

Lekopochodne dysfunkcje czynności tarczycy

Mateusz
Klukowski

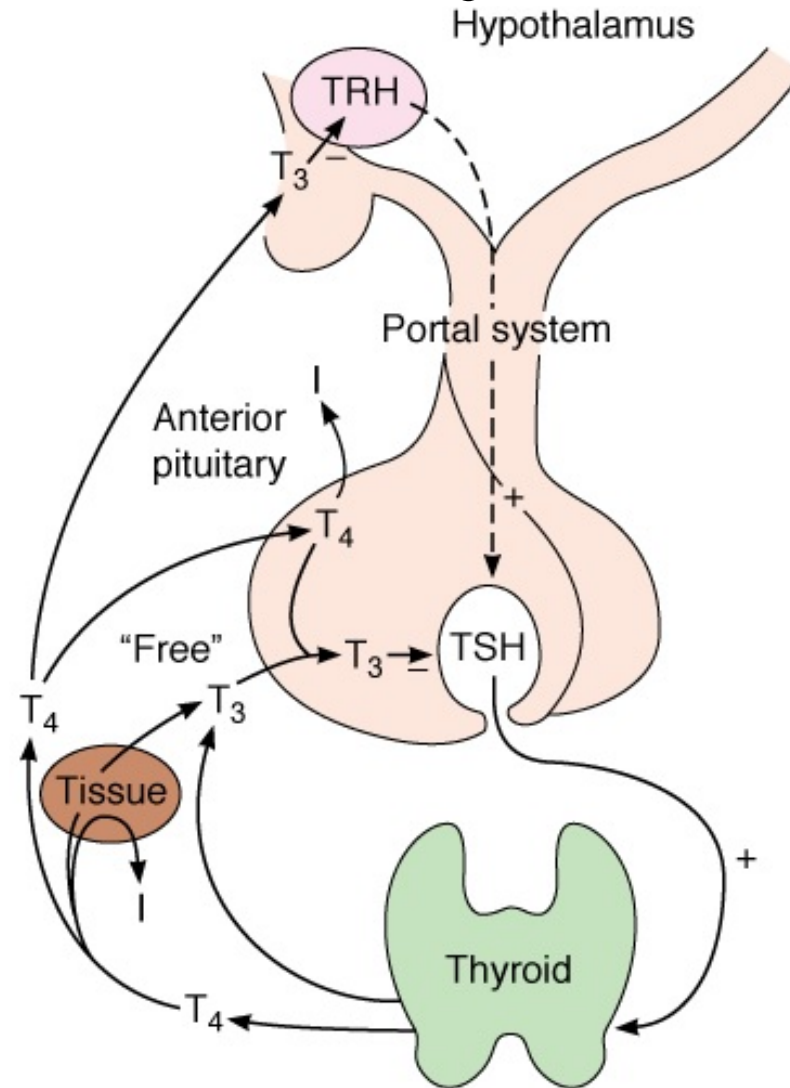




Plan spotkania

1. Fizjologia wydzielania hormonów tarczycy
2. Przypadek 1.
3. Przypadek 2.
4. Podsumowanie

Oś podwzgórze – przysadka - tarczyca



Source: Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Przypadek 1.

- 63-letni mężczyzna
- zgłasza duszność i omdlenia
- w wywiadach:
 - 2 tyg. temu – STEMI ściany przedniej
 - leczenie: PTCA + stent w LAD
 - w zaleceniach amiodaron (600 mg/d) z powodu sVT
 - kardiomiopatia rozstrzeniowa

Przypadek 1.



■ Przy przyjęciu

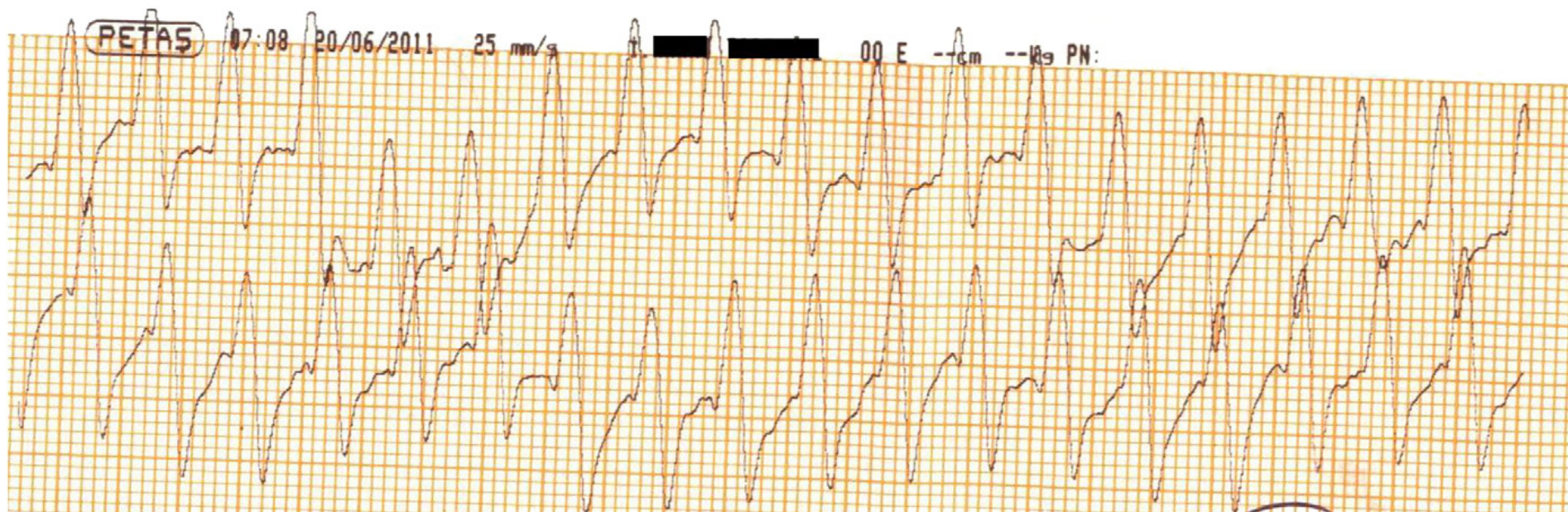
- badanie przedmiotowe bez odchyleń
- 12-odprowadzeniowe EKG:
 - AF
 - patologiczne Q w V1 – V4
- ECHO serca:
 - EF 34%
 - umiarkowana niedomykalność mitralna

Przypadek 1.

- Na OIOK-u

- epizod sVT z upośledzeniem funkcji hemodynamicznej serca, zastosowane leczenie:

- kardiowersja elektryczna (50J) z przywróceniem rytmu zatokowego
 - bolus 300mg amiodaronu z następczym ciągłym wlewem i.v.



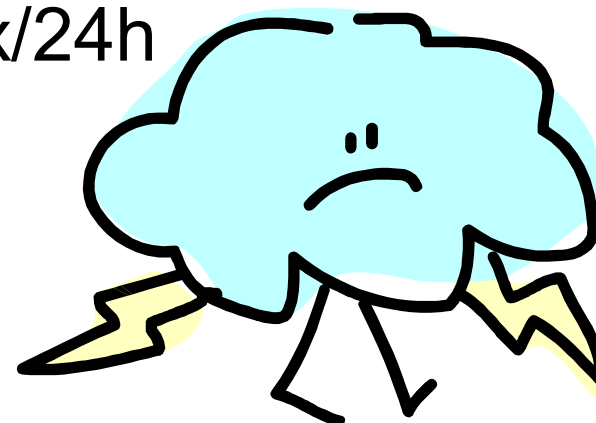
Przypadek 1.

Podczas 1. dnia hospitalizacji

- 10 epizodów monomorficznego VT bez tętna, przechodzącego okazjonalnie w VF
- leczenie: defibrylacja + wlew lidokainy

Burza elektryczna

- istotny hemodynamicznie VT 3x/24h wymagające zastosowania kardiowersji/defibrylatora/ICD
- przyczyny?





Przypadek 1.

Elektrolity:

- K^+ 4,6 mEq/dl (3,6 – 5,1)
- Mg^{2+} 2,1 mg/dl (1,8 – 2,5)
- Ca^{2+} 9,6 mg/dl (8,8 – 10,4)

EKG między atakami:

- rytm zatokowy, 78/min
- QTc 420ms (N < 440ms)

Podejrzenie epizodów VT

wywołanych niedokrwieniem

- angiografia tętnic wieńcowych
 - anatomia tętnic prawidłowa
 - stent w LAD drożny bez cech zakrzepicy
- wskaźniki zawału m. sercowego w normie



Przypadek 1.

2. dzień hospitalizacji

- 14 epizodów VT bez tętna leczonych defibrylacją
- czasowa inwazyjna elektrostymulacja serca
- nawracanie epizodów VT



Przypadek 1.

- ↓ TSH **0,01 mIU/l** (0,34 – 5,6)
- ↑ fT4 **2,68 pg/dl** (0,61 – 1,12)
- fT3 2,25 pg/dl (2,5 – 3,9)

Rozpoznanie:

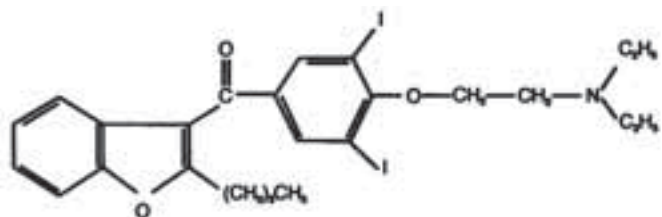
**tyreotoksykoza indukowana amiodaronem
(amiodarone-induced thyrotoxicosis – AIT)**

Leczenie: wyłączenie amiodaronu

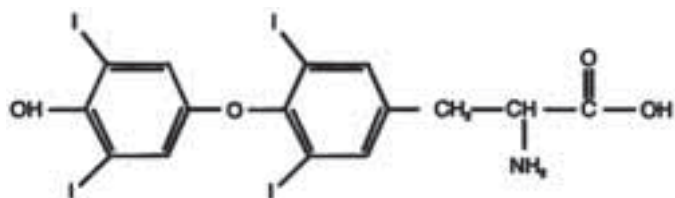
propylotiouracyl 1000mg/d + propranolol 40mg/d + prednison

Obserwacja na OIOK-u – brak nawrotów VT, pacjent wypisany 6. dnia do domu bez wystąpienia epizodów VT i objawów ze strony uk. krążenia

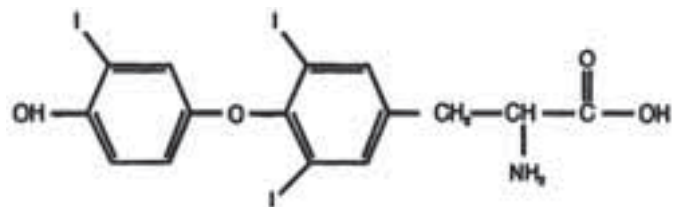
Amiodaron



a) amiodaron



b) tyroksyna (T4)



c) trijodotyronina (T3)

- III klasa leków antyarytmicznych
- wydłuża okres repolaryzacji (wpływ na kanały Na, Ca i K)
- kumuluje się w tk. tłuszczowej, wątrobie, płucach, nerkach, m. sercowym, mięśniach szkieletowych, tarczycy i mózgu – długi efekt terapeutyczny i $T_{1/2}$
- 200mg = 75mg jodu (10% leku ulega dejodynacji = uwalnianych 7 – 21 mg jodku)
- zapotrzebowanie na jod 150 – 300 µg/d



Amiodaron – wpływ na tarczycę

Działanie samej cząsteczki

- hamowanie wejścia hormonów do komórki
- blokowanie dejodynaz t. 1 i 2
- blokowanie wiązania T3 z receptorem
- działanie cytotoksyczne na tyreocyty

Przeładowanie jodem

- brak wyjścia z bloku Wolffa – Chaikoff'a
- wywołane jodem wzmocnienie procesów autoimmunologicznych
 - ↑IgG
 - ↑ immunogenności Tg
- efekt Jod - Basedowa

Dysfunkcja tarczycy dotyczy **14 – 18%** pacjentów leczonych amiodaronem / rok leczenia

Nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem (amiodarone-induced thyrotoxicosis – AIT)

- obszary endemicznego niedoboru jodu
- ↑ czas trwania terapii = ↑ ryzyka
- K : M 3:1
- klinicznie:
 - efekt antyadrenergiczny amiodaronu maskuje objawy tyreotoksykozy
 - zazwyczaj pogorszenie choroby kardiologicznej
 - wole / tkliwość tarczycy +/-

Nadczynność tarczycy indukowana amiodaronem (amiodarone-induced thyrotoxicosis – AIT)

	Typ I	Typ II
wcześniejsza patologia tarczycy	obecna	brak
p/ciała p/tarczycowe	często obecne	zazwyczaj brak
wole	często obecne	zazwyczaj brak
patogeneza	efekt Jod - Basedow	destrukcyjne zapalenie tarczycy
odpowiedź na tioamidy	jest	brak
odpowiedź na GKS	prawdopodobnie brak	jest



Niedoczynność tarczycy indukowana amiodaronem (amiodarone-induced hypothyroidism – AIH)

- obszary bez niedoboru jodu
- ryzyko niezależne od dawki
- zwykle pierwsze 18 miesięcy
- ↑ ryzyka u:
 - osób starszych,
 - kobiet,
 - chorych z zapaleniem typu Hashimoto
 - osób z p/ciałami anty-TPO i anty-Tg



Niedoczynność tarczycy indukowana amiodaronem (amiodarone-induced hypothyroidism – AIH)

- klinicznie:
 - męczliwość
 - nietolerancja zimna
 - upośledzenie sprawności intelektualnej
 - suchość skóry
- patogeneza – brak powrotu do prawidłowej funkcji tarczycy po bloku Wolffa - Chaikoffa

Amiodaron

Eutyreoza	Hipertyreoza	Hipotyreoza
↑fT4	↑fT4	↓fT4
↓fT3	↑fT3	↓fT3
↑TSH <10mU/l (normalizacja po 3 miesiącach)	↓TSH (zwykle nieoznaczalny)	↑TSH >10mU/l
	p/ciała p/tarczycowe +/-	p/ciała p/tarczycowe zazwyczaj obecne



Przypadek 2.

- 59-letnia kobieta z wieloletnią ChAD, dotychczas leczona stałą dawką węglanu litu z dobrym efektem klinicznym
- zgłaszała następujące objawy (4 ost. tyg.):
 - zmniejszona senność
 - chwiejność nastroju
 - odhamowanie seksualne
 - zachowania impulsywne (przymus wydawania)
 - objawy psychotyczne
- objawy zgodne z wcześniejszymi epizodami maniakalnymi
- niedawna zamiana węglanu litu na aripiprazol przez nowego psychiatrę



Przypadek 2.

W wywiadach:

- liczne hospitalizacje z powodu ChAD
- RZS
- hipercholesterolemia
- zespół drażliwego jelita
- od > 3 lat kliniczna eutyreoza z niskim TSH i prawidłowym fT4

Wcześniejsze leczenie:

- risperidon
- aripiprazol
- kwetiapina
- węglan litu
- kwas walproinowy

Obecne leczenie

- aripiprazol + simwastatyna + aspiryna



Przypadek 2.

Badanie przedmiotowe:

- łagodny obustronny wytrzeszcz
- tarczyca niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym
- drżenie drobnofaliste kk. górnych
- obrzęk kk. dolnych
- wygórowane odruchy ścięgniste



Przypadek 2.

Odchylenia w badaniach dodatkowych:

- ↓TSH **< 0,005** mIU/l (0,60 – 3,30)
- ↑fT4 **2,11** ng/ml (0,71 – 1,40)

Leczenie: węglan litu + risperidon +
kwetiapina

Przypadek 2.

	Dni hospitalizacji				
	5.	7.	11.	12.	13.
TSH	<0,005	-	<0,005	-	-
fT4	1,81	-	1,57	-	-
fT3	-	-	-	-	4,4 (0,2-0,4ng/dl)
objawy	normalizacja odruchów, brak drżenia	brak poprawy objawów psychiatrycznych i bezsenności			
leki	-	↑risperidonu, zolpidem zamiast kwetiapiny	-	↑risperidonu	kwetiapina zamiast zolpidemu

Rozpoznano nadczynność tarczycy

włączone leczenie – metamazol

całkowita poprawa do 19. dnia



Lit

Indukcja hipotyreozy i działanie goitrogenne:

- **bardzo często**
- hamowanie wychwytu jodu przez tarczycę
- retencja jodu w pęcherzykach tarczycowych
- hamowanie uwalniania T4 i T3
- hamowanie wątrobowej konwersji T4 do T3

Indukcja tyreotoksykozy

- rzadziej
- wzmacnianie autoimmunologicznych procesów zapalnych
- zaburzenie kinetyki jodu
- bezpośrednie działanie cytotoksyczne
- efekt Jod – Basedow
- współwystąpienie ChGB



Przypadek 2.

Możliwe scenariusze:

- niezależne nałożenie się objawów ChAD i nadczynności tarczycy
- odstawienie litu – efekt z odbicia i ujawnienie kontrolowanej nadczynności tarczycy pod maską epizodu maniakalnego
- odstawienie litu – wywołanie epizodu maniakalnego i jawnej nadczynności



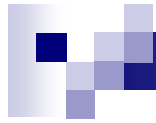
Podsumowanie

- Leki w różny sposób „atakują” tarczycę
- Różny efekt kliniczny lub laboratoryjny
- Tarczyca przyczyną zaostrzenia choroby na pierwszy rzut oka niezwiązanej z tym gruczołem
- Amiodaron i lit to tylko dwa wybrane przykłady z całej góry medykamentów wpływających na tarczycę



Bibliografia

1. **Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology**, 9th Edition, D. G. Gardner, D. Shoback, McGraw Hill & Lange;
2. **Therapy-resistant ventricular tachycardia caused by amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case report of electrical storm**; American Journal of Emergency Medicine (2012) 30, 2092.e5–2092.e7
3. **Recognizing thyrotoxicosis in a patient with bipolar mania: a case report**; Catherine See-Ning Lee and Burton Hutto, *Annals of General Psychiatry* 2008, 7:3
4. **How medications affect thyroid function**; Betty J Dong, *West J Med.*, 2000;172:102-106
5. **Drugs and Thyroid**; Joe George, Shashank R Joshi, JAPI vol. 55 March 2007



Dziękuję za uwagę