

Υποθυρεοειδισμός σε ασθενή με κοκκιωμάτωση του Wegener

Περίληψη

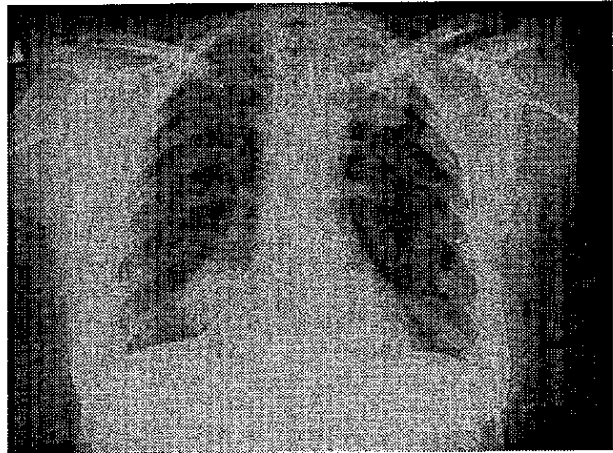
Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με γενικευμένη κοκκιωμάτωση Wegener (KW), που αφού έλαβε την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και βρισκόταν σε ύφεση, παρουσίασε βαρύ υποθυρεοειδισμό συνεπεία αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Περιγραφή της περίπτωσης

Γυναίκα ηλικίας 43 ετών εμφάνισε τον Δεκέμβριο του 1992 συμμετρική αρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων των χεριών και δεκατική πυρετική κίνηση. Σε νοσοκομείο της Θεσ/νίκης ετέθη η διάγνωση της πρώιμης οροαρνητικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας και η ασθενής ετέθη σε αγωγή με ιβουπροφαίνη με υποχώρηση των ενοχλημάτων. Τον Οκτώβριο του 1993 η ασθενής εμφάνισε απογευματινό πυρετό έως 38° C, διάχυτες μυαλγίες και αρθραλγίες, επεισόδια ρινορραγίας, πνευροδυνία δεξιά και παραγωγικό βήχα. Παρά τη λήψη αντιβιοτικών, ο πυρετός δεν υποχώρησε και τον επόμενο μήνα η ασθενής εμφάνισε και αιμόφυρτα πτύελα. Ακτινολογικός έλεγχος αποκάλυψε την ύπαρξη πύκνωσης στη βάση του δεξιού πνεύμονος. Η ασθενής στη συνέχεια προσήλθε στο Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών όπου διαπιστώθηκε ακτινολογικά και νέα σκίαση, στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονος (εικόνες 1, 2 και 3). Διαπιστώθηκε επίσης αύξηση της κρεατινίνης ορού (3mg/dl) και μικροσκοπική αιματουρία με παρουσία αιμορραγικών

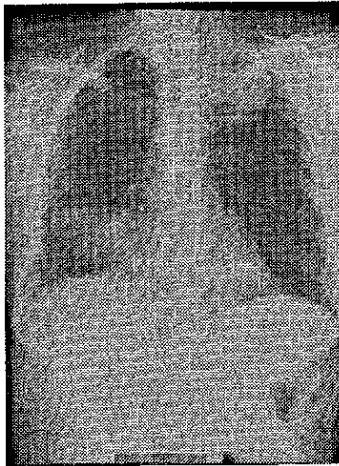
Δ. Παπαϊωαννίδης
Χ. Γιώτης
Δ. Νίκας
Ε. Αθανασίου
Α. Παπαγιάννη
Χ. Ματσούκας

Παθολογικό Τμήμα Ν.Γ.Ν. Αρτας

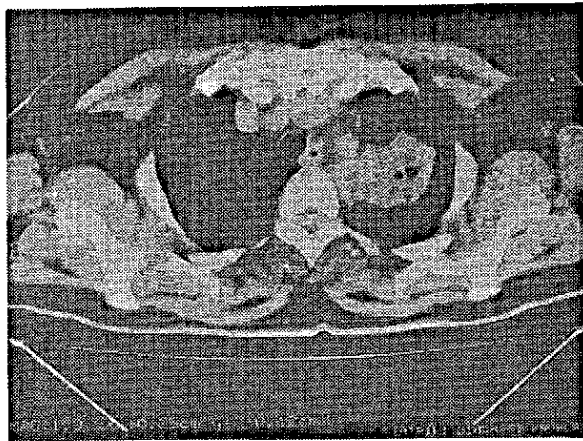


Εικ. 1: Α/α θώρακος της ασθενούς τον Νοέμβριο 1993. Διακρίνεται οζώδης σκίαση παρακαρδιακά δεξιά και αρχόμενη πύκνωση στην κορυφή του αριστ. πνεύμονος.

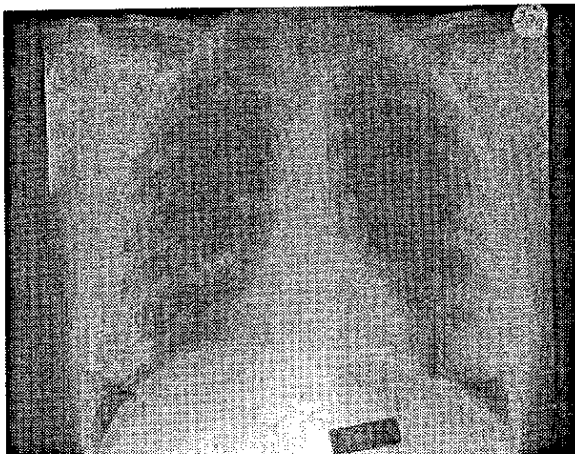
κυλίνδρων στο ζήμα ούρων. Ετέθη η υπόνοια συστηματικής αγγειίτιδας και έγινε ανοσολογικός έλεγχος που έδειξε την παρουσία c-ANCA (αντιπρωτεΐνωση-3) στον ορό της ασθενούς σε πολύ υψηλό τίτλο. Εγινε διαδερμική βιοψία νεφρού, που αποκάλυψε την παρουσία τμηματικής νεκρωτικής ανοσοπενικής σπειραματονεφρίτιδας με μηννοειδείς σχηματισμούς στο 50% των σπειραμάτων. Η ασθενής έλαβε ενδοφλέβιες ώσεις με Endoxan (0,5g κάθε 15 μέρες X3) και SoluMedrol (1g X3 μέρες) και παρά την αρχική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού 8,5mg/dl), προοδευτικά άρχισε να βελτιώνεται. Δύο μήνες αργότερα εξήλθε χωρίς να εμφανίζει συμπτώματα από



Εικ. 2: Α/α θώρακος τον Δεκέμβριο 1993. Αύξηση σε μέγεθος των δύο πνευμονικών σκιάσεων.



Εικ. 3: CT θώρακος της ασθενούς. Διακρίνεται η σκίαση της αρστ. κορυφής με τρεις μικρές κοιλότητες εντός αυτής



Εικ. 4: Α/α θώρακος δύο μήνες μετά την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας. Οι πνευμονικές σκιάσεις έχουν σχεδόν πλήρως υποχωρήσει.

κυκλοφωσφαμίδη διακόπηκε μετά από 1 1/2 έτος σταδιακά και ενώ η ασθενής παρέμεινε σε ύφεση, με σταθεροποιημένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού μεταξύ 2 και 2,5 mg/dl) και αρνητικό ίζημα ούρων. Τα c-ANCA είχαν αρνητικοποιηθεί. Τον Μάρτιο του 1994 διαπιστώθηκαν υπέρταση και υπερχο-

το αναπνευστικό και το μυοσκελετικό και με κρεατινίνη ορού μεταξύ 2,5 και 2,8 mg/dl. Οι πνευμονικές σκιάσεις είχαν υποχωρήσει (εικόνα 4). Συνέχισε αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη (Endoxan) από το στόμα σε δόση 100mg ημερησίως και μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol) 48mg ημερησίως, της οποίας η δόση σταδιακά ελαττώθηκε για να διακοπεί τελικά το φάρμακο μετά από 6 μήνες. Η

ληστερολαιμία (χοληστερόλη ορού 410 mg/dl) και η ασθενής άρχισε αγωγή με λασιδιπίνη και σιπροφιμπράτη. Το καλοκαίρι 1997 η ασθενής άρχισε να παραπονιέται για έντονη καταβολή δυνάμεων, κεντρομελική μυϊκή αδυναμία και μυαλγίες. Τον Δεκέμβριο του 1997 υποβλήθηκε σε εργαστηριακό έλεγχο, που έδειξε αυξημένα μυϊκά ένζυμα. Διακόπηκε η φιμπράτη, χωρίς όμως να υποχωρήσουν τα ενοχλήματα, ενώ νέος έλεγχος μετά από τετράμηνο έδειξε διπλασιασμό των μυϊκών ενζύμων στον ορό. Η ασθενής εισήχθη τον Ιούνιο 1998 στην Παθολογική Κλινική του Ν.Γ.Ν. Αρτας με την διάγνωση της πιθανής πολυμυοσίτιδας. Στην τωρινή εισαγωγή η ασθενής παραπονιέτο για υπνηλία, εύκολη κόπωση και απέφευγε το ψυχρό περιβάλλον. Υπήρχε ελαφρό οίδημα προσώπου, αραίωση τριχών κεφαλής και φρυδιών και φλεβοκομβική βραδυκαρδία με χαμηλά δυναμικά στο ΗΚΓ. Επίσης, υπήρχε γενικευμένη μυϊκή αδυναμία και βραδυψυχισμός και τα τεχνόντια αντανακλαστικά ήταν συμμετρικά μειωμένα. Ο καρδιολογικός έλεγχος δεν έδειξε στεφανιαία νόσο ή παρουσία περικαρδιακού υγρού. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Ht 28%, Hb 9g/dl, MCV 101, λευκά 4100κκx με φυσιολογικό τύπο, TKE 120 mm/h, κρεατινίνη ορού 2,2mg/dl, γενική ούρων Κφ, χοληστερόλη ορού 652mg/dl, τριγλυκερίδια 493mg/dl, AST 60 U/L, CPK 1534U/L, LDH 1115 U/L, CRP (-), ANA (-), ANCA (-), TSH 553 mU/L, T3 0,3 ng/dL, T4 μg/dL, αντιμικροσωμιακά αντισώματα θετικά σε τίτλο 1:5500 και αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα θετικά σε τίτλο 1:1020. Ετέθη η διάγνωση του υποθυρεοειδισμού συνεπεία αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Δεν υπήρχαν κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις ενεργού κοκκιωμάτωσης Wegener. Η ασθενής άρχισε αγωγή υποκατάστασης (T4 σε δόση 25 μg ημερησίως, με προοδευτική αύξηση) με σταδιακή βελτίωση κατά τις επόμενες εβδομάδες.

Συζήτηση

Η κοκκιωμάτωση Wegener (KW) είναι μια κοκκιωματώδης νεκρωτική αγγειίτιδα, που κλασσικά προσβάλλει το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και σε ποσοστό >80% και τους νεφρούς (1). Σε μικρότερο ποσοστό μπορεί να προσβληθούν και άλλα όργανα και συστήματα. Σε ποσοστό 80 - 90%, η KW σχετίζεται με την παρουσία στον ορό των ασθενών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα ANCA χαρακτηρίζονται από κυτταροπλασματικό φθορισμό με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (c-ANCA) και στρέφονται εναντίον πρωτεΐνης -3 (1,2). Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου και από την παρουσία αντιμικροσωμιακών και αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων στον ορό των ασθενών (3). Προοδευτικά οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό. Λόγω του αυτοάνοσου χαρακτήρα της μπορεί να συνδυασθεί και με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές (πίνακας 1). Η εμφάνιση βαριάς μορφής υποθυρεοειδισμού στην ασθενή μας, που έπασχε από KW, αποτελεί την πρώτη περίπτωση συνδυασμού των δύο διαταραχών στην Ελλάδα. Η έρευνα της διεθνούς βιβλιογραφίας έδειξε ότι η συνύπαρξη KW με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hash-

Πίνακας 1
Νοσήματα σχετιζόμενα με αυτοάνοση
θυρεοειδίτιδα

Ενδοκρινικά

- * Νόσος Graves
- * Σακχ. διαβήτης τύπου I
- * Ιδιοπαθής νόσος Addison
- * Αυτοάνοση ορχίτιδα ή ωθηκίτιδα
- * Ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός
- * Λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα (;

Μη ενδοκρινικά αυτοάνοσα νοσήματα

- * Κακοήθης αναιμία
- * Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- * Σύνδρομο Sjogren
- * Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- * Λεύκη
- * Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- * Βαριά μυασθένεια
- * Χρονία ενεργός ηπατίτιδα
- * Ιδιοπαθής χολική κίρρωση

Άλλα νοσήματα

- * Νεφρική σκληροσυστακτική οξείωση
- * Σύνδρομο Down
- * Σύνδρομο Turner
- * Σύνδρομο Klinefelter (;

μίτο είναι εξαιρετικώς σπάνια. Περιγράφονται τρεις μόνο περιπτώσεις (4 - 6). Σε μια περίπτωση η KW εμφανίστηκε με κεραυνοβόλο μορφή σε ασθενή, που ήδη έπασχε από θυρεοειδίτιδα Hashimoto (4). Η δεύτερη περίπτωση αφορούσε ασθενή με KW, που κατέληξε λόγω αιμορραγικού εμφράκτου των επινεφριδίων (5). Στην ανωτέρω περίπτωση είχε διαπιστωθεί και προσβολή του θυρεοειδούς. Η τρίτη περίπτωση αφορούσε νεαρή γυναίκα με KW και προσβολή πνευμόνων, νεφρών και σπληνός. Η ιστολογική εξέταση δειγμάτων βιοψίας από τα προσβληθέντα όργανα έδειξε την παρουσία νεκρωτικών κοκκιωμάτων, τυπικών KW. Στην ασθενή αυτή όμως διαπιστώθηκε επιπλέον και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (6). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι Γερμανοί ερευνητές διαπίστωσαν στον ορό αρκετών ασθενών με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και θετικά ANCA την παρουσία αντιμικροσωματικών και αντι-καρδιολιπινικών αντισωμάτων (7). Είναι πιθανό, στα πλαίσια της ανοσολογικής διαταραχής, που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ANCA και εμφάνιση βλαβών χαρακτηριστικών της KW, να ενεργοποιείται και μηχανισμός παραγωγής αντιθυρεοειδικών αντι-

σωμάτων, που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου.

Η περίπτωση μας καθώς και οι άλλες τρεις από τη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν ότι αν και πάρα πολύ σπάνια, είναι δυνατή η συνύπαρξη KW και αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Ασθενείς με KW πρέπει να υποβάλλονται σε ορμονολογικό και ανοσολογικό έλεγχο του θυρεοειδούς αδένου και να παρακολουθούνται ακόμα και όταν η KW είναι σε ύφεση, για ενδεχόμενη εμφάνιση διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Summary

Hypothyroidism in Wegener's granulomatosis (WG).

D. Papaioannidis, C. Yiotis, D. Nikas, E. Athanasiou, A. Papayianni, C. Matsoukas

A 48 year-old woman with WG, who became hypothyroid after her disease was treated is described. The presence of antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in her serum in a very high titer points to autoimmune thyroiditis as the cause of hypothyroidism. Although the coexistence of WG and Hashimoto's thyroiditis is very rare, we believe that all patients with WG must be screened for the presence of thyroid dysfunction, even during periods of remission of their vasculitic disease.

Βιβλιογραφία

1. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21:949-86
2. Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21:987-1011.
3. Singer PA. Thyroiditis. In: Lavin N (editor), *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Second Edition. Boston, Little Brown and Company, 1994:pp 357-66.
4. Masor JJ, Gal AA, Livolsi VA. Hashimoto's thyroiditis associated with Wegener's granulomatosis. *Am J Med Sci* 1994, 308:112-4.
5. Thomas GO, Lewis RJ. Adrenal infarction: an unusual complication of Wegener's granulomatosis. *Br J. Dis Chest* 1979, 79:178-80.
6. Armbruster C, Velter N. Wegener's granulomatosis with splenic involvement and Hashimoto's lymphomatous thyroiditis (in German). *Pneumonologie* 1991, 45:28-31.
7. Hergesell D, Kriszt R, Seelig HP, Andrassy K. Different autoimmunity in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis (in German). *Immun infekt* 1994, 22:22-3.