

Asociación entre hipertiroidismo y patología hepática. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Parodi Roberto¹, Montero Javier¹, Ferretti María Victoria¹, Chiganer Gastón^{1,2}, Lema Silvina¹, Ferrado Martín¹, Egri Natalia¹, Altonaga Mariel², Ferretti Sebastián³, Carlson Damián¹, Greca Alcides¹

¹ 1ª Cátedra de Clínica Médica. Servicio de Clínica Médica.

² Servicio de Endocrinología. ³ Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital Provincial del Centenario. Rosario

Glánd Tir Paratir 2008; (17): 28-33

Resumen

La glándula tiroidea y el hígado mantienen estrechos lazos fisiológicos y por consiguiente patológicos. El aumento del metabolismo basal asociado a la hiperfunción tiroidea produce alteraciones en los parámetros de función hepática que en determinadas circunstancias se hacen clínicamente relevantes. Por otro lado, ambos órganos pueden ser agredidos por fenómenos autoinmunes. Presentamos dos casos en los cuales se observan estas alteraciones. En el primero, una paciente con hipertiroidismo, colestasis e hipertensión pulmonar que se resuelve adecuadamente con tratamiento antitiroideo. En el segundo, una asociación entre hepatitis autoinmune y enfermedad de Graves que requirió tratamiento combinado (antitiroideo e inmunosupresor).

Palabras Clave: hipertiroidismo, hepatitis autoinmune, hipertensión arterial pulmonar.

Summary

Association between hyperthyroidism and liver disease

The liver and the thyroid gland are physiologically and pathologically linked. An increase of basal metabolism associated with hyperthyroidism produces alterations in liver function which becomes clinically relevant in certain circumstances. Besides, both organs can be the target of autoimmune disease. Two illustrative cases are presented. The first one is that of a female patient with hyperthyroidism, cholestasis and pulmonary hypertension that is controlled with antithyroid treatment. The second one is an association of autoimmune hepatitis and Graves disease that required a combined treatment with antithyroid and immunosuppressant drugs.

Key words: hyperthyroidism, liver disease, autoimmune hepatitis

Introducción

El hígado y la glándula tiroidea son dos órganos estrechamente relacionados entre sí tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico¹. Las hormonas tiroideas están involucradas en la regulación del metabolismo de todas las células, incluido el hepatocito, y a su vez el hígado es el encargado de la metabolización de las hormonas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), determinando una acción directa sobre la regulación del sistema endocrino^{1,2}.

Se han observado la coexistencia de alteraciones de la función tiroidea (hipo e hipertiroidismo) con procesos hepáticos, que incluyen alteraciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, colestasis y hepatitis autoinmune (HAI) entre otros. Los mecanismos fisiopatogénicos son variados involucrando fenómenos de autoinmunidad y estados hipermetabólicos entre los más frecuentes²⁻⁷. Presentamos dos casos de hiperfunción tiroidea y alteraciones hepáticas.

Recibido para publicación: 20/11/07

Aceptado: 03/03/08

Correspondencia: Roberto Parodi

e-mail: reparodi@clinico-unr.com.ar

Caso 1: mujer de 44 años que consulta por ictericia, coluria, hipocolia y prurito de 12 meses de evolución que se exacerba en los últimos 30 días, acompañados de fiebre y dolor en hipocondrio derecho (HD). Antecedentes: diagnóstico de hipertiroidismo hace 10 meses para lo cual realizó tratamiento con metimazol con respuesta parcial y posterior abandono del mismo hace 8 meses.

Examen físico: presión arterial 150/60 mmHg, frecuencia cardíaca 60 latidos/min; exoftalmos, escleras ictéricas; ingurgitación yugular 5/6 con colapso parcial, bocio. Examen cardíaco: segundo ruido hiperfonético, soplo sistólico 3/6 polifocal, predominante en foco tricuspídeo. Abdomen levemente doloroso en hipocondrio derecho; edema bimalleolar simétrico. Al ingreso el paciente presentaba el siguiente laboratorio (Tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio de ingreso

Hematocrito (%)	26
Tiempo de protrombina (segundos)	17
Tasa de protrombina (%)	55
VES (mm/1ª hora)	70
Bilirrubina total (mg/dl)	27
Bilirrubina directa (mg/dl)	22
ASAT (UI/L)	38
ALAT (UI/L)	17
Fosfatasa alcalina (UI/L)	705
G-GT (UI/L)	28
Tirotrófina (TSH) (μ UI/ml) VN: 0,25-4,2	0.04
T3 (ng/ml) VN: 0,8-2,2 ng/ml	4.59
T4 libre (ng/dl) VN: 0,8-1,8 ng/dl	6

• **Laboratorio inmunológico:** factor reumatoideo (FR), factor antinúcleo (FAN), anticuerpo anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-mitocondrial y anti-LKM: negativos. Anticuerpo anti-músculo liso (no actina): positivo; Ac. anti-cardiolipinas IgG e IgM: positivos a bajos títulos. Hipocomplementemia leve (CH50 26 UCH50/ml, C3 115 mg/dl, C4 24 mg/dl) e hiper-gammaglobulinemia policlonal leve. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea: 2094 UI/ml (valor normal hasta 12 UI/ml).

• **Radiografía de tórax:** arco medio de la arteria pulmonar prominente, dilatación de aurícula derecha, congestión hiliar y redistribución de flujo (Figura 1).

• **Ecocardiograma doppler:** función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) deprimida en gra-

do leve; patrón de lleno ventricular izquierdo de carácter restrictivo; válvula pulmonar con flujo conservado; válvula tricuspídea con apertura conservada; jet de reflujo de insuficiencia tricuspídea con una velocidad de pico de 3,4 m/s, y un gradiente transvalvular de 42 mmHg indicativo de hipertensión pulmonar.



Figura 1. Radiografía de tórax

Arco medio de la arteria pulmonar prominente, dilatación auricular derecha, congestión hiliar y redistribución de flujo.

• **Ecografía abdominal:** hígado homogéneo de tamaño normal.

• **TAC de tórax de alta resolución:** sin alteraciones a nivel del parénquima pulmonar.

Evolución: se indica tratamiento con yodo radioactivo I^{131} con franca mejoría clínica con desaparición de la ictericia, el prurito y el dolor abdominal luego de 3 semanas. La dosis terapéutica de I^{131} fue de 15 milicurios. Se indicó una dosis alta de I^{131} con el fin de lograr un mejor y más rápido control de la tirotoxicosis. Se desaconsejó la reinstauración de metimazol dado el antecedente de intolerancia digestiva sumado a que por su edad y patología de base tendría mayor posibilidad de presentar hepatotoxicidad por el fármaco.

Luego de 6 semanas de tratamiento, gradiente: transvalvular tricuspídeo por ecocardiograma doppler : 34 mmHg. Laboratorio control (Tabla 2).

Actualmente en tratamiento sustitutivo con levotiroxina por hipotiroidismo post dosis terapéutica de yodo.

Tabla 2. Laboratorio control

• bilirrubina total	0.86 mg/dl
• ASAT	23 UI/l
• ALAT	10 UI/l
• fosfatasa alcalina	672 UI/l
• G-GT	93 UI/l

Caso 2: mujer de 27 años consulta por ictericia, artralgias y pérdida de peso de 6 meses de evolución.

Examen físico: taquicardia, conjuntivas pálidas, escleras subictéricas, exoftalmos bilateral simétrico, bocio homogéneo con soplo cervical; soplo mitral sistólico de 4/6; hepatomegalia leve; temblor fino posicional distal de manos (Figuras 2 y 3).

El laboratorio de inicio es el siguiente (Tabla 3).

Tabla 3. Laboratorio de inicio

Hemoglobinemia (g/dl)	9,7
Láctico dehidrogenasa (UI/l)	686
Colinesterasa sérica (UI/l)	3016
Bilirrubina total (mg/dl)	1,58
ASAT (UI/L)	718
ALAT (UI/L)	438
Fosfatasa alcalina (UI/L)	735
G-GT (UI/L)	203
Tirotrófina (TSH) (VN: 0.25-4.20 µUI/ml)	< 0.005
T3 (VN: 0.8-2 ug/ml)	5.98
T4 libre (VN: 5.1-14.1 ug/dl)	24.86



Figura 2. Glándula tiroides aumentada de tamaño en forma difusa, sin nódulos palpables.

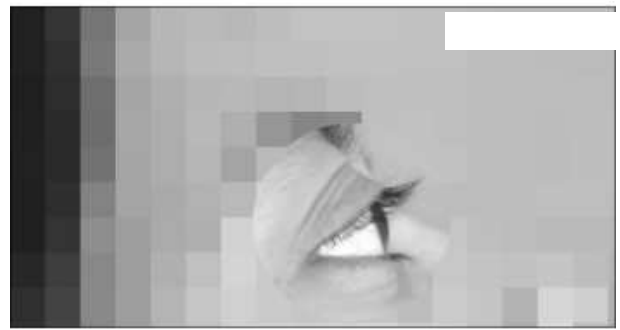


Figura 3. Exoftalmos

• **Laboratorio inmunológico:** FAN: negativo, FR: positivo, título de 1/40, Ac anti-LKM: positivo 1/80, Ac antimitocondriales: positivo, título 1/40, Ac. Antimicrosomal: positivo, título 1/100, Ac anti-receptor de TSH: positivo. Ac anti-ADN, FAN, Ac. Antitiroglobulina y Ac. Antiadrenales: negativos. Proteinograma por electroforesis sérico: discreto aumento policlonal de Igs, C3: 115 mg/dl, C4: 24 mg/dl y CH50: 26 UCH50/ml.

• **Serologías VIH, VHB y VHC:** no reactivos.

• **Ecografía tiroides:** aumento de tamaño homogéneo de ambos lóbulos y del istmo.

• **Ecografía abdominal y renal:** normal.

Evolución: se realiza *biopsia hepática* que informa distorsión de la arquitectura trabéculo-lobulillar por la presencia de puentes fibrosos porta-porta y lobulillares, asociado a fibrosis pericelular; infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y plasmocitos con ruptura focal de la limitante; cuerpos de apoptosis en la interfase y hepatocitos de citoplasmas balonizados con

sustancia hialina amorfa; los hepatocitos muestran macro y binucleación con anisocitosis; actividad necro-inflamatoria lobular e hipertrofia de células de Kupffer.

Se indica tratamiento con propranolol, metimazol, prednisona y azatioprina con mejoría del cuadro.

Discusión

La compleja relación que existe entre el funcionamiento de la glándula tiroides y el hígado en condiciones fisiológicas explica en parte las alteraciones que se suscitan cuando alguno de ellos padece una enfermedad¹⁻⁴. En otras situaciones, ambos constituyen "órganos blanco" de una patología autoinmune o de enfermedades neoplásicas e infiltrativas^{6,7-9}.

En el hipertiroidismo, las alteraciones de las pruebas de función hepática, ya sea hipertransaminasemia, aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina y/o prolongación de los tiempos de coagulación, son manifestaciones comunes, variando el porcentaje de afectación entre un 40 y 90%^{2,3,6}. El estado hipermetabólico produce un aumento en la demanda hepática de oxígeno que no se acompaña de un aumento adecuado del flujo hepático. Esto lleva a que las áreas centrolobulillares (zona 3) se encuentren en condiciones de hipoxia y consecuentemente se produzca la injuria hepatocitaria responsable de las alteraciones encontradas en las pruebas de laboratorio^{2,6}. Esta situación puede empeorar ante la aparición de insuficiencia cardíaca descompensada, circunstancia que deteriora la oxigenación hepática por disminución del flujo arterial, congestión venosa y disminución de la saturación de oxígeno debido a un bajo volumen minuto cardíaco pudiendo producirse incluso, insuficiencia hepática⁷.

La **primera paciente** presenta hipertiroidismo asociado a hiperbilirrubinemia y prurito (colestasis). La hiperbilirrubinemia en pacientes con hipertiroidismo es un hallazgo infrecuente (5%) y suele aparecer en el contexto de complicaciones como infecciones e insuficiencia cardíaca (IC), o durante una crisis tioróxica^{2,6}. Comúnmente predomina la forma conjugada, si bien se han descrito casos en los cuales la forma indirecta prevalece. En el hipertiroidismo se

han demostrado también alteraciones en la producción de ácidos biliares^{6,8,9}.

Ante la presencia de hiperbilirrubinemia en un paciente con hipertiroidismo leve o no complicado, debe sospecharse alguna enfermedad hepática coexistente ya que la tirotoxicosis puede agravar un defecto del metabolismo de la bilirrubina, más aún si predomina la forma indirecta (como suele ocurrir en la enfermedad de Gilbert)^{2,6}. Debe remarcar, sin embargo, que existen algunos casos publicados de ictericia importante (entre 10 y 20 veces el valor de bilirrubinemia normal) e hipertiroidismo leve donde no se han podido demostrar alteraciones y que han mejorado con el tratamiento antitiroideo⁸⁻¹⁰. En este caso, existen hallazgos clínicos, radiológicos y ecocardiográficos compatibles con insuficiencia cardíaca que podrían justificar la presencia de las alteraciones hepáticas.

Si bien es reconocida la hepatotoxicidad del metimazol, las alteraciones del laboratorio hepático son previas a la instauración del tratamiento con este fármaco, por lo que la relación cronológica permite alejarlo como causa. Las tionamidas pueden asociarse con hepatotoxicidad en un 1%^{11,12}. Se describe la posibilidad de exacerbación por tionamidas de colestasis hepática¹³. Hasta el 2002 se publicaron 30 casos de hepatotoxicidad por tionamidas, 19 por colestasis. Los médicos debemos estar advertidos de que las tionamidas pueden asociarse con hepatotoxicidad. La mayor edad y altas dosis son factores de riesgo para daño colestásico. La toxicidad por metimazol es más común en mayores de 40 años. La mayoría de los efectos hepatotóxicos ocurren en los primeros meses de tratamiento¹¹⁻¹⁴.

Un aspecto llamativo es la presencia hipertensión pulmonar arterial (HTPa). La asociación entre hipertiroidismo e HTPa ha sido descrita¹⁵⁻²⁰. Los mecanismos patogénicos propuestos para explicar esta combinación son varios, por un lado la presencia de un proceso de autoinmunidad asociado a daño o disfunción endotelial, por otro lado el estado hiperdinámico del hipertiroidismo y el aumento del metabolismo de sustancias vasodilatadoras pulmonares^{16,17,18}. Podría especularse que la HTPa, favoreció el desarrollo de congestión hepática situación que mejoró con el tratamiento antitiroideo.

La resolución de la sintomatología y de las alteraciones de laboratorio con I¹³¹ avalan la hipótesis de la influencia del hipertiroidismo en el desarrollo de la afección en la primera paciente.

El **segundo caso** se interpretó como hipertiroidismo asociado a un patrón de daño predominantemente hepatocelular. La hipertransaminasemia en los trastornos de la función tiroidea suele ser leve o moderada. Aparecen entre el 27 y 37% de los pacientes con hipertiroidismo, predominando generalmente la alanina aminotransferasa sobre la aspartato aminotransferasa. El aumento de fosfatasa alcalina es común (64%) pero no siempre responde a un origen hepático. Para confirmarlo, es necesario determinar la gamma-glutamiltanspeptidasa que se halla elevada en el 17% de los casos^{2,3,6}.

Si bien las alteraciones del laboratorio hepático podrían ser secundarias a tirotoxicosis, no son esperables valores tan elevados de transaminasas, lo que motivó a considerar otro mecanismo fisiopatológico más allá del hipermetabolismo, como responsable de la afección hepática. Surge así la sospecha de un daño autoinmune compartido. El hígado y la glándula tiroidea pueden ser órganos de choque de la actividad inmunológica^{3,5,21-24}. Este caso presenta evidencias claras de esta situación. La presencia de hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia, anticuerpos anti-LKM e infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmocitos con ruptura focal de la limitante son las claves diagnósticas de hepatitis autoinmune tipo 2. Por otro lado, la detección de signos clínicos de hipertiroidismo (pérdida de peso, taquicardia, temblor distal) y su perfil hormonal, asociado a bocio difuso, oftalmopatía y anticuerpos antirreceptor de TSH hacen diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow.

La asociación entre enfermedad de Graves-Basedow y hepatitis autoinmune se encuentra descrita, pero no suele ser común²¹⁻²⁵. Constituye expresión de una actividad inmunológica excesiva que requiere adoptar dos frentes terapéuticos: tratamiento antitiroideo con drogas (metimazol, no propiltiouracilo por su potencial efecto hepatotóxico) o I¹³¹, e inmunosupresor.

El objetivo de esta publicación es enfatizar la interesante asociación entre el hipertiroidismo y

las alteraciones hepáticas, la cual reconoce varios mecanismos fisiopatológicos involucrados y distintas formas de presentación clínica.

Así, debe considerarse al hipertiroidismo entre las causas de alteraciones hepáticas no explicadas.

Bibliografía

1. Farwell AP, Braverman LE. Capítulo 56: Fármacos tiroideos y antitiroideos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman -Gilman. 9ª edición*. McGraw-Hill interamericana Editores, S.A. Méjico (1996). 1469-1496.
2. DeGroot, Leslie J. Chapter 10. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis, sitio web Thyroid Disease Manager www.thyroidmanager.org (consulta: 13 de mayo de 2007).
3. Malik R Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002; 95: 559-569.
4. Huang MJ, Liaw YF. Clinical association between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10: 344-50.
5. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2002 Nov; 12(11): 977-88.
6. Youssef WI, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders. *Clin Liver Dis* 6 (2002) 879-889.
7. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 6 2002; 947-967.
8. McCarthy M, McNair A. Cholestatic jaundice associated with hyperthyroidism in the absence of heart failure. *CME Gastroenterology* 2001; 4(2): 69-71.
9. Majeed M, Babu A. Cholestasis Secondary to Hyperthyroidism Made Worse by Methimazole. *Am J Med Sci* 2006;332(1): 51-53.
10. Mozo Herrera G, Fernández González MJ, Salgado Blanco J. Hipertiroidismo, ictericia e hipertensión pulmonar. *An Med Interna* 2001; 18 (5): 262-264.
11. Coopers DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352: 905.
12. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 2002;8(3):222-224.
13. Majeed M, Babu A. Cholestasis Secondary to hyperthyroidism Made Worse by Methimazole. *Am J Med Sci* 2006; 332(1): 51-53.
14. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res* 1985; 21(4): 229-234.
15. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hipertensión. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
16. Viran SS, Mendoza CE, Ferreira AC, Marchena E. Graves' Disease and Pulmonary Hypertension. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 314-5
17. Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary Hipertensión Caused by Graves' Thyrotoxicosis. *Chest* 1999; 116: 1483-1485.
18. Arroliga AC, Dweik RA, Rafanan AL, et al. Primary Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *Chest* 2000; 118: 1224-1225.
19. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, et al. Hyperthyroi-

- dism as a Cause of Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Study *Angiology* 2006; 57; 600.
20. J. Moraza, C. Esteban, M. Aburto, et al. Normalización de las cifras de presión en la arteria pulmonar tras tratamiento efectivo de la enfermedad de Graves. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(1): 45-7.
 21. Davidson A., Diamond B. *Advances in Immunology: Autoimmune Diseases*. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-350.
 22. Krawitt, EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
 23. Nobili V, Liaskos C, Luigi G, Guidi R, Francalanci P, Marcellini M. Autoimmune Thyroiditis Associated with Autoimmune Hepatitis. *Thyroid*. Oct 2005, Vol. 15, No. 10: 1193-1195.
 24. Cui B, Abe M, Hidata S. Autoimmune Hepatitis Associated with Graves' Disease. *Int. Med.* 2003. 42: 331-335.
 25. Inoue K, Kajima T, Anaka E. A Case of Graves' Disease Associated with Autoimmune Hepatitis and Mixed Connective Tissue Disease. *Endocrine Journal*. 1999. 46:173-177.