

Φυματιώδης περικαρδίτιδα σε διαβητικό ασθενή με υπερθυρεοειδισμό

Μ. Βαδιάκα
Α. Πατσιλινάκος
Ι. Ρόδης
Γ. Βιτάλη
Α. Ζαφείρης
Σ. Συμπάρδη
Τ. Χασμπάντ
Α. Αντωνόπουλος

Περίληψη

Ασθενής 42 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εισήχθη λόγω εμπυρέτου, δύσπνοιας και οιδημάτων κάτω άκρων. Από τον απεικονιστικό έλεγχο διαπιστώθηκε περικαρδιακή συλλογή με διόγκωση μεσοθωρακικών λεμφαδένων και πνευμονική υπέρταση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε παγκυτταροπενία, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, υπερθυρεοειδισμός, θετικά αντιπυρηνικά και αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Η Mantoux ήταν αρνητική. Στον ασθενή χορηγήθηκαν ευρέος φάσματος αντιβιοτικά και μεθυλπρεδνιζολόνη χωρίς ύφεση της περικαρδιακής συλλογής και υπεβλήθη στη συνέχεια σε περικαρδιοτομή. Η βιοψία του περικαρδίου έδειξε μη ειδική κοκκιωματώδη περικαρδίτιδα με PCR αρνητική για *B. Koch*. Έγινε νέα Mantoux η οποία ήταν θετική (17 mm) και ο ασθενής ετέθη σε τετραπλή αντιφυματική αγωγή (ισονιαζίδη 300 mg, ριφαμπικίνη 600 mg, πυραζιναμίδη 1500 mg και εθαμβουτόλη 1200 mg την ημέρα) για δύο (2) μήνες και συνέχισε με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για τέσσερεις (4) μήνες επιπλέον. Ο ασθενής παρουσίασε ταχεία ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας του. Στην καλλιέργεια του περικαρδιακού υγρού απομονώθηκε μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση φυματιώδους περικαρδίτιδας.

Η φυματίωση αποτελεί παγκόσμιο και διαχρονικό ιατρικό πρόβλημα, με επίπτωση που αυξάνει σταθερά κατά 0,6% ετησίως και ευθύνεται για 1,7 εκατομμύρια θανάτους κατ' έτος.¹ Η αυξανόμενη επίπτωση οφείλεται κατά κύριο λόγο στην εξάπλωση της νόσου AIDS από τον ιό HIV, στην ευρεία χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που ευνοούν την αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης, καθώς και στην εμφάνιση στελεχών μυκοβακτηριδίου που είναι ανθεκτικά σε ένα ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα.² Η πνευμονική προσβολή αποτελεί την πλέον συνηθισμένη κλινική εκδήλωση της νόσου. Ωστόσο, παρατηρούνται και εξωπνευμονικές μορφές, οι οποίες συχνά θέτουν σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.³⁻⁵

Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας 42 ετών, ελληνικής καταγωγής, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 από έτους, εισήχθη λόγω εμπυρέτου από τριημέρου, δύσπνοιας και οιδημάτων κάτω άκρων. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, ταχυαρρυθμία χωρίς φυσήματα, φυσιολογική αρτηριακή πίεση, ηπατομεγαλία χωρίς ψηλαφητό σπλήνα, ψηλάφητοι περιφερικοί λεμφαδένες και οιδήματα κάτω άκρων.

Β' Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν. «Θριάσιο», Αθήνα

Πίνακας 1. Παθολογικές αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις του ασθενούς

Αιματοκρίτης (%)	38
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	11,8
Λευκά (/mm ³)	2.700
Αιμοπετάλια (/mm ³)	136.000
CRP (mg/dl)	112
ΤΚΕ (mm)	40
Σάκχαρο (mg/dl)	160
Χολερυθρίνη ολική (mg/dl)	2,6
άμεση	1,5
γGT (U/L)	174
ALP (U/L)	153

Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε αύξηση της καρδιαγγειακής σκιάς χωρίς ευρήματα από το πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ το ΗΚΓ έδειξε κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Στο ECHO καρδιάς διαπιστώθηκε σημαντική περικαρδιακή συλλογή, μικρή ανεπάρκεια μιτροειδούς και της τριγλώχινος βαλβίδος, καθώς και μέτρια πνευμονική υπέρταση.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν παγκυτταροπενία, με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αυξημένες τιμές χολερυθρίνης, γ-γλουταμικής τρανσφεράσης και αλκαλικής φωσφατάσης (Πίν. 1). Ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος και ούρων που απεδείχθησαν στείρες. Η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική. Η εξέταση Wright, ομοίως, ήταν αρνητική. Επίσης, ο ιολογικός έλεγχος για τους ιούς ηπατίτιδος A, B, C, HIV, Coxsackie, ECHO, CMV, EBV αποδείχθηκε αρνητικός. Από τον ανοσολογικό έλεγχο βρέθηκαν τα αντιρυθινικά αντισώματα (ANA) θετικά σε αραιώση 1:320, τα αντι-DNA και ENA αρνητικά, οι τίτλοι anti-TPO >600 IU/ml και αντι-TG=2574 IU/ml, ενώ οι θυρεοειδικές ορμόνες ήταν ιδιαίτερα αυξημένες FT3=14,36 pmol/L, FT4=57,24 pmol/L, TSH=0,012 μUI/L. Ο ασθενής δεν είχε γνωστό ιστορικό υπερθυρεοειδισμού. Στην αξονική τομογραφία θώρακος διαπιστώθηκε περικαρδιακή συλλογή και μικροί συρρέοντες μεσοθωρακικοί λεμφαδένες. Στην αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας βρέθηκαν σπληνομεγάλια χωρίς διόγκωση ενδοκοιλιακών λεμφαδένων. Στον ασθενή έγινε αρχικά μνελόγραμμα, όπου διαπιστώθηκε αντιδραστικός μυελός, και ακολούθησε οστεομυελική βιοψία με τα ίδια ευρήματα.

Ο ασθενής αρχικά τέθηκε σε εμπειρική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία με πιπερακιλλίνη-τα-

ζομπακτάμη 4,5 g x 4 iv και νετιμικίνη 300 mg iv, ατενολόλη 50 mg, μεθιμαζόλη 60 mg και ιβουπροφαίνη 800 mg την ημέρα χωρίς ύφεση της περικαρδιακής συλλογής. Στην αγωγή προστέθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη 32 mg την ημέρα χωρίς μείωση της ποσότητας του υγρού. Η μη ανταπόκριση του ασθενούς στην ανωτέρω συντηρητική αγωγή επέβαλε τη διακομίδη του σε καρδιοχειρουργική κλινική για θεραπευτική παρέμβαση του τύπου της περικαρδιοτομής και βιοψίας περικαρδίου. Η βιοψία του περικαρδίου έδειξε κοκκιοματώδη περικαρδίτιδα αγνώστου αιτιολογίας με PCR του ιστού αρνητική για ανίχνευση B.Koch. Η χρώση Ziehl-Nielsen του περικαρδιακού υγρού ήταν αρνητική, καθώς και οι καλλιέργειες για κοινά μικρόβια. Στον ασθενή επαναλήφθηκε η δερμοαντίδραση Mantoux, περίπου 1 μήνα μετά την πρώτη, η οποία ήταν θετική με διάμετρο 17 mm και ετέθη σε τετραπλή αντιφυματική αγωγή αποτελούμενη από ισονιαζίδη 300 mg, ριφαμπικίνη 600 mg, πυραζιναμίδη 500 x 3 mg και εθαμβουτόλη 400 x 3 mg ημερησίως. Στην καλλιέργεια του περικαρδιακού υγρού απομονώθηκε τελικώς μυκοβακτηρίδιο της φυματώσεως επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση φυματιώδους περικαρδίτιδας. Ο ασθενής έλαβε αγωγή για έξι (6) συνολικά μήνες (αρχικά τετραπλή και στη συνέχεια διπλή). Ήδη από το τέλος του πρώτου μήνα θεραπείας ήταν απύρετος, με αυτόματη σύγκλιση της περικαρδιοτομής και με υποχώρηση της δύσπνοιας και των οιδημάτων του.

Συζήτηση

Ο ασθενής μας παρουσιάστηκε με οξύ εμπύρετο και περικαρδίτιδα. Τα αίτια της περικαρδίτιδας είναι πολλά, μεταξύ αυτών οι λοιμώξεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα και τα νεοπλασμάτα. Ο αποκλεισμός των λοιμώξεων αποτελεί πρωταρχική επιδίωξη σε κάθε περίπτωση, διότι η θνητότητα σε πυώδη περικαρδίτιδα μπορεί να φτάσει το 40% παρά τη θεραπεία.³ Ακόμη περισσότερο η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη ενισχύει την πιθανότητα να ευθύνεται μικροβιακός παράγοντας για την περικαρδίτιδα. Είναι γνωστή η προδιάθεση των διαβητικών στην εμφάνιση κοινών λοιμώξεων και ειδικά της φυματώσεως. Η άμυνα του οργανισμού στη φυματιώδη μόλυνση διενεργείται κυρίως μέσω του κυτταρικού τύπου ανοσίας, αλλά και οι κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη γ και η ιντερλευκίνη 12, παίζουν κεντρικό ρόλο στην απάντηση αυτή. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των κυτταροκινών αυτών είναι μειωμένα σε διαβητι-

κούς ασθενείς με φυματίωση και σ' αυτό πιθανόν οφείλεται η υψηλή επίπτωση της νόσου στα διαβητικά άτομα.⁶ Στο συγκεκριμένο ασθενή οι αιμοκαλλιέργειες ήταν στείρες, δεν υπήρχε ανταπόκριση στα κοινά αντιβιοτικά και η Mantoux ήταν αρνητικά αρνητική. Επιπλέον ο ασθενής δεν παρουσίαζε συμπτώματα πνευμονικής νόσου όπως θα αναμενόταν σε περίπτωση φυματίωσης.

Η εμφάνιση περικαρδίτιδας σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, υπερθυρεοειδισμό με παρουσία θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων και παγκυτταροπενία, θέτει ισχυρή υποψία αυτοάνοσου νοσήματος και συγκεκριμένα συστηματικού ερυθματώδους λύκου. Η προσθήκη κορτιζόνης στην αγωγή του ασθενούς εν αναμονή του ανοσολογικού ελέγχου κάλυπτε την πιθανότητα αυτή, αλλά η κλινική εικόνα του ασθενούς και πάλι δεν βελτιώθηκε σημαντικά.

Η παρουσία διογκωμένων μεσοθωρακικών λεμφαδένων και σπληνομεγαλίας στον έλεγχο με αξονικές τομογραφίες θώρακος και κοιλίας, σε συνδυασμό με την παγκυτταροπενία θα μπορούσαν να εξηγηθούν από την παρουσία ενός λεμφώματος με διήθηση του περικαρδίου. Ωστόσο, το μυελόγραμμα αλλά και η οστεομυελική βιοψία που έγιναν δεν τεκμηρίωσαν την ύπαρξη τέτοιου νοσήματος.

Στον ασθενή έγινε τελικά περικαρδιοτομή με λήψη περικαρδιακού ιστού και υγρού. Οι καλλιέργειες του περικαρδιακού υγρού για κοινά μικρόβια και η χρώση Ziehl Nielsen ήταν αρνητικές. Η βιοψία του περικαρδίου έδειξε μη ειδική κοκκιωματώδη περικαρδίτιδα και η PCR του ιστού για B. Koch ήταν αρνητική. Η ευαισθησία της PCR για την ανίχνευση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στο περικαρδιακό υγρό κυμαίνεται από 50 έως 70%, ενώ αυξάνεται σε 80% εάν γίνει σε περικαρδιακό ιστό. Ωστόσο, η καλλιέργεια του περικαρδιακού υγρού εξακολουθεί να αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για τη διάγνωση της φυματιώδους περικαρδίτιδας.⁷⁻⁹ Στον άρρωστο έγινε δεύτερη Mantoux που ήταν 17 mm και αποφασίστηκε η έναρξη αντιφυματικής αγωγής. Το γεγονός ότι η πρώτη Mantoux ήταν αρνητική μπορεί να οφείλεται σε τεχνικούς λόγους (κακή συντήρηση του διαλύματος φυματίνης, κακή έγχυση) ή στο γεγονός ότι η μόλυνση ήταν πρόσφατη με αποτέλεσμα να μην έχει προλάβει να αναπτυχθεί η κυτταρική ανοσία που είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της φυματινικής υπερευαισθησίας. Άλλωστε μελέτες που έχουν γίνει δεν δείχνουν διαφορές στην απάντηση στη φυματίνη μεταξύ των διαβητικών ασθενών και

του υγιούς πληθυσμού.^{10,11} Αν και η φυματίωση αποτελεί πολύ συχνό αίτιο χρόνιας συμπιεστικής περικαρδίτιδας, ωστόσο έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις οξείας φυματιώδους προσβολής του περικαρδίου με διασπορά της νόσου από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, γεγονός που θα εξηγούσε και την πρόσφατη θετικοποίηση της Mantoux στον ασθενή μας.¹²

Είναι γνωστό ότι στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 συμμετέχει σημαντικά η διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού. Η διαταραχή αυτή ευθύνεται και για την υψηλή συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε διαβητικά άτομα τύπου 1, είτε με τη μορφή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, είτε με τη μορφή της νόσου του Graves.¹³ Η τελική φαινοτυπική έκφραση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας εξαρτάται σημαντικά από την ισορροπία μεταξύ κυτταρικής (Th1 κύτταρα) και χυμικής (Th2 κύτταρα) ανοσίας. Η επικράτηση της Th1 κυτταρικής ανοσίας οδηγεί στην απόπτωση των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς και την εμφάνιση θυρεοειδίτιδας Hashimoto, ενώ η επικράτηση της Th2 χυμικής ανοσίας οδηγεί στη διέγερση των B λεμφοκυττάρων για παραγωγή αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της TSH, με αποτέλεσμα την εμφάνιση νόσου Graves. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ stress και εμφάνιση νόσου Graves. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ορμόνες που παράγονται στο stress επιδρούν στα αντιγονοπαρουσιαστικά ανοσοποιητικά κύτταρα επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση των T βοηθητικών (Th) κυττάρων προς τον Th1 φαινότυπο αντί για Th2 φαινότυπο. Αυτό οδηγεί σε καταστολή της κυτταρικής και ενίσχυση της χυμικής ανοσίας.^{14,15} Επομένως, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι το stress από τη φυματιώδη λοίμωξη στο διαβητικό ασθενή μας, στον οποίο συνυπήρχε νόσος Hashimoto και Graves, προκάλεσε τελικώς την εμφάνιση θυρεοτοξίκωσης (Hashitoxicosis). Η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων είχε σαν αποτέλεσμα τον έλεγχο των συμπτωμάτων του υπερθυρεοειδισμού και τη σταδιακή μείωση των θυρεοειδικών ορμονών.

Συμπερασματικά, η φυματίωση πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε όλες τις περικαρδιακές συλλογές οι οποίες είναι ανθεκτικές σε αγωγή με αντιφλεγμονώδη ή κορτικοειδή, ιδίως σε ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως είναι οι διαβητικοί ασθενείς, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, καθώς και οι HIV οροθετικοί ασθενείς.

Abstract

Vadiaca M, Patsilnakos A, Rodis J, Vitali G, Zafiridis A, Sibardi S, Husban T, Antonopoulos A. Tuberculous pericarditis in a patient with diabetes mellitus type 1 and hyperthyroidism. *Hellen Diabetol Chron* 2007; 3: 231-234

A 42-year-old patient with diabetes mellitus type 1 was admitted because of fever, dyspnea and leg edema. Cardiac ultrasound and chest CT scan showed pericardial effusion with enlarged mediastinal lymph nodes and pulmonary hypertension. Laboratory evaluation revealed pancytopenia, increased inflammation markers, increased levels of thyroid hormones and positive antinuclear and antithyroid antibodies. PPD skin testing was initially negative. The patient was treated with empiric antibiotic therapy and methylprednisolone, but the pericardial effusion did not decrease in size. For this reason he was submitted to pericardiectomy. Pericardial biopsy showed nonspecific granulomatous pericarditis, whilst the PCR test was negative for *B. Koch*. New PPD skin testing was performed which was found positive (17mm). At this time point, the patient was initiated on antituberculous drug therapy consisted of isoniazid 300 mg, rifampicin 600 mg, pyrazinamide 1500 mg and ethambutol 1200 mg per day for two months time, whilst he was given a regimen consisted of isoniazid and rifampicin at the same doses for four months time more. The patient rapidly improved with clinical remission of all symptoms and signs. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated in the culture of the pericardial fluid and confirmed the diagnosis of pericardial tuberculosis.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Fact sheet No 104, March 2006.
2. Horsburgh R. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060-7.
3. Pankuweit S, Ristic AD, Seferovic PM, Maisch B. Bacterial

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Φυματίωση
Περικαρδίτιδα
Υπερθυρεοειδισμός

pericarditis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(2): 103-12.

4. Kanemitsu T, Tatsumi A, Nakamura T, Kitamura F. A case of tuberculous granulomatous mediastinitis and constrictive pericarditis simulating malignant mediastinal tumor. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46(10): 1020-3.
5. Yang CC, Lee MH, Liu JW, Leu HS. Diagnosis of tuberculous pericarditis and treatment without corticosteroids at a tertiary teaching hospital in Taiwan : a 14-year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38(1): 47-52.
6. Tuberculosis in compromised hosts. *Kekkaku* 2003; 78(11): 717-22.
7. Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ, et al. Comparison of PCR, culture, and histopathology for diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol* 1997; 35(12): 3254-7.
8. Zamirian M, Mokhtarian M, Motazedian MH, Monabati A, et al. Constrictive pericarditis: detection of mycobacterium tuberculosis in paraffin-embedded pericardial tissues by polymerase chain reaction. *Clin Biochem* 2007; 40(5-6): 355-8.
9. Lee JH, Lee CW, Lee SG, et al. Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Am J Med* 2002; 113(6): 519-21.
10. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, et al. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 2001; 68(6): 595-600.
11. Mansilla Bermejo MJ, Sanz Gil MJ, Moraleda Velasco P, et al. Tuberculin test in diabetic patients in a health center. *Aten Primaria* 1995; 16(3): 154-7.
12. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005; 112: 3608-16.
13. Kallmann BA, Huther M, Tubes M, et al. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease. *Diabetes* 1997; 46(2): 237-43.
14. Bagnasco M, Bossert I, Pesce G. Stress and autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13(5-6): 309-17.
15. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 382-95.

Key words:

Diabetes mellitus type 1
Tuberculosis
Pericarditis
Hyperthyroidism