

Valutazione della funzionalità tiroidea in pazienti sottoposti a by-pass aorto coronarico: follow-up a sei mesi*

Maria Serena Parri, Alfredo Giuseppe Cerillo, Isabella Giannelli, Giuliana Fontani, Mattia Glauber, Aldo Clerico, Simona Storti
Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, "Ospedale G. Pasquinucci", Massa

ABSTRACT

Evaluation of thyroid function in coronary artery bypass grafting patients: a six months follow-up study

The nonthyroidal illness syndrome (NTIS) is considered to be a transient and completely reversible phenomenon in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. Aim of this study was to assess the recovery of normal thyroid function in patients six months after uncomplicated CABG. Thyroid profile was evaluated in 22 consecutive patients, six time points until to 6 months after surgery. Thyroid profile were assessed by AxSYM® (Abbott laboratories). A typical NTIS was observed in all patients, mean FT3 concentration being reduced to about 80% at the end of surgery; ($p < 0.0001$ by ANOVA for repeated measures). After six months, thyroid function was normal in 18 patients (81.81%), while NTIS persisted in one patient, and some other significant thyroid function alterations were evidenced in 4 out of 22 patients. Further studies are needed to define the long term consequences of the postoperative NTIS on thyroid function.

RIASSUNTO

La "sindrome da bassa T3" è considerata un fenomeno transitorio e completamente reversibile che si riscontra in pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarici. In questo lavoro è stato valutato il recupero della normale funzionalità tiroidea a 6 mesi dall'intervento. Gli ormoni tiroidei sono stati misurati nel sangue di 22 pazienti consecutivi mediante metodi immunoenzimatici, utilizzando il sistema AxSYM® (Abbott laboratories) fino a sei mesi dopo l'operazione. In tutti i pazienti è stata riscontrata la caratteristica "sindrome da bassa T3". In particolare, la concentrazione media del FT3 al termine dell'intervento è risultata ridotta a circa l'80% del valore basale. Dopo 6 mesi, la funzionalità tiroidea era ritornata normale in 18 pazienti (81.81%). Comunque, alcune significative alterazioni della funzionalità tiroidea sono state osservate in 4 dei 22 pazienti studiati. Sono necessari però ulteriori approfondimenti per chiarire le conseguenze a lungo termine della "sindrome da bassa T3" sulla funzionalità tiroidea.

INTRODUZIONE

La cardiocirurgia rappresenta una delle cause meglio conosciute della "sindrome da bassa T3" (*nonthyroidal illness syndrome*, NTIS), (1,2,3), una condizione caratterizzata da bassi livelli circolanti di triiodotironina (T3) in assenza di patologia tiroidea intrinseca, principalmente dovuta alla ridotta conversione periferica della tiroxina (T4) a T3. Anche se la NTIS è solitamente considerata un'alterazione benigna e totalmente reversibile della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisario-tiroideo (4), alcuni recenti studi hanno dimostrato una correlazione fra l'entità della riduzione postoperatoria del FT3 e la prognosi dei pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici, mettendo in evidenza che un alterato metabolismo tiroideo può persistere anche molti giorni dopo un intervento di bypass aorto-coronarico (BPAC) (5,6,7). In letteratura non sono invece presenti, secondo le nostre conoscenze, dati sul decorso a lungo termine della NTIS in pazienti sottoposti a BPAC.

La NTIS è stata recentemente identificata come un importante fattore prognostico predittivo di morte nei pazienti con malattie cardiache (8, 9). Inoltre, studi precedenti su pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (10) hanno evidenziato l'esistenza di un'associazione fra la persistenza a lungo termine di anomalie nei valori degli ormoni tiroidei e una prognosi infausta.

Ipotizzando che un basso livello di T3 persistente nel tempo possa influenzare negativamente la prognosi dei pazienti operati, abbiamo valutato il metabolismo degli ormoni tiroidei fino a sei mesi in pazienti sottoposti a BPAC non complicato.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati considerati tutti i pazienti sottoposti ad intervento di BPAC isolato ricoverati presso il nostro istituto dal

*Lavoro premiato al Congresso SIBioC 2004, Padova. Accettato nel 2005

1 Gennaio 2003 al 15 febbraio 2003. Le seguenti condizioni sono state considerate criterio d'esclusione: presenza di patologie intrinseche della tiroide, anomalie del profilo tiroideo al ricovero, somministrazione di farmaci che notoriamente interferiscono con la funzionalità tiroidea (11), presenza di disfunzioni epatiche o renali o di concomitanti malattie sistemiche; sono stati inoltre esclusi pazienti che dopo l'intervento mostravano difetti cardiovascolari residui (ischemia residua, scompenso cardiaco). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale "G. Pasquinucci"; tutti i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato.

Analisi dei campioni

Campioni di sangue sono stati prelevati da tutti i pazienti a 6 tempi diversi: all'ingresso in ospedale, a 0, 12, 48 e 120 ore dopo l'intervento ed al follow-up a 6 mesi. Il sangue è stato raccolto in provette Vacutainer SST (Serum Separator Tubes), immediatamente centrifugate; il siero è stato poi congelato a -20°C fino al momento dell'analisi. Tutti i campioni dello stesso paziente sono stati analizzati nella stessa sessione, per minimizzare l'eventuale errore inter-assay. Su tutti i campioni sono stati misurati T3, T3 libero (FT3), T4 libero (FT4) and TSH (thyroid stimulating hormone) con AxSYM[®] microparticle enzyme immunoassay (MEIA, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Roma, Italia) utilizzando kits appropriati prodotti da Abbott. Inoltre, sempre sullo stesso campione, sono stati misurati T4 e la capacità totale legante (T-uptake) con AxSYM[®] fluorescence polarization immunoassay (FPIA, Abbott laboratories, Diagnostic Division, Rome, Italy).

L'indice di tiroxina libera (FTI), una misura accurata della disponibilità di T4 libero (12), è stato calcolato con la seguente equazione dal T4 e T-uptake: $\text{FTI} = \text{T4}/\text{T-uptake}$. Nel nostro laboratorio, i coefficienti di variazione intra-assay, inter-assay e la sensibilità sono rispettivamente: 4%, 5.15% e 0.012 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ per TSH, 2.67%, 1.18% e 0.017 pmol/l per FT3, 4%, 2.8% e 0.3 ng/ml per T3, 1.93%, 1.7% e 5.2 pmol/l per FT4, 1.6%, 1.83%, e 1.05 $\mu\text{g}/\text{dl}$ per T4, 1.53% e 1.18% per T-uptake. Gli intervalli di riferimento in uso presso il nostro laboratorio sono: T3 0.45 - 1.37 ng/ml , T4 4.5 - 12 $\mu\text{g}/\text{dl}$, FT3 2.23 - 5.35 pmol/l , FT4 9.14 - 23.81 pmol/l , TSH 0.47 - 4.64 $\mu\text{IU}/\text{ml}$, e T-uptake 0.66 - 1.27.

Anestesia e tecnica chirurgica

Le procedure per l'anestesia e la chirurgia utilizzate in questa serie sono già state precedentemente descritte in dettaglio (13). In tutti i pazienti è stato utilizzato un protocollo TIVA ("total intra-venous anaesthesia") per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale con diazepam, fentanyl, pancuronium e propofol. La scelta di utilizzare o meno la circolazione extracorporea (CEC) è stata lasciata al chirurgo operatore, principalmente sulla base della gravità e dell'estensione della patologia. Quando utilizzata, la CEC è stata condotta in ipotermia moderata

(34°C). Una cardioplegia ipercalémica ematica calda anterograda intermittente è stata impiegata in tutti i casi.

Follow-up

Nell'Agosto 2003 tutti i pazienti sono stati richiamati per un controllo che prevedeva una visita generale, un ECG a dodici derivazioni, una ecocardiografia e un prelievo di sangue, trattato come già descritto sopra.

Analisi statistica

I dati demografici di ogni paziente, così come le caratteristiche operatorie e postoperatorie, sono stati raccolti in modo prospettico. Eventi postoperatori che hanno messo in pericolo la vita del paziente (infarto miocardio perioperatorio, insufficienza renale acuta, eventi cerebrovascolari, insufficienza respiratoria o sanguinamento severo) sono state considerate complicazioni maggiori e hanno comportato l'esclusione del paziente dallo studio.

Le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard. Le variabili dicotomiche sono state espresse come percentuali e sono state analizzate mediante test di Fisher. Le variabili continue distribuite normalmente sono state analizzate con il test T di Student per dati non appaiati. Le concentrazioni ormonali ai differenti tempi sono state analizzate con il test T di Student per dati appaiati. L'andamento delle concentrazioni ormonali nel tempo è stato analizzato con l'ANOVA per misure ripetute. L'analisi multipla post-hoc è stata condotta con il test di Bonferroni. Tutte le elaborazioni sono state fatte usando Statview 5.0 per Apple McIntosh (SAS Institute Inc, Cary, NC). Un valore di $p \leq 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Pazienti

Sono stati considerati 31 pazienti. Di questi, uno presentava ipotiroidismo, due un'insufficienza renale cronica, uno era in cura con amiodarone. Questi 4 pazienti sono stati quindi esclusi prima dell'intervento. Dei 27 rimasti, 4 sono stati esclusi in un secondo tempo perché hanno ricevuto amiodarone durante il periodo di studio per il trattamento della fibrillazione atriale insorta in seguito all'intervento, ed uno perché ha presentato ischemia postoperatoria residua. In conclusione sono stati arruolati 22 pazienti, la cui età media era 66.3 ± 9.7 anni (18 uomini e 4 donne). Le caratteristiche all'ingresso e operatorie sono riportate in tabella 1.

Nessun paziente è deceduto. Sei pazienti (27.3%) hanno avuto 10 complicazioni postoperatorie. Il periodo medio di degenza nel reparto di terapia intensiva è stato di 24 ± 12 ore, mentre la degenza ospedaliera totale media, incluso il periodo di riabilitazione cardiaca e respiratoria, è stata di 9 ± 5 giorni.

Tabella 1

Dati pre-operatori e operatori

Pre-operatori	
T3, ng/ml	0.9±0.2
FT3, pmol/l	3.3±0.5
T4, µg/dl	8.3±1.5
FT4, pmol/l	13.4±2.2
TSH, µIU/ml	2.1±1.4
Età, anni	66.3±9.7
Uomini, n (%)	18 (81.8)
Ipertensione, n (%)	16 (72.7)
Diabete, n (%)	8 (36.4)
Fumatori, n (%)	16(72.7)
Dislipidemia	17 (77.3)
Precedente IMA, n (%)	15 (68.2)
PDVS, mmHg	14±5
FEVS, %	50±9
FEVS ≤ 40%, n (%)	5 (22.7%)
Operatori	
Chirurgia elettiva	14 (63.6)
OPCAB	3 (13.6)
Durata chirurgia, min	233.2±52.5
CEC, min	101.3±27.3
Cross Clamp, min	59.9±15.3
Graft n.	3.0±1.0

IMA: infarto acuto del miocardio; PDVS: pressione diastolica ventricolare sinistra; FEVS: frazione di eiezione ventricolare sinistra; OPCAB: off-pump coronary artery bypass grafting; CEC: circolazione extracorporea

Determinazione degli ormoni tiroidei

FT3. La concentrazione dell'FT3 si è modificata significativamente durante il periodo postoperatorio ($p < 0.0001$), raggiungendo il valore minimo 48 ore dopo l'intervento. Dopo 5 giorni l'FT3 era ancora ridotto (2.3 ± 0.6 pmol/l, $p < 0.0001$ vs basale) (Figura 1). In particolare, l'FT3 era ancora al di sotto del limite inferiore di normalità (2.23 pmol/l) in 9 pazienti (40.9%) dopo 5 giorni. Nessuna delle variabili basali, intraoperatorie o postoperatorie considerate è risultata essere associata con l'entità della riduzione postoperatoria dell'FT3. Dopo 6 mesi, la concentrazione media dell'FT3 non era statisticamente diversa da quella basale (3.5 ± 0.8 pmol/l vs 3.3 ± 0.5 pmol/l, $p = 0.27$). Comunque, il valore dell'FT3 era sopra il limite inferiore di riferimento in 2 pazienti mentre era sotto tale limite in altri due pazienti.

T3. La concentrazione del T3 si è modificata in modo simile ($p < 0.0001$) (Figura 1), raggiungendo il minimo 12 ore dopo l'intervento (0.524 ± 0.178 ng/ml), rimanendo ancora bassa dopo 5 giorni (0.620 ± 0.176 ng/ml, $p < 0.0001$ vs basale) ed a 6 mesi (0.727 ± 0.198 , $p = 0.009$ vs basale).

T4. Anche la concentrazione di T4 ha mostrato una varia-

zione postoperatoria simile ($p < 0.0001$) (Figura 2), pur rimanendo nell'intervallo di riferimento per tutti i pazienti durante il periodo di degenza ospedaliera. Dopo 6 mesi, la concentrazione era significativamente più bassa del valore basale (6.9 ± 1.4 ng/ml vs 8.3 ± 1.4 ng/ml, $p = 0.0003$), ed era sotto il limite inferiore di normalità in un paziente.

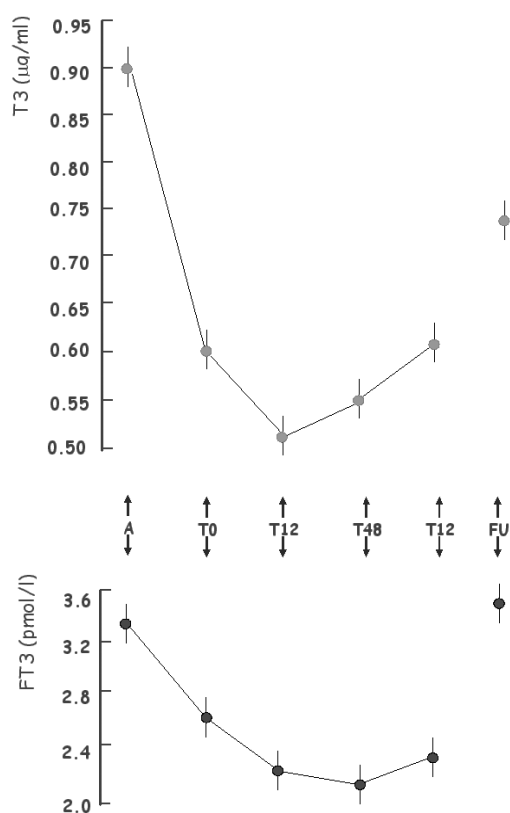
FT4. La concentrazione di FT4 è risultata significativamente più elevata nel postoperatorio ($p < 0.0001$) (Figura 2), pur rimanendo nel range di normalità per tutto il periodo dello studio. Dopo 6 mesi il valore di FT4 non era diverso da quello basale (12.7 ± 3.1 pmol/l vs 13.4 ± 2.1 pmol/l, $p = 0.36$).

Lo FTI ha mostrato un andamento simile (Figura 3).

TSH. La concentrazione di TSH è diminuita fino a 12 ore dopo l'intervento ($p < 0.0001$; 0.64 ± 0.49 µIU/ml) (Figura 3). Dopo 5 giorni il valore di TSH era simile al valore basale (2.1 ± 1.3 µIU/ml vs 2.1 ± 1.4 µIU/ml, $p = 0.72$), e rimaneva su tali valori anche dopo 6 mesi.

Follow-up

Al follow-up a 6 mesi nessun paziente aveva sintomi

**Figura 1**

Media ± 1 errore standard di T3 e FT3 misurati a sei diversi tempi: A: ingresso in ospedale; 0: subito dopo la fine dell'intervento; 12, 48, 120: 12, 48 e 120 ore dopo l'operazione; FU: follow-up a 6 mesi.

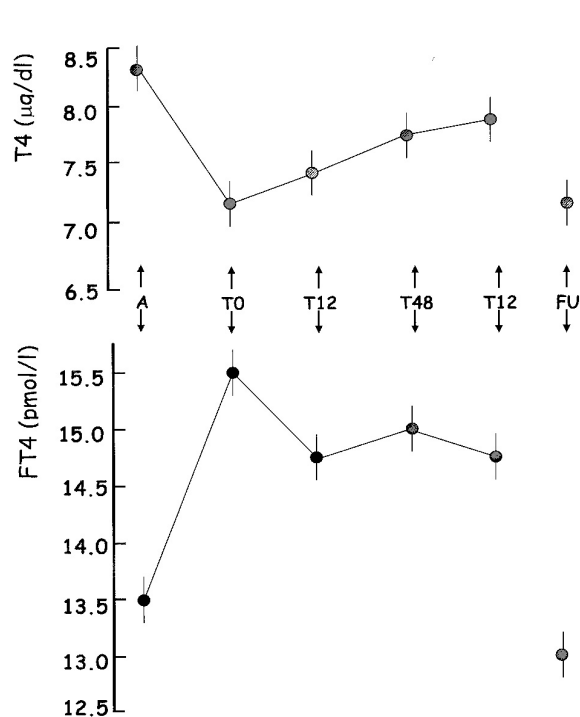


Figura 2

Media ± 1 errore standard di T4 e FT4 misurati a sei diversi tempi: A: ingresso in ospedale; 0: subito dopo la fine dell'intervento; 12, 48, 120: 12, 48 e 120 ore dopo l'operazione; FU: follow-up a 6 mesi.

riferibili ad angina. L'ECG era nella norma così come l'ecocardiografia. Per 20 pazienti la classe NYHA non è cambiata, mentre 2 pazienti, classificati prima dell'intervento come NYHA \geq III, dopo 6 mesi sono risultati in classe NYHA II. La frazione di eiezione media non era significativamente diversa dal basale.

Il profilo tiroideo era normale in 18 (81.8%) pazienti; un paziente mostrava un quadro di ipotiroidismo conclamato (T3 0.3 ng/ml, T4 3.1 µg/dl, FT3 2.2 pmol/l, FT4 5.7 pmol/l, TSH 45.4 µIU/ml, T-uptake 0.77, FTI 4.1 µg/ml), con elevazione del titolo anticorpale verso la tireoperossidasi (>1000 U/ml), e un quadro ecografico di tiroidite.

Un secondo paziente mostrava valori bassi di FT3 e T3 (T3 0.4 ng/ml, T4 9.0 µg/dl, FT3 2.2 pmol/l, FT4 16.9 pmol/l, TSH 1.5 µIU/ml, T-uptake 0.77, FTI 11.7 µg/ml) senza evidenza di alcuna patologia tiroidea in atto.

Due pazienti mostravano un quadro clinico compatibile con la diagnosi di ipertiroidismo (T3 0.99 ng/ml, T4 8.7 µg/dl, FT3 5.5 pmol/l, FT4 19.72 pmol/l, TSH 0.006 µIU/ml, T-uptake 0.63, FTI 13.8 µg/ml, T3 1.3 ng/ml, T4 8.2 µg/dl, FT3 5.8 pmol/l, FT4 15.3 pmol/l, TSH 0.009 µIU/ml, T-uptake 0.82, FTI 10.0 µg/ml) ma erano entrambi asintomatici con ecografia della tiroide nella norma.

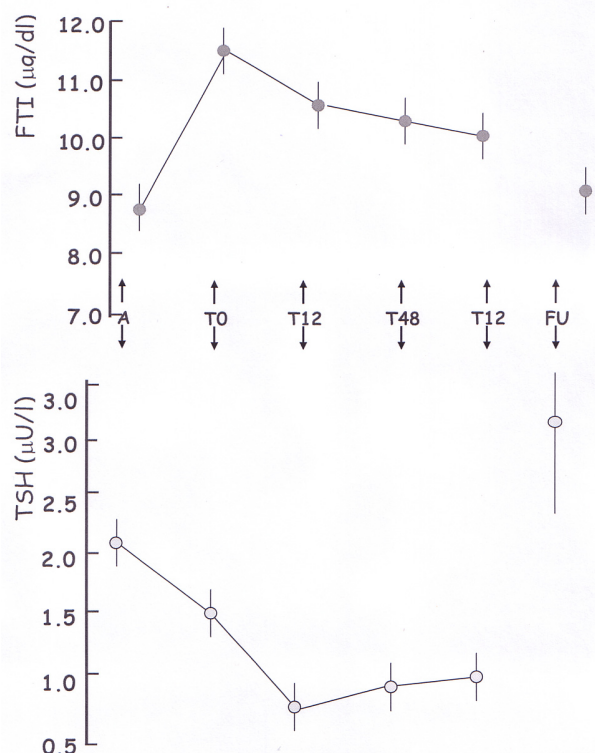


Figura 3

Media ± 1 errore standard del FTI e del TSH misurati a sei diversi tempi: A: ingresso in ospedale; 0: subito dopo la fine dell'intervento; 12, 48, 120: 12, 48 e 120 ore dopo l'operazione; FU: follow-up a 6 mesi. L'ampiezza dell'errore standard è dovuto al valore misurato in un singolo paziente che aveva una concentrazione di TSH eccezionalmente alta (45.4 µIU/ml).

DISCUSSIONE

I nostri dati suggeriscono che la cardiocirurgia provochi una NTIS che può persistere per molti giorni o settimane, e che non tutti i pazienti recuperino rapidamente da tale condizione. Infatti, in 9 dei 22 pazienti studiati (40.9%) il profilo tiroideo era ancora profondamente alterato a 5 giorni dall'intervento, ed uno di loro (4.5%) mostrava ancora il quadro tipico della NTIS al follow-up a 6 mesi. Questo dato è di particolare interesse, alla luce dei risultati di studi recenti studi che hanno dimostrato che un alterato metabolismo tiroideo ha un impatto negativo sulla prognosi dei pazienti cardiopatici (8,9).

La NTIS è stata considerata come un fenomeno adattativo, volto principalmente a ridurre il catabolismo in condizioni patologiche (4), ma l'ipotesi che, una volta corretta la patologia, la funzionalità tiroidea si normalizzi rapidamente non è mai stata dimostrata, almeno in pazienti sottoposti a BPAC. Studi precedenti su pazienti con insufficienza cardiaca congestizia che presentavano una NTIS (10), hanno dimostrato che il ripristino della normale funzionalità tiroidea era associata con una prognosi significativamente migliore, suggerendo che la NTIS possa

avere un importante impatto clinico e che possa influenzare negativamente la sopravvivenza dei pazienti cardiopatici.

Gli autori sono propensi a ritenere che la mancata normalizzazione del profilo tiroideo, osservata in 4 pazienti su 22 a 6 mesi da un intervento cardiocirurgico, non sia un evento casuale. Un paziente mostrava un quadro di ipotiroidismo conclamato con evidenze ecografiche di tiroidite: resta molto difficile stabilire se tale evento sia o meno in relazione allo stress chirurgico. Le più sfumate alterazioni della funzionalità tiroidea osservate in altri tre pazienti rappresentano invece più probabilmente un quadro di incompleta risoluzione della NTIS. In un caso la sindrome da bassa T3 postoperatoria non era ancora risolta a 6 mesi, senza che si verificassero eventi patologici intercorrenti, e senza evidenza di patologie tiroidee intrinseche. Gli altri due pazienti mostravano un quadro di ipertiroidismo subclinico con TSH soppresso. Ci sono almeno due possibili spiegazioni per questo fenomeno: primo, un ipertiroidismo transitorio potrebbe rappresentare uno stadio intermedio di recupero dalla NTIS; secondo, questo fatto potrebbe riflettere un peggioramento di una preesistente ma latente patologia tiroidea scatenato dall'intervento chirurgico. E' interessante notare che entrambi questi pazienti avevano un TSH vicino ai limiti inferiori della norma prima del BPAC.

Anche se i nostri dati derivano da uno studio effettuato su una piccola popolazione e per un periodo di tempo relativamente breve, noi pensiamo che, interpretandoli alla luce di altri recenti studi (5,8,9), potrebbero portare alla riconsiderazione delle relazioni esistenti fra la tiroide e il cuore in pazienti cardiopatici. Sarebbe a nostro avviso utile effettuare un'accurata valutazione del profilo tiroideo nei pazienti sottoposti a BPAC prima della dimissione dall'ospedale, che dovrebbe essere ripetuta anche nelle seguenti visite di controllo in quei pazienti che mostrano una NTIS persistente alla dimissione. Studi ulteriori sono necessari per definire sia le conseguenze a lungo termine della cardiocirurgia sul metabolismo tiroideo, sia gli effetti della NTIS postoperatoria sull'omeostasi cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Klemperer JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. *Thyroid* 2002;12:517-521.
2. Afandi B, Schussler GC, Arafeh AH, Boutros A, Yap MG, Finkelstein A. Selective consumption of thyroxine-binding globulin during cardiac bypass surgery. *Metabolism* 2000;49:270-274.
3. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151-164.
4. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery: to treat or not to treat? *N Eng J Med* 1995;333:1562-1563.
5. Cerillo AG, Sabatino L, Bevilacqua S, Farneti PA, Scarlattini M, Forini F, Glauber M. Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:82-87.
6. Sabatino L, Cerillo AG, Ripoli A, Pilo A, Glauber M, Iervasi G. Is the low tri-iodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. *J Endocrinol* 2002;175:577-586.
7. Thrush DN, Austin D, Burdash N. Cardiopulmonary bypass temperature does not affect postoperative euthyroid sick syndrome? *Chest* 1995;108:1541-1545.
8. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JJ, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81:443-447.
9. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-713.
10. Hamilton MA. Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S48-S53.
11. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688-1694.
12. Wilke TJ. Estimation of the free thyroid hormone concentrations in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1986;32:585-592.
13. Cerillo AG, Bevilacqua S, Storti S, Mariani M, Kallushi E, Ripoli A, Clerico A, Glauber M. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2003;23:552-559.