

Kardiální projevy u pacienta s Addisonovou chorobou a hypotyreózou při autoimunitním polyglandulárním syndromu II. typu

A. Hachová¹, L. Brunerová², P. Gregor¹

¹ III. interní – kardiologická klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC

² Mediscan Euromedic, s. r. o., Praha, jednatel společnosti MUDr. David Karásek

Souhrn: Velká část endokrinních poruch se může projevit i postižením srdce. Uvádíme případ mladého 34letého nemocného, který byl na našem pracovišti vyšetřen pro nespecifické změny úseku ST-T na EKG a nově zjištěnou dysfunkci levé komory srdeční s podezřením na akutní koronární syndrom. Provedená vyšetření však tuto diagnózu nepotvrdila. Doplněné endokrinologické vyšetření potvrdilo Addisonovu chorobu a těžkou hypotyreózu. Při hormonální substituční terapii došlo k ústupu obtíží nemocného a k úpravě EKG i echokardiografického nálezu.

Klíčová slova: dysfunkce levé komory srdeční – nespecifické změny úseku ST-T na EKG – Addisonova choroba – hypotyreóza – autoimunitní polyglandulární syndrom II. typu

Cardiac symptoms in a patient with Addison's disease and hypothyreosis on the basis of autoimmune polyglandular syndrome type II

Summary: In many endocrine diseases we can find a heart disorder. We present a case of a young patient aged 34 years, who was examined for non-specific ST-T abnormalities on ECG and a new-diagnosed left ventricle dysfunction with suspicion to the acute coronary syndrome. However, this diagnosis wasn't verified. Endocrinological examination detected the Addison's disease and a severe hypothyreosis. After the hormonal substitution therapy was given, the patient became asymptomatic and the ECG- and echocardiographic changes disappeared.

Key words: left ventricle dysfunction – non-specific ST-T changes on ECG – Addison's disease – hypothyreosis – type II. autoimmune polyglandular syndrome

Úvod

Mnohé endokrinní poruchy se mohou, kromě specifických projevů typických pro danou žlázu s vnitřní sekrecí, projevit i postižením srdce.

Nejčastější endokrinopatie jsou jistě poruchy štítné žlázy. Tyreoidální hormony působí na kardiovaskulární systém buď přímo, nebo zprostředkovaně přes sympatický nervový systém. Jejich nadbytek (hypertyreóza) se projevuje především jako syndrom hyperdynamické cirkulace (vzestupem srdeční frekvence, kontraktility myokardu, tepového objemu, srdečního výdeje, zvyšuje se spotřeba kyslíku tkáněmi), na EKG jsou časté supraventrikulární arytmie, zejména fibrilace síní, nespecifické změny repolarizační fáze, echokardiograficky lze zjistit hypertrofii stěn levé komory, v pokročilých případech její dilataci a dysfunkci [1].

Častá je systolická hypertenze. Naopak k projevům jejich nedostatku (hypotyreózy) patří snížení srdeční frekvence, kontraktility myokardu, tepového objemu i srdečního výdeje, na EKG jsou časté bradyarytmie, prodloužení intervalů PQ a QT, snížená voltáž komplexů QRS, nespecifické změny repolarizační fáze (zejména ploché či invertované vlny T), echokardiograficky lze zjistit difúzně snížené kontrakce levé komory srdeční, často perikardiální výpotek. V laboratoři je zvýšená hladina cholesterolu a triglyceridů, trvale je zvýšená hladina kreatinkinázy při normální hladině troponinů a CKMB (myokardiální izoenzym kreatinkinázy) jako projev endokrinní myopatie [1]. K celkovým projevům hypotyreózy patří zejména zpomalení psychomotorického tempa, únava, spavost, zimomřivost,

zpomalení střevní pasáže, suchá a svědivá kůže, prosáknutí podkoží [2].

Na rozdíl od častých tyreopatií je Addisonova choroba, způsobená autoimunitní destrukcí nadledvin vedoucí k nedostatku nadledvinových steroidů (kortisolu, aldosteronu, adrenálních androgenů), onemocnění vzácné. Ke klinickým příznakům patří nápadná svalová slabost až adynamie, únava, hyperpigmentace, nechutenství, nauzea, bolesti břicha, hypoglykemie, ke kardiovaskulárním příznakům patří hypotenze až ortostatický kolaps, na EKG nízká voltáž QRS komplexů, prodloužení QT a asi ve 20 % AV blok I. stupně, dále změny vyplývající z hyperkalemie. Echokardiograficky může být obraz malých srdečních komor se zachovalou funkcí [1]. Při stresových situacích může dojít k addisonské krizi, která se projevuje krajní adynamií, bo-



Obr. 1. EKG při přijetí.



Obr. 2. Pigmentované rýhy na dlani.

lestmi břicha, nauzeou, zvracením, průjmy, hypotenzí až neměřitelným tlakem, tachykardií, v laboratoři je hyponatremie, hyperkalemie, acidóza a hypoglykemie, v diferenciálním rozpočtu leukocytů je nápadná eozinofilie [1,3].

Společný výskyt autoimunitního postižení několika žláz s vnitřní sekrecí se nazývá autoimunitní polyglandulární syndrom (APS), v současnosti jsou rozlišovány dva typy. **APS-I** je autozomálně recesivně dědičný syndrom charakterizovaný triádou: chronická mukokutánní kandidóza, autoimunitně podmíněná hypoparatyreóza a autoimunitně podmíněná adrenokortikální insuficience. **APS-II** je nejčastěji se vyskytující syndrom se společnou insuficiencí několika žláz s vnitřní sekrecí, jeho prevalence je přibližně 14–20 pří-

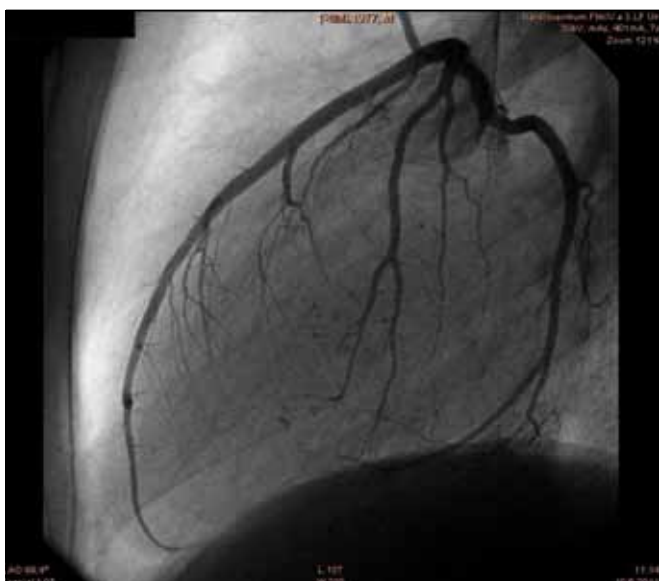
padů na 1 000 000 obyvatel. Do klinického obrazu patří autoimunitně podmíněná adrenokortikální insuficience (Addisonova choroba) a autoimunitní tyreopatie nebo diabetes mellitus 1. typu, podmínkou diagnózy je přítomnost nejméně 2 z výše jmenovaných postižení, přičemž jednou ze složek musí být adrenokortikální insuficience. Klinický obraz je dán kombinací příznaků výše uvedených endokrinoapatií [3,4].

Popis případu

Mladý 34letý pacient, nekuřák, bez kardiální anamnézy, s opakovanými gastrointestinálními obtížemi v posledním roce, s opakovaně negativním ezofagogastroduodenoskopickým a kolonoskopickým nálezem a s progredující

únavou byl nyní opět hospitalizován ve spádové nemocnici pro slabost, vertigo a bolesti břicha s nauzeou, zvracením, řídkou stolicí. Klinicky byla zjištěna hypotenze (80/50 mm Hg), nemocný byl afebrilní. Za hospitalizace udával opakované bolesti na hrudi, na EKG byl vývoj negativních vln T inferolaterálně a echokardiograficky byla zjištěna dysfunkce LK s EF 40 %. Nemocný byl přeložen na III. interní – kardiologickou kliniku FN Královské Vinohrady Praha k podrobnému kardiologickému vyšetření pro suspektní akutní koronární syndrom.

Na EKG u nás byl zjištěn vstupně sinusový rytmus s TF 79/min, hraniční AV vedení (PQ 0,194–0,205 s), snížená voltáž v končetinových svodech (zejména I, aVL), negativní T V₃–V₆,



Obr. 3. Koronarografie – levá koronární tepna.



Obr. 4. Koronarografie – pravá koronární tepna.

preterminálně negativní T II, III, aVF (obr. 1). Dále byla stanovena echokardiograficky lehká systolická dysfunkce LK s EF 45–50 % při difúzní hypokinezi s maximem v oblasti boční stěny, perikard bez výpotku. V klinickém obraze dominovala hypotenze, adynamie, zpomalené psychomotorické tempo, suchá kůže s hyperpigmentacemi v rýhách (obr. 2). V laboratoři ve spádové nemocnici i u nás vstupně byla zjištěna zvýšená hodnota CK (12,26 ... 8,18 μ kat/l), normální hodnota CK MB, opakovaně negativní troponin I, hyponatremie (130 ... 129 ... 123 ... 130 mmol/l), hraniční glykemie (3,8 ... 3,7 mmol/l), vstupně normokalemie (4,55 mmol/l) a opakovaně negativní zánětlivé markery (CRP 4,2 ... 5,3 ... 3,0 mg/l, bez leukocytózy v krevním obraze). Provedená koronarografie prokázala normální nález na věnčitých tepnách (obr. 3 a 4), ventrikulograficky EF 45 %.

Dále za hospitalizace po koronografii přetrvávala hypotenze s minimálními hodnotami TK až 70/40 mm Hg i přes hydratační terapii, prohloubila se adynamie, trvala cefalea, nauzea se zvracením, neurologem byla vyloučena centrální etiologie. V laboratoři byl stanoven posléze pokles natremie až k 123 mmol/l, která byla přechodně korigována intravenózně, současně došlo k rozvoji mírné hyperkalemie (5,17 mmol/l).

Pro klinický obraz jsme pojali podezření na endokrinopatii – Addisonovu chorobu, kterou potvrdila nízká hladina sérového kortisolu (33,4 nmol/l), zároveň byly zjištěny vysoké hodnoty TSH (opakovaně nad 100 mIU/l) při nízkých hodnotách fT_3 a fT_4 a snížené hodnoty pohlavních hormonů (viz tab. 1). Sonograficky byla štítná žláza s typickými známkami imunopatie. Endokrinologem byla potvrzena Addisonova choroba s periferní autoimunitní hypotyreózou, centrální hypogonadismus v.s. sekundární etiologie. Současný výskyt těchto endokrinopatií se známkami autoimunitního poškození odpovídá diagnóze autoimu-

Tab. 1. Laboratorní hodnoty.

Vyšetření	Vstupní hodnota	Po léčbě	Normální hodnoty
TSH	> 100 mIU/l	2,920 mIU/l	0,465–4,680 mIU/l
fT_4	1,6 pmol/l	25,28 pmol/l	10,0–26,0 pmol/l
LH	3,9 IU/l	4,7 IU/l	do 10 IU/l (1–8,2)
FSH	1,2 IU/l	2,4 IU/l	1,55–9,74 IU/l
prolaktin	19,1 μ g/l	9,48 μ g/l	3,0–19,0 μ g/l
kortison – dopoledne	33,4 nmol/l	431 nmol/l	140,0–700,0 nmol/l
testosteron	6,0 nmol/l	20,14 nmol/l	9,0–55,0 nmol/l
natrium	129 mmol/l	139 mmol/l	135–146 mmol/l
kalium	4,55 mmol/l	4,1 mmol/l	3,8–5,4 mmol/l
glukóza	3,76 mmol/l	4,9 mmol/l	3,6–5,59 mmol/l

nitního polyglandulárního syndromu II. typu.

Okamžitě byla zahájena substituční terapie hydrocortisonem v dávce 100 mg i.v. po 6 hod s poklesem k substituční dávce 20 mg hydrocortisonu perorálně, dále fludrocortisonem 0,1 mg, po zvládnutí akutního stavu taktéž tyreoidálními hormony, jejichž dávka byla postupně vytitrována na 900 μ g týdně, zajišťující plnou klinickou i laboratorní eutyreózu. Při této terapii došlo k rychlé úpravě TK na hodnoty 125/75 mm Hg a postupné normalizaci natremie (při propuštění 141 mmol/l), pozvolna zcela ustoupily obtíže nemocného. Při kontrolním echokardiografickém vyšetření dochází k pozvolné úpravě funkce LK (před propuštěním EF 50–55 %) a normalizaci EKG křivky (obr. 5). Nemocný byl po propuštění předán do ambulantní péče endokrinologa.

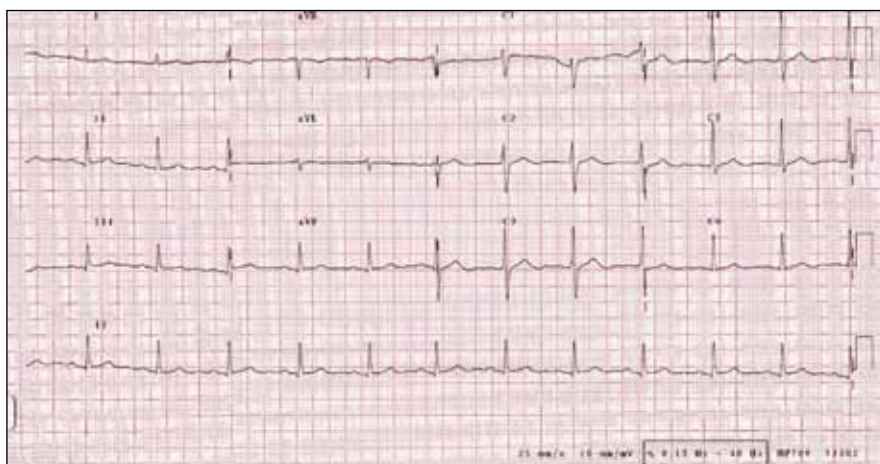
Při ambulantní kontrole s odstupem 2 měsíců se nemocný cítí velmi dobře, ustoupily gastrointestinální potíže i únava, bolesti na hrudi se již neopakovaly. Echokardiograficky bylo zjištěno opět mírné zlepšení funkce LK.

Z endokrinologického hlediska je pacient při substituci eufunkční v obou hormonálních systémech, při kontrolních odběrech došlo k normalizaci testosteronu a gonadotropinů (viz tab. 1), screening ostatních orgánových autoimunit je zatím negativní.

Diskuze

Endokrinopatie jsou v populaci celkem časté, zejména poruchy funkce štítné žlázy, které postihují 5–7 % české populace [5]. Jejich projevy v oblasti kardiovaskulárního systému mohou být první významnou klinickou manifestací.

U výše zmíněného pacienta jsme v diferenciální diagnóze dysfunkce levé komory srdeční zpočátku zvažovali i myo-



Obr. 5. EKG při propuštění.

karditidu, pro kterou však nesvědčily opakovaně nízké hladiny zánětlivých parametrů (CRP 5,3 ... 3,0 mg/l) ani klinický obraz. Těžší hypotenze, hyponatremie, adynamie, a zejména celkový habitus nemocného a anamnéza opakovaných gastrointestinálních obtíží svědčily pro Addisonovu chorobu. Nespecifické abnormality ST-T úseků na EKG, dysfunkce levé komory srdeční při normálním koronarografickém nálezu a trvalá elevace CK při normálních hodnotách troponinu I odpovídaly v literatuře popisovaným kardiovaskulárním projevům hypotyreózy [1]. Opakovaně jsou u hypotyreózy popisovány zejména poruchy srdeční funkce – v počátečních stádiích je popisována diastolická dysfunkce [6,7], později poruchy kontraktility vedoucí až k srdečnímu selhání [8,9]. Např. je uveden případ nemocné po náhradě aortální chlopně, u které došlo k oběhovému selhání s nálezem dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí 10 %. Standardní léčba diuretiky a inotropními léky byla bez efektu. Byla zjištěna těžká hypotyreóza (TSH 70 mIU/l). Teprve po hormonální substituci došlo k ústupu známek srdečního selhání a úpravě funkce levé komory srdeční [10].

Naopak kardiovaskulární projevy u addisoniků jsou popisovány zřídka. Ačkoli většina učebnic uvádí u Addisonovy choroby zachovalou funkci mnohdy zmenšené levé komory srdeční [1], jsou i takové, které uvádějí Addisonovu chorobu jako jednu z příčin metabolických kardiomyopatií [11]. Vyskytují se i práce, které popisují v souvislosti s touto chorobou srdeční selhání. Např. je popisován pří-

pad 11letého chlapce s addisonskou krizí při dosud nepoznané Addisonově chorobě, s hypovolemickým šokem, u kterého došlo i při adekvátní terapii během 24 hod k srdečnímu selhání, echokardiograficky se známky kardiomyopatie. Teprve po několikadenní léčbě dopaminem došlo k úpravě srdečních funkcí [12]. V některých pracích však zvažovaná systolická dysfunkce levé komory srdeční, která je popisována u nemocných s panhypopituitarizmem, u samotné Addisonovy choroby potvrzena nebyla [13].

U našeho nemocného nelze s jistotou říci, zda příčinou dysfunkce levé komory srdeční byla spíše hypotyreóza, či Addisonova choroba, nicméně jisté je častěji dysfunkce levé komory popisována při hypotyreóze.

Příznaky, které se u našeho pacienta objevily po koronarografii (progrese hypotenze, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, apatie a těžká adynamie, v laboratorii prohloubení hyponatremie a mírná hyperkalemie), byly pravděpodobně projevem incipientní addisonské krize. Vyvolávajícím momentem byla zřejmě zátěž pacienta, způsobená invazivním vyšetřením.

Závěr

Popisujeme kardiologické nálezy u 34letého nemocného s Addisonovou chorobou a hypotyreózou, zejména hypokinezi levé komory srdeční spolu s depolarizačními změnami úseku ST-T na EKG. Uvedené nálezy ustupují po substituční hormonální terapii spolu s klinickým obrazem výše zmíněných endokrinopatií.

U pacientů s nespecifickými změnami na EKG a nálezem poruchy

funkce levé komory srdeční při echokardiografickém vyšetření, po vyloučení ischemické a zánětlivé etiologie, by bylo vhodné vždy zvážit možnost endokrinopatie a provést v tomto smyslu základní laboratorní vyšetření.

Literatura

1. Pudil R. Srdce a endokrinní onemocnění. In: Vojáček J, Kettner J et al (eds). Klinická kardiologie. Hradec Králové: Nucleus HK 2009: 772–782.
2. Zamrazil V. Hypotyreóza. In: Stárka L (ed). Endokrinologie. Praha: Triton 2010: 144–147.
3. Kršek M. Endokrinologie. In: Česka R et al (eds). Interna. Praha: Triton 2010: 332–350, 367–368.
4. Vondra K. Autoimunitní polyglandulární syndromy. In: Stárka L (ed). Endokrinologie. Praha: Triton 2010: 30–33.
5. Vlček P. Tyreopatie v ambulantní praxi. Vnitř Lék 2011; 57: 786–790.
6. Mann D. Cardiovascular Effects of Thyroid Hormones. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2126–2132.
7. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. Thyroid 2007; 17: 625–630.
8. Gatnar A, Marek B, Pakula D et al. Thyroid hormones and the cardiomyocytes. Endokrynol Pol 2006; 57: 144–148.
9. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363: 793–803.
10. Munk K, Sørensen SH, Andersen NH et al. Heart failure after aortic valve substitution due to severe hypothyroidism. Int J Cardiol 2008; 127: 164–166.
11. Siegenthaler W. Differential diagnosis in internal medicine: from symptom to diagnosis. New York: Thieme 2007: 853–854.
12. Derish M, Eckert K, Chin C. Reversible cardiomyopathy in a child with Addison's disease. Intensive Care Med 1996; 22: 460–463.
13. Fallo F, Betterle C, Budano S et al. Regression of cardiac abnormalities after replacement therapy in Addison's disease. Eur J Endocrinol 1999; 140: 425–428.

MUDr. Alice Hachová

www.lf3.cuni.cz

e-mail: alicehachova@centrum.cz

Doručeno do redakce: 8. 12. 2012

Přijato po recenzi: 15. 1. 2012