

TĚŽKÁ HYPOTYREÓZA S ELEVACÍ TUMOR MARKERŮ U POLYMORBIDNÍ PACIENTKY

MUDr. Marek Slaměník

Interní oddělení nemocnice Teplice

Kazuistika 62leté ženy, která přišla na interní oddělení s dušností a periferními otoky. Po podrobnějším vyšetření byla nalezena pokročilá renální insuficience, ischemická nemoc srdeční a poměrně těžká hypotyreóza s ascitem a pozitivitou tumor markerů.

Úvod

Hypotyreóza se řadí mezi nejčastější endokrinopatie (nepočítaje diabetes mellitus). Nejčastěji vzniká na podkladě chronické autoimunitní tyreoiditidy, častá je také hypotyreóza po léčbě tyreotoxikózy nebo karcinomu štítné žlázy (buď po chirurgické léčbě nebo po léčebné aplikaci radiojódů). Toto onemocnění je zákeřné zejména plíživým začátkem a minimem symptomů, které nutí pacienta k vyhledání lékaře (3). Zejména akcelerace aterosklerózy pak zvyšuje mortalitu a morbiditu pacientů s neléčenou hypotyreózou, vzácně může stav progredovat do plně vyjádřeného myxedému s rizikem rozvoje myxedémového kómatu. Ne zcela objasněnou otázkou zůstává rozvoj exsudativních serozitid při myxedému. Předpokládá se spoluúčast více patofyziologických mechanismů. Naše kazuistika dokumentuje, jak obtížné je myslet na hypotyreózu u komplikovaných pacientů.

Kazuistika

Pacientka 62 let byla přivezena na interní příjmovou ambulanci pro dušnost, otoky dolních končetin (DK), kterých si všimla již před 3 měsíci. Dušnost byla při sebemenší námaze, bolesti na prsou neudávala. Při fyzikálním vyšetření byla nalezena tato patologie: zvýšená náplň krčních žil asi do 1/2 krku, štítná žláza nevětšena, dýchání oboustranně oslabeno při bazích s tichými inspiračními chrůpky, akce srdeční pravidelná 80/min, TK 150/80, známky ascitu, prosáknutí břišní stěny, otoky obou DK až k tříslům, chronické bércové vředy oboustranně. Veškerou dokumentaci pacientka ztratila, jen si vzpomněla, že v roce 1997 prodělala pravostrannou hemikolektomii pro nádor střeva s následnou chemoterapií. Od té doby nechodila k lékaři, léky neužívala. Pacientka byla přijata na naše oddělení s pracovní diagnózou městnavá srdeční slabost.

Vyšetření: EKG sinus 98/min, inkompl. LBBB, krevní obraz Hb 79 g/l, Ery 3,06, MCV 89,9 fl, dif. v normě – svědčil pro normocytární anemii, přijímací biochemie: urea 28,4 mmol/l, kreatinin 303 μmol/l, Na a K v normě, glykemie 12,1 mmol/l, Chol 5,1 mmol/l, Astrup: pH 7,243,

BE -13,7. Skiagram hrudníku prokázal fluidothorax bazálně vpravo a subsegmentální atelaktázu v oblasti středního plicního pole. Byla statim provedena ultrasonografie břicha, která byla pro nespůlprací pacientky jen orientační a prokázala mohutný ascites a kalichopánvičkový systém snad bez výraznější dilatace. Byla zahájena terapie diuretiky, ASA a prevence tromboembolismu nízkomolekulárním heparinem. Doplněny Ca 1,55 mmol/l, P 1,89 mmol/l, aktivita jaterních enzymů včetně bilirubinu byla v mezích normy, proteinémie 70,4 g/l, albumin 30,8 g/l, transferin 2,2 g/l, ferritin 53,7 μg/l, CEA v normě, CA19-9 v normě, CA15-3 29,3 U/ml (norma do 28), CA72-4 v normě, CA125 137,5 U/ml (norma do 34,5), AFP v normě, dále byla provedena probatorní punkce ascitu (makroskopicky byl ascites čirý, lehce nažloutlý) s bílkovinou 22,5 g/l, ostatní v normě a cytologicky s příměsí erytrocytů a jedinou skupinou autolyzovaných buněk, o jejichž původu se nebylo možno vyjádřit. Gynekologické vyšetření pacientka odmítla. K medikaci byly přidány NaHCO₃ 2x 1g a CaCO₃ 3x 1g a kalcitriol 0,25 μg 1x denně, glykemický profil svědčil pro přítomnost diabetu mellitu 2. typu (glyk. Hb 7,4%). Echokardiografické vyšetření zobrazilo hypokinezu spodní části septa a spodní stěny, ejekční frakce levé komory okolo 45–50%, až středně závažnou mitrální insuficenci, dilatovanou levou síň na 46 mm, lehkou plicní hypertenzi s max.gradientem 40 torr, pravostranné oddily i LK nevětšeny. Postupně docházelo ke zlepšování acidobáze i kalciofosfátového metabolismu na hodnoty Ca 1,99 mmol/l a P 1,58 mmol/l. CT břicha (obrázek 1) bylo provedeno jen nativně (pacientka odmítla navrženou hemodialýzu po kontrastním vyšetření) a neprokázalo patologické uzliny ani expanzivní proces, ledviny byly svaštělé, přetrvával ascites. Zvláštností bylo extrémní prosáknutí břišní stěny, které již naznačovalo možnou přítomnost tyreoidální dysfunkce. Vzhledem k diabetu mellitu bylo provedeno oční vyšetření s nálezem oboustranné diabetické retinopatie s makulopatií proliferativního typu, doporučeno k laserové terapii. Kožní vyšetření prokázalo počínající diabetickou

nohu více vpravo s pregangrenou prstů a dále buly a eroze na bércích (obrázek 2) s čistou spodinou a reaktivní lymfadenopatií v tříslích, byla doporučena lokální terapie. Pro poměrně pokročilou renální insuficenci bylo provedeno nefrologické konzilium se závěrem chronické renální insuficience asi kombinovaného typu při chronické pyelonefritidě a diabetické nefropatii. (Clearance kreatininu na povrch těla 0,131 ml/s, diuréza 740 ml, tubulární resorpce 93,5%, proteinurie 1,44 g/den, moč z cévky na kultivaci prokázala E.coli >10⁶ na ml). Stav pacientky se však nelepšil i přes adekvátní terapii, proto bylo vysloveno podezření na koincidenci hypotyreózy (1). Po diuretické terapii se zvýraznilo zhrubění kůže a typický znak

Obrázek 1. CT řez břichem, kde je vidět malé množství tekutiny v břišní dutině, zajímavé ale je prosáknutí celého podkoží, zejména kůže na břiše.



Obrázek 2. Povrchní defekty na bércích, které jsou asi venózního původu, ovšem jistou roli zde hraje také hypotyreóza a neléčená cukrovka.



hypotyreózy „kůže na břiše vzhledu pomerančové slupky“ (obrázek 3). TSH >50 mU/l, fT4 9,7 pmol/l, fT3 <2,2 pmol/l, anti TPO 806 UI/ml (norma do 50, protilátky proti tyreoidální peroxidáze), anti Tg negativní (protilátky proti tyreoglobulinu) měřeno metodou RIA. Sono štítné žlázy popsalo istmus 10 mm, levý lalok 4,8 ml, pravý lalok 7,2 ml, uzel v levém laloku hyperechogenní 3,2 ml, zbytek žlázy pak hypoechogenní nehomogenní (obrázek 4). Byla zahájena substituce levotyroxinem v dávce 50 µg/den, 3. den se stav pacientky zhoršil, udávala bolesti na hrudi a progresi dušnosti. Bylo provedeno EKG vyšetření a panel kardiálních enzymů, naštěstí se neprokázala koronární léze. Proto byla snížena na 2 dny dávka levotyroxinu na 25 µg/den a byl přidán retardovaný isosorbit mononitrát v dávce 60 mg na den, poté byla již dobrá tolerance a po 2 týdnech substituce tyroxinem byla zvýšena dávka na 75 µg tyroxinu denně, stav pacientky se postupně upravoval. Diabetes byl kompenzován dietou. Dle doporučení nefrologa byla zintenzivněna antihypertenzní terapie k medikaci přidán alopurinol 100 mg/den, metoprolol 50 mg/den, losartan 50 mg/den, došlo k postupné regresi otoků (úbytek váhy po dobu hospitalizace 10 kg). Pacientka po 20 dnech hospitalizace opustila nemocnici na negativní revers. Odmítla také navržené kolonoskopické vyšetření. O dalším osudu pacientky není nic známo, nedostavila se k plánovaným kontrolám.

Diskuze

Kazuistika dokumentuje mnohotvárnost hypotyreózy. Svou roli zde jistě hrají i jiná, asi závažnější, onemocnění: ischemická nemoc srdeční, diabetes mellitus 2. typu s komplikacemi včetně chronické renální insuficience. Otázkou zůstává elevace CA15-3 a CA125 bez CT známek expanze v gynekologické oblasti (1,2). Uvažujeme o falešně negativním (2) zvýšení při hypotyreóze či možnosti progresu tumoru střev nebo přítomnosti novotvaru jině

Obrázek 3. Myxedémová kůže pacientky, která se zvýraznila až po diuretické terapii.



Obrázek 4. Sonogram levého laloku štítné žlázy, která je nehomogenní a hypoechogenní a připouští přítomnost autoimunitního procesu.



lokality. Je také poukázáno na problematiku non-compliance, u naší pacientky na alteraci psychických funkcí, hraje úlohu i hypofunkce štítné žlázy (3). V mnoha učebnicích je popisováno zhoršení anginy pectoris (3), což dokumentuje i náš případ, kdy jsme volili poměrně vysokou zahajovací dávku (50 µg levotyroxinu

denně). Je výhodné u takto polymorbidních pacientů volit nižší substituční dávku, eventuálně přechodně zvýšit antianginózní terapii.

V několika pracích se elevace CA125 velmi často asociuje s těžkou hypotyreózou s přítomností ascitu, často jsou tyto pacientky mylně přijímány na gynekologická oddělení s podezřením na gynekologickou malignitu. Je popisováno, že po substituci levotyroxinem hodnota CA125 postupně klesá, ale ještě 8 týdnů po zahájení substituce zůstává nad normálem (4). Ascites je dobře známou, ale vzácnou komplikací hypotyreózy, vyskytující se asi u 4% pacientů s těžkou hypotyreózou. Do typického obrazu myxedémového ascitu patří vysoká koncentrace bílkoviny v ascitu (>25 g/l) a normální, nebo lehce snížená, koncentrace albuminu v séru, dále rychlá regrese ascitu po zahájení substituce levotyroxinem. Vyšší hladina CA125 u hypotyreózy byla popsána ve studii (5) na 131 ženách, kde autoři dospěli k závěru, že hypotyreóza signifikantně zvyšuje hladiny CA125 oproti eutyroidním ženám, ovšem ani jedna žena neměla hladinu CA125 zvýšenou nad horní hranici, v této studii nebyla pacientka s ascitem.

V současné době se jen velmi málo setkáváme s takto pokročilými formami hypotyreózy, a to díky dostupnosti biochemické diagnostiky a jednoduchosti vyšetření. Samozřejmostí zůstává myslet na tuto chorobu a při ascitu nejasné etiologie, mimo pátrání po závažných příčinách, je vhodné vyšetřit laboratorně hormony štítné žlázy a thyreotropin (TSH).

Literatura

1. Tanaka T, Umesaki N, Ogita S. Altered sensitivity to anti-endometriosis medicines in an adenomyosis patient with thyroid dysfunction. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14 (5): 388–391.
2. Hopman EH, Helmerhorst TJ, Bonfrer JM, Ten Bokkel Huinink WW. Highly elevated serum CA 125 levels in a patient with cardiac failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 48 (1): 71–73.
3. Zamrazil V. Hypotyreóza, in Stárka a kol. *Endokrinologie*, Maxdorf 1997: 87–91.
4. S T M Krishnan, Z Philipose, and G Rayman, Lesson of the week: Hypothyroidism mimicking intra-abdominal malignancy. *BMJ*, 2002; 325: 946–947.
5. Hashimoto T, Matsubara E, Changes in the tumor marker concentration in female patients with hyper-, eu- and hypothyroidism. *Endokrinol Jpn* 1989; 56: 873–879.