z ^{131}I in kirurško zdravljenje (10). Pri bolnikih s hudo hipertirozo v pričetku zdravljenja za zmanjševanje adrenergičnih simptomov, kot so palpitacije in tremor, svetujemo tudi zaviralce adrenergičnih receptorjev β (10).

V Evropi bazedovko najpogosteje pričnemo zdraviti s tirostatiki. V Sloveniji uporabljamo tiamazol in propiltiouracil (10, 13, 15). Tiostatiki aktivno prehajajo v ščitnično celico ter zavirajo jodiranje tiroglobulina in reakcijo vezave, v kateri nastajajo ščitnični hormoni, torej procese, ki jih katalizira TPO (16). Z jodidom v kompleksni reakciji tekmujejo za aktivna mesta na TPO. Razpolovni čas tirostatika v tirocitu je obratno sorazmeren z znotrajcelično količino jodida (12, 16). Dokler se koncentracije ščitničnih hormonov ne normalizirajo, priporočamo počitek (16). Blagi in pogostejši neželeni učinki tirostatikov so srbenje, kožni izpuščaji, bolečine v sklepih. Resni in redki neželeni učinki vključujejo agranulocitozo, hepatotoksičnost, aplastično anemijo in vaskulitis (16, 17). Ker se agranulocitoza pojavi nenadoma, vse bolnike opozorimo, da morajo ob vsakem vročinskem obolenju takoj poiskati zdravniško pomoč (16). Če zdravljenje s tirostatiki prehitro prekinemo, tvegamo ponovitev hipertiroze, zato zdravljenje bazedovke s tirostatikom običajno traja 12–18 mesecev (12, 16, 17). Končamo ga, ko se protitelesa antiTSH-R normalizirajo in dosežemo stabilno evtirotično stanje (16). Če se pojavi stranski učinki, ponovitev bazedovke, klinično pomembna ščitnična orbitopatija ali pomembna pridružena bolezen srca, se odločimo za definitivno zdravljenje bazedovke s ciljem povzročiti trajno hipotirozo. To lahko dosežemo s terapevtskim odmerkom ^{131}I ali s tiroidektomijo. V obeh primerih potrebujejo bolniki nato vse-

življenjsko nadomestno zdravljenje z levotiroksinom (12, 16).

Zdravljenje z ^{131}I se lahko pri bazedovki uporablja tudi kot zdravljenje prvega izbora, ob upoštevanju kontraindikacij. Absolutni kontraindikaciji sta nosečnost in dojenje (16). ^{131}I se pri tej vrsti zdravljenja uporablja v obliki jodidne soli, v ščitnično celico pa vstopa s privzemom preko natrijevega jodidnega simporterja. ^{131}I je radionuklid, ki seva žarke β in γ z razpolovno dobo osem dni (17). Za terapevtski učinek ^{131}I so odgovorni žarki β , ki imajo maksimalno energijo 0,61 MeV, povprečno energijo 0,192 MeV in 0,88 mm dosega v tkivu (17). Povzročijo nepopravljivo okvaro DNA v tirociti in posledično njihov propad (10, 17). Žarki γ imajo manjšo energijo (159 keV), so pa bolj prodorni in imajo doseg nekaj metrov (17). Predstavljajo glavni vir sevalne obremenitve bolnika in okolice. Po veljavni zakonodaji o varstvu pred ionizirajočim sevanjem lahko ambulantno apliciramo aktivnosti do 800 MBq oz. mora biti hitrost doze en meter od bolnika ob odpustu pod 40 $\mu\text{Sv/h}$. Pri višjih aktivnostih je treba bolnike sprejeti v bolnišnico (16). V nekaterih centrih računajo aktivnost ^{131}I , ki jo bodo aplicirali, po formulah, ki upoštevajo volumen ščitnice in odstotek kopičenja testne aktivnosti izotopa po določenem času, drugje, in tudi pri nas, pa apliciramo fiksne aktivnosti (16). Pri bazedovki običajno apliciramo aktivnosti 550–740 MBq (16).

Tiroidektomija pride v poštev predvsem pri bolnikih z zelo veliko golšo (16). Resna, vendar redka zapleta te operacije sta poškodba povratnega grlnega živca (lat. *n. laryngeus recurrens*), ki lahko povzroči prehodno ali trajno hripavost, in poškodba žlez obščitnic ter posledični hipoparatiroidizem (16).

Delovanje ščitničnih hormonov na srčno-žilni sistem

Ščitnični hormoni vplivajo na vse organske sisteme, na rast tkiv, njihovo diferenciacijo,

presnovo in na porabo kisika (18, 19). Še zlasti je pomemben njihov vpliv na srčno-žilni sistem, ki je občutljiv že na majhne spremembe v serumski koncentraciji ščitničnih hormonov. Na srčno-žilni sistem vplivajo ščitnični hormoni neposredno in posredno z vplivom na simpatični živčni sistem, na gladko mišičje v žilni steni, na sistem renin-angiotenzin-aldosteron in na eritropoezo (18, 19). Glavno vlogo pri tem ima T_3 , ki zmanjšuje sistemski žilni upor, pospeši srčni utrip v mirovanju, poveča sposobnost krčenja miocitov ter poveča volumen krvi in minutni volumen srca (20).

Ščitnični hormoni na srce delujejo z uravnavanjem izražanja nekaterih strukturnih in regulatornih genov (19). Učinki ščitničnih hormonov so genomski preko jedrnih receptorjev za ščitnične hormone (TR), ki T_3 vežejo z večjo afiniteto kot T_4 . Jedrne receptorje poznamo v dveh izoformnih oblikah α in β ($TR\alpha$ in $TR\beta$) (21). V prisotnosti T_3 se TR vežejo na promotorske regije genov, odvisnih od ščitničnih hormonov in aktivirajo izražanje pozitivno reguliranih genov, npr. genov za pglavinski kompleks tkivne skladnosti (angl. *major histocompatibility complex α* oz. α -MHC), napetostno odvisni K^+ -kanalček, Ca^{2+} -ATPazo sarkoplazemskega/endoplazemskega retikuluma (angl. *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*, SERCA2), Na^+/K^+ ATPazo, adrenergične receptorje β_1 itd., zavirajo pa izražanje negativno reguliranih genov, npr. β -MHC, izmenjevalec Na^+/Ca^{2+} , fosfolamban itd. (21). Nege-nomsko delujejo ščitnični hormoni na membranske ionske kanalčke za natrij, kalij in kalcij, vplivajo na polimerizacijo aktina in na adeninski nukleotidni translokator 1 v membrani mitohondrijev ter na druge znotrajcelične signalne poti v srcu in v gladki mišičnini žilja. Veliko ionskih kanalov, transkripcijsko uravnavanih s ščitničnimi hormoni, je posttranslacijsko uravnavanih preko negenomskih mehanizmov (21, 22).

Ščitnični hormoni pomembno vplivajo na krčljivi aparat srca, ki je sestavljen iz hitrih težkih verig α -miozina, ki imajo večjo ATPazno aktivnost in sposobnosti krčenja, ter počasnih težkih verig β -miozina, ki imajo manjše sposobnosti krčenja (19). Poleg vpliva na krčljive elemente kardiomiocita T_3 stimulira tudi izražanje gena za beljakovino SERCA2, zavira pa izražanje njegovega zaviralca fosfolambana. SERCA2 ima ključno vlogo pri črpanju kalcija iz citoplazme v sarkoplazemski retikulum (SR). Ščitnični hormoni s spodbujanjem izražanja gena za SERCA2 zvišajo njegovo koncentracijo in povečajo hitrost sproščanja in ponovnega privzema kalcija iz SR. Zvišanje koncentracije kalcija v citosolu ojača krčljivost srčne mišice v sistoli, hitrejši ponovni privzem kalcija pa prispeva k povečanju diastolične funkcije srca (19, 21).

S povečanjem sposobnosti krčenja ščitnični hormoni povečajo porabo kisika v kardiomiocitih. Zaradi večjega števila mitohondrijev se poveča proizvodnja ATP. Pri hudi hipertirozi pa se kljub povečani porabi kisika zmožnost njegove izrabe bistveno zmanjša (zaradi nenormalnega delovanja encimov oksidativne fosforilacije) (23).

Ščitnični hormoni vplivajo na srčno-žilni sistem tudi z delovanjem na mišični- no žilne stene. Na ta način lahko za 50–70 % zmanjšajo sistemski žilni upor in posledično znižajo diastolični KT ter povečajo končni diastolični volumen levega prekata, poleg tega pa spodbujajo tudi nastajanje vazodilatatorja dušikovega oksida. Ščitnični hormoni povečajo volumen krvi s spodbujanjem delovanja osi renin-angiotenzin-aldosteron, povečanjem eritropoeze in reabsorpcije natrija v ledvicah (23).

Prizadetost srčno-žilnega sistema zaradi hipertiroze

Ščitnični hormoni lahko na srce delujejo škodljivo preko več mehanizmov: neposredno toksično delovanje na miokard, pove-

čana občutljivost miokarda na delovanje simpatičnega živčnega sistema (preko povečanega izražanja adrenoreceptorjev β_1), znižanje koncentracije znotrajceličnega kalija in spremembe v reaktivnosti žilnega sistema (23). Posledice hipertiroze so tudi zvišan sistolični KT, zmanjšan sistemski žilni upor in diastolični KT, povečanje kontraktilnosti levega prekata, volumna krvi, porabe kisika v miokardu in povečanje minutnega volumna do 300 %. Klinično se navedene spremembe lahko odražajo kot sinusna tahikardija, AF, maligna hipertenzija in srčno popuščanje (pogosto v sklopu tahikardne kardiomiopatije) (23–25).

Tipična značilnost manifestne hipertiroze je tahikardija, ki je posledica hitre diastolične depolarizacije zaradi krajšega akcijskega potenciala (AP) v celicah sinoatrialnega vozla, zato je najpogostejša sinusna tahikardija. Dodatno ščitnični hormoni pospešijo sistolično in diastolično depolarizacijo v srčnem vzpodbujevalniku in prevodnem sistemu, zato se AP in refraktarna doba atrijskih in atrioventrikularnih miocitov skrajšata, kar lahko povzroči tudi atrijske prezgodnje srčne utripe in AF (18, 23). K aritmogenim učinkom ščitničnih hormonov lahko prispevata tudi večja gostota adrenergičnih receptorjev β na površini atrijskih kardiomiocitov (18) in povečana spontana aktivnost kardiomiocitov na stiku pljučnih ven z levim preddvorom (23).

Pri približno tretjini bolnikov s hipertirozo, zlasti pri starejših, se razvije arterijska hipertenzija (18). Hipertenzija je pogosto posledica nezmožnosti žilnega sistema za prilagoditev povečanemu utripnemu volumnu. Po vzpostavitvi evtirotičnega stanja se KT normalizira (18). Pogosta posledica hipertiroze je tudi pljučna hipertenzija, ki je nemalokrat povezana z insuficienco trikuspidalne in mitralne zaklopke. Pri bazedovki je prizadetost zaklopk lahko posledica dveh mehanizmov. Prvi je posledica povečanje sinteze glikozaminoglikana

v endokardu, kar povzroči zadebelitev zaklopke, drugi pa je zmanjšan tonus papilarnih mišic in zato njihova prenapetost, posledica pa je lahko prolaps mitralne zaklopke (23).

Hipertiroza lahko vpliva tudi na koagulacijske procese in je povezana z večjim tveganjem za nastanek venske tromboze. Pri hipertirotičnih bolnikih so ugotovili zvišane koncentracije von Willebrandovega faktorja, faktorja VIII, fibrinogena, zaviralca aktivatorja plazminogena in drugih dejavnikov tveganja za hiperkoagulabilnost krvi (26, 27).

Bolniki z dlje trajajočo nezdravljeno hipertirozo imajo povečano tveganje za srčno popuščanje (28). Desnostransko srčno popuščanje je lahko posledica volumske preobremenitve desnega prekata zaradi povečanega volumna krvi in povečanega venskega povratka, kar je posledica vpliva ščitničnih hormonov na delovanje osi renin-angiotenzin-aldosteron, eritropoezo in povečano reabsorpcijo natrija v ledvicah (18, 23). V tem primeru je lahko prisotna dilatacija desnega prekata, razširitev obroča trikuspidalne zaklopke s trikuspidalno insuficienco, ki je pogosta pri bolnikih s pljučno hipertenzijo (29). Hipertiroza lahko povzroči tudi kardiomiopatijo, povzročeno s tahikardijo. Tahikardna kardiomiopatija (v tuji literaturi se uporablja tudi izraz tirotoksična kardiomiopatija), povezana s srčnim popuščanjem, je dilatativna kardiomiopatija, ki nastane zaradi dolgotrajne tahikardije in je ob zdravljenju pogosto vsaj delno reverzibilna (24).

Tahikardna kardiomiopatija

Kardiomiopatijo, povzročeno s tahikardijo, lahko definiramo kot sindrom srčnega popuščanja, ki izvira iz pospešenega utripa. Tahikardno kardiomiopatijo lahko povzročijo različne tahiaritmije, kot so AF (najpogostejši vzrok), supraventrikularne ali ventrikularne tahiaritmije (30). Stopnja sistolične in diastolične okvare levega

prekata je povezana s hitrostjo tahiaritmi-
je in njenim trajanjem (29, 30). Strukturne
in funkcionalne spremembe v sklopu tahi-
kardne kardiomiopatije so največkrat
vsaj delno reverzibilne, temeljni pogoj za
okrevanje pa je povratek srčne frekvence
v normokardno območje (29, 30).

Patofiziološki mehanizmi, vpleteni
v nastanek tahikardne kardiomiopatije, so
kompleksni in še ne popolnoma pojasnje-
ni (31). Do dilatacije srčnih votlin pride pred-
vsem zaradi sprememb na nivoju kardio-
miocitov, ki zajemajo raztezanje celic,
zmanjšano površino preseka miocitov in
moteno poravnavo miofibril ter njihovo
hipertrofijo. Te spremembe so lahko tudi
posledica sprememb v zunajceličnem
matriksu in okrnjene vezave miocitov na
bazalno membrano (29, 31). Poleg struk-
turnih sprememb so za razvoj tahikardne
kardiomiopatije pomembne tudi elektro-
fiziološke spremembe miokarda, ki jih spre-
mljajo zmanjšana amplituda AP, zmanjšan tok
kalcija skozi L-tip kanalčkov in podaljšano
trajanje AP ter spremenjen transport kalcija
v SR (29, 30). V patogenezo tahikardne
kardiomiopatije je vključena tudi spre-
menjena energetika miokarda, ki vključuje
znižane zaloge kreatina, fosfokreatina, ATP
in glikogena ter povečano aktivnost encimov
citratnega cikla in zmanjšano aktivnost
 Na^+/K^+ -ATPaze (29, 30).

Mehanizem, ki bi lahko prispeval k tahi-
kardni kardiomiopatiji, je tudi ishemija
miokarda, do katere naj bi prišlo zaradi spre-
memb v strukturi, porazdelitvi in funkciji
koronarnega žilja, zlasti na mikrovasku-
larnem nivoju. To povzroči spremenjeno
razmerje med subendokardnim in subpe-
rikardnim koronarnim pretokom in oslabi
koronarno rezervo (31).

Ob nastanku tahikardne kardiomiopa-
tije se aktivirajo kompenzatorni nevrohu-
moralni mehanizmi, kot so povišana kon-
centracija plazemskih kateholaminov,
atrijskega natriuretičnega peptida, renina
in aldosterona (32). Ti mehanizmi predsta-

vljajo temelj medikamentozne obravnave
srčnega popuščanja. Poudarili bi tudi, da je
proženje radiofrekvenčnih pulzov pri tehniki
spinskega odmeva ob slikanju z magnet-
no resonanco kontrolirano z elektro-
kardiogramom, zato je smiselno takšno
preiskavo opraviti, ko že dosežemo ustrezen
nadzor nad srčno frekvenco (32).

Razpravljanje o obravnavi naše bolnice

Pri predstavljeni bolnici je bila glede na dol-
gotrajno simptomatiko hipertiroza najver-
jetneje dlje časa neprepoznana. Čeprav je
golša pogost znak bazedovke, pri naši bol-
nici povečana ščitnica ni bila prisotna.
Kljub temu, da raven ščitničnih hormonov
pri naši bolnici ni bila zelo povišana, se je
zaradi dolgotrajne AF s tahikardnim odgo-
vorom prekatov razvila tahikardna kardio-
miopatija. Takoj po postavljeni diagnozi
smo pričeli zdraviti tako bazedovko kot
srčno popuščanje.

V nasprotju z običajnim načinom začet-
nega zdravljenja bazedovke, tj. z uvedbo
tirostatika za čimprejšnjo normalizacijo
koncentracije ščitničnih hormonov, smo
se pri bolnici odločili za takojšnje zdra-
vljenje s terapevtskim odmerkom ^{131}I . S tem
zdravljenjem smo želeli trajno odpraviti
hipertirozo, ki je imela pri bolnici tako
pomemben vpliv na srce. Čeprav je bila bol-
nica obremenjena z jodom (že v urgentni
ambulanti je prejela amiodaron, naslednji
dan pa so ji opravili še koronarografijo z jod-
nim kontrastnim sredstvom), smo namreč
na scintigramu ščitnice ugotavljali dobro
kopičenje izotopa. Zato je bilo zdravljenje
z ^{131}I možno. Takrat še ni bilo jasno, ali bo
za obvladovanje tahikardije potrebovala
dolgotrajno zdravljenje z amiodaronom, ki
pa je ob znani hipertirozi kontraindicirano,
saj jo lahko zelo poslabša. Amiodaron lahko
namreč zaradi strukturnih podobnosti s ščit-
ničnimi hormoni in visoke vsebnosti joda
povzroča motnje v delovanju ščitnice, tako
hipertirozo kot hipotirozo (34). Ker je amio-

daron lipofilna spojina z dolgim eliminacijskim razpolovnim časom (do 100 dni), se njegovi stranski učinki lahko kažejo še mesece po prekinitvi zdravljenja (34). Ker bi zdravljenje z amiodaronom lahko poslabšalo hipertirozo, smo se takoj odločili za definitivno obliko zdravljenja ščitnične bolezni – zdravljenje z ^{131}I , brez predhodnega zdravljenja s tirostatiki. Iz slike 2 je razvidno, da smo hitro dosegli znižanje serumske koncentracije ščitničnih hormonov. Ker s prvim terapevtskim odmerkom ^{131}I nismo dosegli popolne umiritve hipertiroze, je po približno 6 mesecih prejela drugi terapevtski odmerek ^{131}I , s čimer smo dosegli terapevtski cilj. Takšni bolniki običajno potrebujejo vseživljenjsko nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, kar se je zgodilo tudi pri naši bolnici. Cilj zdravljenja z levotiroksinom je normalizacija koncentracije TSH.

Zdravljenje srčnega popuščanja je temeljilo na zdravljenju osnovne bolezni, zavori čezmernega nevrohormonskega odgovora in zmanjševanju sistemske in pljučne kongestije ter preprečevanju akutnega poslabšanja srčnega popuščanja (32). V terapijo smo uvedli zaviralec adrenergičnih receptorjev β bisoprolol, antagonist mineralokortikoidnih receptorjev spironolakton in diuretik furosemid. Pri zdravljenju srčnega popuščanja ima zaviralec adrenergičnih receptorjev β vlogo pri zmanjševanju nevrohormonske aktivacije, lahko pa smo

dosegli tudi ciljno srčno frekvenco, ki je priporočena v zdravljenju atrijske fibrilacije (v mirovanju $< 110/\text{min}$, idealno $60\text{--}80/\text{min}$) (32). Zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev ima poleg blagega diuretičnega učinka tudi pomembno vlogo pri zaviranju preoblikovanja srčne mišice. Obe zdravili s svojimi učinki podaljšujeta preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem (32). Diuretik smo pri bolnici uvedli zaradi znakov pljučne kongestije. Zdravljenje z njim je simptomatsko in ne podaljšuje preživetja bolnikov. Pri zdravljenju srčnega popuščanja lahko uporabljamo tudi zaviralce neprilizina, zaviralce angiotenzinske konvertaze, angiotenzina in zaviralce angiotenzinskih receptorjev. Za terapijo z zdravili iz navedenih skupin se nismo odločili zaradi vztrajno nizkih vrednosti KT, ki smo jih beležili pri bolnici.

ZAKLJUČEK

V prispevku predstavljamo primer bolnice s tahikardno dilatativno kardiomiopatijo in hipertirozo zaradi bazedovke. Z zgodnjim in usmerjenim zdravljenjem srčnega popuščanja in bazedovke smo vzpostavili normalno koncentracijo ščitničnih hormonov in dosegli pomembno izboljšanje delovanja srčne mišice. Pri vseh bolnikih, pri katerih načrtujemo zdravljenje z amiodaronom ali so ga prejeli v sklopu urgentne obravnave, priporočamo tirolško obravnavo (34).

LITERATURA

1. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010; 362 (15): 1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337
2. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: Data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (17): 1795-803. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.055
3. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18 (12): 1301-10. doi: 10.1093/ehjci/jex244
4. Feliciano DV, DuBose JJ. Robert James Graves (1796-1853), The Irish School of Medicine, and Graves' Disease. *Am Surg*. 2023; 31348231156771. doi: 10.1177/00031348231156771
5. Leporati P, Gropelli G, Zerbini F, et al. Etiopathogenesis of Basedow's disease. *Nuklearmedizin*. 2015; 54 (5): 204-10. doi: 10.3413/Nukmed-0739-15-04
6. Gaberšček S, Gaberšček B, Zaletel K. Incidence of thyroid disorders in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 133 (5-6): 182-7. doi: 10.1007/s00508-020-01662-5
7. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
8. Wu D, Xian W, Hong S, et al. Graves' disease and rheumatoid arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 702482. doi: 10.3389/fendo.2021.702482
9. Li J, Bai L, Wei F, et al. Effect of thyroxine in the treatment of Graves' disease: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 11: 560157. doi: 10.3389/fendo.2020.560157
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 ETA Guideline for Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; 7 (4): 167-86. doi: 10.1159/000490384
11. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008; 30 (1-2): 58-62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.010
12. Prasek K, Płazińska MT, Królicki L. Graves' disease: nuclear medicine techniques. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015; 18 (2): 110-6. doi: 10.5603/NMR.2015.0026
13. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (4-5): 398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013
14. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (12): 3704-20. doi: 10.1210/clinem/dgaa646
15. Albakri A. Thyrotoxic heart failure: ECG diagnosis and management. *Integr Mol Med*. 2019; 5 (6): 1-11. doi: 10.15761/IMM.1000350
16. Gaberšček S. Ščitnica. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p.741-69.
17. Ma C, Xie J, Wang H, et al. Radioiodine vs antithyroid meds for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2: CD010094. doi: 10.1002/14651858.CD010094.pub2
18. Anakwue RC, Onwubere BJ, Ikeh V, et al. LV function in thyrotoxicosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 189-200. doi: 10.2147/TCRM.S68752
19. Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. *Curr Heart Fail Rep*. 2008; 5 (3):170-6. doi: 10.1007/s11897-008-0026-9
20. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (16): 1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045
21. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr Probl Cardiol*. 2016; 41 (2): 65-92. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
22. Babenko AY, Bairamov AA, Grineva EN, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy. In: *Cardiomyopathies – From basic research to clinical management*. London: IntechOpen; 2012. doi: 10.5772/29331
23. Bhattad PB, Roumia M. Cardio-thyrotoxicosis syndrome. *Cureus*. 2023; 15 (4): e37659. doi: 10.7759/cureus.37659
24. Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, Lobato-Jeri CJ, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy. *touchREV Endocrinol*. 2023; 19 (1): 78-84. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.78
25. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, et al. Atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res*. 2009; 2 (1): 4. doi: 10.1186/1756-6614-2-4
26. Horacek J, Maly J, Svilijs I, et al. Prothrombotic changes in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172 (5): 537-42. doi: 10.1530/EJE-14-0801

27. Roffi M, Cattaneo F, Brandle M. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30 (2): 47–58.
28. Whitner TE, Hudson CJ, Smith TD, et al. Hyperthyroidism as tricuspid regurgitation. *Tex Heart Inst J.* 2005; 32 (2): 244–5.
29. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2019; 49 (9):808–17. doi: 10.4070/kcj.2019.0199.
30. Ellis ER, Josephson ME. What about tachycardia-induced cardiomyopathy? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2013; 2 (2): 82–90. doi: 10.15420/aer.2013.2.2.82.
31. Moe GW, Stopps TP, Angus C, et al. Serum sodium and neuroendocrine changes. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13 (1): 173–9.
32. Koželj M. Bolezni srca in obtočil. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p.119–351.
33. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118 (7): 706–14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
34. Bedernjak Bajuk N, Zaletel K. Čezmeren vnos joda in ščitnica. V: Bajuk Studen K, Bešič N, Cedilnik Gorup E, et al., eds. *Dan ščitnice*. 4. Slovensko srečanja. Ljubljana, 2019.

Prispelo 25. 9. 2024.