

Autoimmunologiczne choroby tarczycy u chorych na pierwotne nadciśnienie płucne

Autoimmune thyroid diseases in patients with primary pulmonary hypertension

Liliana Wawrzyńska, Marcin Kurzyna, Paweł Kuca, Anna Fijałkowska, Jarosław Kober, Michał Florczyk, Adam Torbicki

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Kierownik: prof. dr hab. med. A. Torbicki
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Summary: Abnormal metabolism due to thyroid disorders could cause the additional significant right ventricular (RV) overload in patients with primary pulmonary hypertension (PPH). The purpose of this study was the prospective determination of autoimmune thyroid status in PPH patients. Material: 45 patients (33 women and 12 men, mean age 38 years±13) with moderate and severe PPH (mean pulmonary artery pressure 61 mmHg±18mmHg). PPH was diagnosed when other reason of pulmonary hypertension had been excluded especially thromboembolic, venous and hypoxic. Methods: Titer of antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase were measured. Thyroid gland dysfunction was determined by biochemical measurements of thyrotropin and free thyroxine; thyroid ultrasonographic examination was also performed. The prevalence of thyroid autoantibodies is estimated at 13% in general population. Results: In 14 patients (31%) increased titer of thyroid antibodies was found in our group. Hyperthyroidism was recognized in 2 patients and in 3 cases we diagnosed hypothyroidism with high antibodies level requiring treatment. Ultrasonographic abnormalities were revealed in 21 patients (nodular changes – 11 patients, fibrosis – 3 patients, chronic inflammation symptoms -7). Ultrasonographic abnormalities were present in all patients with detectable antithyroid antibodies. We haven't confirmed more frequent prevalence of hormonal disorders in patient treated with prostacycline's analogues. Conclusion: The prevalence of autoimmune thyroid diseases is about 3 times higher in PPH patients than in general population. The treatment of patients with clinically evident hyper- or hypothyroidism is necessary. The monitoring of clinically silent disorders seems to be recommended especially prior to lung transplantation qualification.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 19-22

Key words: autoimmune thyroid disease (AITD), primary pulmonary hypertension (PPH).

Wstęp

Pierwotne nadciśnienie płucne (PNP) jest postępującą, źle rokującą chorobą prowadzącą do zgonu z powodu niewydolności prawej komory serca. Pierwotne – „idiopatyczne” – nadciśnienie płucne występuje wyjątkowo rzadko: 1-2 przypadków na milion osób rocznie. Zmiany histologiczne obecne w PNP polegają na proliferacji śródbłonna naczyniowego oraz na skurczu i przeroście błony mięśniowej ścian przedwłośniczkowych tętniczek płucnych, często z tworzeniem się tzw. „zmian splotowatych”. Zwrócono uwagę na rodzinne występowanie PNP. U najbliższych krewnych patologię tę ujawniono u około 6% krewnych, przy czym skłonność kobiet do zachorowania okazała się dwukrotnie większa niż mężczyzn [1]. W trakcie badań nad wyjaśnieniem przyczyn i patofizjologii tej ciężkiej choroby zwrócono uwagę na możliwość występowania u nich chorób z autoagresji o wspólnym podłożu genetycznie uwarunkowanych zaburzeń odporności [2].

Pierwowzorem modelowej choroby z autoagresji stało się wole limfocytarne zwane wolem Hashimo-

to od nazwiska autora pierwszego opisu czterech przypadków powiększenia tarczycy z charakterystycznym obrazem histologicznym. Opis ten ukazał się w 1912 r. ale dopiero w 1956 r. potwierdzono obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych odpowiedzialnych za powstanie tej patologii [3].

Autoimmunologiczne choroby tarczycy mogą przybierać różne postaci [4]:

1. limfocyтарnego zapalenia tarczycy
2. przewlekłego, włókniejącego zapalenia tarczycy
3. limfocyтарnego zapalenia tarczycy wieku dziecięcego i okresu dojrzewania
4. poporodowego zapalenia tarczycy
5. samoistnego obrzęku śluzowatego
6. zanikowego, bezobjawowego zapalenia tarczycy
7. nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Graves Basedowa

Obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych: przeciw tyreoglobulinie, przeciw peroksydazie tarczycowej w mianie powyżej 1:100 występują u 10-13% kobiet i tylko u ok. 3% mężczyzn,

a w mianie 1:6400 tylko u 1% u obu płci. Udowodniono, że czynniki genetyczne mają istotny wpływ na występowanie tych przeciwciał. Obecność antygenów zgodności tkankowej HLA-B8 DR-3 haplotypu oraz HLA-DR5 wskazują na skłonność do występowania tych przeciwciał. Kobiety chorują z tego powodu ok. 7 razy częściej niż mężczyźni [3].

Najczęściej mamy do czynienia z „niemym” klinicznie podwyższonym mianem przeciwciał p/tarczycowych. Stężenie hormonów tarczycy i TSH w surowicy pozostaje w granicach normy. Najczęściej jednak osoby te wykazują znacznie większą wrażliwość na jod. Znaczenie kliniczne ma występowanie u tych pacjentów burzliwych reakcji na niektóre podawane leki, na przykład amiodaron.

U podłoża pracy leżały obserwacje kliniczne chorych na nadciśnienie płucne w okresie zaawansowanej niewydolności prawej komory serca, u których obserwowano i potwierdzono badaniami dodatkowymi jawną klinicznie nadczynność czy niedoczynność tarczycy.

Material i metodyka

Prospektywnie oceniono 45 chorych na PNP (33 K, 12 M, śr. wiek 38 ± 13 lat), u których w toku przeprowadzonej diagnostyki wykluczono „wtórne” postaci NP. U wszystkich chorych na podstawie scyntygrafii perfuzyjnej i spiralnej tomografii komputerowej wykluczono zatorowość płucną. W badaniu echokardiograficznym (ECHO) wykluczono dysfunkcję lewej komory oraz wady zastawki mitralnej, jako przyczyny nadciśnienia płucnego, co potwierdzono następnie w czasie cewnikowania tętnicy płucnej, uzyskując prawidłowe wartości ciśnienia zaklinowania. Na podstawie badania ECHO przezprzełykowego wykluczono obecność wrodzonej wady serca. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono śródmiąższowych chorób płuc oraz chorób oskrzeli mogących powodować nadciśnienie płucne. Wykluczono również infekcję HIV oraz układowe choroby tkanki łącznej. W trakcie wstępnej oceny wykonano cewnikowanie tętnicy płucnej z oceną pojemności minutowej i oporów w krążeniu płucnym. W tab. I przedstawiono podstawowe parametry hemodynamiczne badanych pacjentów.

Wszyscy pacjenci otrzymywali przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarolem lub heparynami drobnocząsteczkowymi. W razie wystąpienia objawów prawokomorowej niewydolności serca stosowano leki odwadniające i glikozydy naparstnicy oraz tlen w przypadku istotnej hipoksemii.

Siedmiu chorych, u których w ostrym teście hemodynamicznym uzyskano istotny spadek ciśnienia

Tabela 1: Klasa czynnościowa i podstawowe parametry hemodynamiczne w badanej grupie.

Table I. Functional class and basic hemodynamic parameters in examined group.

	$\bar{x} \pm SD$	zakres/ range
Klasa czynnościowa wg NYHA/WHO NYHA/WHO functional class	2.6±0.6	2 – 4
Spoczynkowa częstość czynności serca Heart rate	79±16	43 – 115
Skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (mmHg) Systolic pulmonary artery pressure	88±25	42 – 176
Rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (mmHg) Diastolic pulmonary artery pressure.	46±15	33 – 126
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mmHg) Mean pulmonary artery pressure	61±18	33 – 126
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mmHg) Mean right atrium pressure	9±6	1 – 25
Pojemność minutowa (l/min) Cardiac output	4.3±1.1	1.9 – 6.3
Indeks sercowy (l/min/m ²) Cardiac index	2.5±0.7	1.3±3.8
Naczyniowy opór płucny (jednostki Wood'a) Pulmonary vascular resistance (Wood units)	13.6±6.2	4.4±31.9

i oporu płucnego („true responders”) było przewlekłe leczonych wysokimi dawkami diltiazemu lub nifedypiny.

Dwudziestu dwóch pacjentów było leczonych analogami prostacykliny: 11 otrzymywało podawany podskórnie analog prostacykliny – treprostinil (Remodulin, United Therapeutics), a 11 chorych przyjmowało doustny analog – beraprost (Beradrak, Aventis). Siedmiu pacjentów było leczonych antagonistą receptora dla endoteliny I – bosentanem (Tracleer, Actelion).

U wszystkich chorych wykonano oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (FT4), za normy przyjmując następujące przedziały: 0.27 – 4.20 mIU/l dla TSH oraz 12.0 – 22.0 pmol/l dla FT 4. Miano przeciwciał przeciw tyreoglobulinie oraz przeciw peroksydazie tarczycowej oznaczono metodą ELISA. Dodatkowo wykonano standardowe badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego.

Wyniki

Spośród 45 chorych obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych potwierdzono u 14 chorych, co stanowiło 31% wszystkich badanych (tab. II). Najwyższe miano wynosiło: dla przeciwciał przeciw tyreoglobulinie 1: 1240, a najwyższe miano przeciwciał przeciw peroksydazie wynosiło 1:20.000. Wszyscy chorzy, u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciw-tarczycowych mieli zmiany echogenne w tarczycy: połowa (7 osób) miała cechy wskazujące na przewlekły proces zapalny, pozostali mieli potwierdzone zmiany guzkowe. Wśród tych 14 chorych 9 było w stanie eutyreozy, u 2 kobiet stwierdzono jawną klinicznie nadczynność tarczycy, a u 3 subkliniczną niedoczynność tarczycy.

Tabela II. Stan czynnościowy tarczycy i odchylenia w obrazie USG tarczycy u chorych na PNP w zależności od obecności przeciwciał p/tarczycowych.

Table II. Functional status and abnormalities in US picture of thyroid gland in PPH according to presence of autoimmunologic thyroid disease (AITD).

		Autoimmunologiczna choroba tarczycy /AITD	
		Obecna/ Present =14 (31%)	Nieobecna/ Absent =31 (69%)
Stan hormonalny Hormonal status	Hypotyreoza	3	4
	Eutyreoza	9	27
	Hypertyreoza	2	–
Obraz USG tarczycy/ US of thyroid gland	Zapalenie/ Inflammation	7	–
	Guzki/Nodules	7	4
	Włóknienie/Fibrosis	–	3
	Prawidłowy/Normal	–	24

U 31 chorych (69%) nie stwierdzono obecności podwyższonego miana przeciwciał przeciw-tarczycowych. Niemniej, u 4 pacjentów z tej grupy stwierdzono podwyższone stężenie TSH (bez spadku FT4), a w 7 przypadkach badanie ultrasonograficzne wykazało obecność zmian w miększu gruczołu tarczowego.

U 21 chorych spośród całej grupy badanych udokumentowano występowanie zmian ultrasonograficznych pod postacią przede wszystkim drobnych guzków (11 chorych), zmian wskazujących na możliwość toczącego się procesu zapalnego (7 chorych), u 3 -ch pacjentów potwierdzono cechy włóknienia wskazujące na przewlekły proces zapalny.

Spośród całej grupy chorych z PNP wydzielono 22 chorych leczonych za pomocą analogów prostacykliny. U jednej z pacjentek potwierdzono jawną nadczynność tarczycy ze znacznie podwyższonym stężeniem FT4 i obniżonym stężeniem TSH, subkliniczną niedoczynność tarczycy z nieznacznie

podwyższonym stężeniem TSH u 4 chorych, u pozostałych 17 osób stężenia obu hormonów odpowiadały eutyreozy. W pozostałej grupie 23 chorych nie otrzymujących prostanoidów obserwowano podobne wyniki: u trzech pacjentek potwierdzono niedoczynność tarczycy, u jednej łagodną nadczynność tarczycy (tab. III).

Tabela III. Stan czynnościowy tarczycy w zależności od zastosowanej terapii u chorych z PNP.

Table III. Functional status of thyroid gland in PPH patients according to type of treatment.

Stan hormonalny Hormonal status	Rodzaj leczenia/ Type of treatment	
	Analogi prostacykliny 22 chorych	Konwencjonalne lub Bosentan 23 chorych
Hypotyreoza	4	3
Eutyreoza	17	19
Hypertyreoza	1	1

Omówienie

W dostępnym piśmiennictwie ukazywały się pojedyncze doniesienia o charakterze kazuistycznym dotyczące leczenia chorych na PNP z zaburzeniami funkcji tarczycy [5,6,7]. Największe badanie prospektywne obejmowało 63 chorych ma nadciśnienie płucne, wśród których u 16 wykryto autoimmunologiczne choroby tarczycy (8). W całej grupie badanych, wśród których znajdowali się również chorzy z układową chorobą tkanki łącznej oraz chorobami wątroby obecność przeciwciał potwierdzono aż u 49%! Od dawna podejrzewano, że istnieje jakiś wspólny mechanizm powstawania PNP i chorób z autoagresji. U podłoża tych zaburzeń może leżeć dysregulacja układu odporności ustroju. Za taką możliwością przemawia fakt, że stosowanie interferonu prowadzi do pojawienia się zaburzeń odporności manifestujących się m. in. występowaniem autoimmunologicznych chorób tarczycy (AITD). We wcześniejszych doniesieniach zwracano także uwagę na potencjalny wpływ analogów prostacykliny na występowanie zaburzeń funkcji tarczycy [9]. Wśród naszych chorych potwierdzono około trzykrotnie częstsze występowanie przeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy niż w populacji ludzi zdrowych. Połowa pacjentów z badanej grupy otrzymywała analogi prostacykliny i na podstawie naszych obserwacji nie możemy stwierdzić, że terapia ta w jakikolwiek sposób wpływała na stan czynnościowy tarczycy. Tylko u jednej chorej potwierdzono zaburzenia stężeń hormonów tarczycy potwierdzające jawną klinicznie nadczynność tarczycy. W grupie nie leczonych PGI2 troje chorych demonstrowało cechy wskazujące na niedoczyn-

ność tarczycy. Pięcioro spośród naszych chorych było leczonych: dwoje za pomocą tyreostatyków, troje otrzymywało substytucję L-tyroksyną. Takie postępowanie wpłynęło istotnie na poprawę stanu ogólnego tych pacjentów.

Większość dostępnych w piśmiennictwie prac dotyczyła odmiennych sytuacji klinicznych to znaczny występowania cech przeciążenia i – znacznie rzadziej – niewydolności prawej komory serca u chorych w okresie ciężkiej nadczynności lub rzadziej, niedoczynności tarczycy. Zarówno efekty leczenia tych pacjentów jak i rokowanie były lepsze od wyników leczenia obserwowanych u chorych na PNP, u których każda z postaci AITD oznaczać mogła dekomensację krążenia i znacznie pogorszyć rokowanie. W ciągu ostatnich kilku lat ukazały się prace dotyczące podobnych chorych [10,11]. Należy jednak stwierdzić, że ani liczebność grup

badanych ani zaawansowanie choroby podstawowej określane n.p. wysokością ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej nie były porównywalne z odpowiednimi danymi dotyczącymi chorych w prezentowanej pracy.

Podsumowując należy stwierdzić, że autoimmunologiczne choroby tarczycy:

1. występują w grupie chorych na tętnicze nadciśnienie płucne około trzykrotnie częściej niż w ogólnej populacji
2. wskazane wydaje się badanie surowicy w kierunku obecności przeciwciał przeciwtarczycowych i monitorowanie ich miana.
3. niezbędne jest leczenie zaburzeń metabolicznych związanych z jawnymi klinicznie chorobami tarczycy w celu usunięcia dodatkowego obciążenia serca

Piśmiennictwo

1. Runo J.R., Loyd J.E.: Primary pulmonary hypertension, *Lancet*, 2003,361:1533-1544
2. Galie N.,Manes A.,Ugucconi L. i wsp.: Primary pulmonary hypertension, insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest*,1998;114:184S-194S
3. Dayan C.M.,Daniels G.H.: Chronic autoimmune thyroiditis *N Engl J Med.*;1996,335:99-106
4. Volpe R.: Autoimmune thyroiditis [w] *Thyroid Function and Disease* red. Burrow, Oppenheimer, Volpe, W.B. Saunders Company, 1990, Philadelphia
5. Kashyap A.S., Kashyap S.: Thyroid disease and primary pulmonary hypertension. *JAMA*, 2001; 285:2853-2854
6. Nakchbandi I.A.,Wirth J.A., Inzucchi S.E.: Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis, *Chest*, 1999,116:1483-1485
7. Yanai-Landau H., Amital H., Bar-Dayyan Y. i wsp.: Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology*,1995;63:71-75
8. Chu J.W., Kao N.P., Faul J.,L., Doyle R.L.: High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-1673
9. Ferris A., Jacobs T., Widlitz A. i wsp.: Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *Chest* 2001;119:1980-81
10. Thurnheer R., Jenni R., Russi E.W. i wsp.: Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med.* 1997;242: 185-188
11. Marvisi M., Brianti M., Mariani G. i wsp.: Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Resp Med.* 2002;96: 215-220

Wpłynęła: 4.12.2003

Adres: Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa