

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Περικαρδιακή Συλλογή Υγρού σε Νέα Γυναίκα με Νεοδιαγνωσθέντα Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο και Μάζα Μεσοθωρακίου

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ,¹ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΑΓΓΕΛΗΣ,¹ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΙΑΧΡΗΣ,¹ ΚΟΣΜΑΣ ΗΛΙΑΔΗΣ,² ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΣΚΑΡΠΙΔΗ,³ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΠΡΑΤΣΑΣ,⁴ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ-ΑΡΕΤΗ ΚΟΜΝΟΥ,⁴ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹

¹Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ,

²Θωρακοχειρουργική Κλινική και

³Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών, «Υγεία»,

⁴Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Περικαρδιακή
συλλογή,
συστηματικός
ερυθηματώδης λύκος,
λεμφοξιδιακή
υπερπλασία, μάζα
μεσοθωρακίου, θύμος.

Γυναίκα ηλικίας 32 ετών εισήχθη στην κλινική μας προς διερεύνηση περικαρδιακής συλλογής υγρού. Ο επακόλουθος διαγνωστικός έλεγχος αποκάλυψε την παρουσία μάζας μεσοθωρακίου καθώς και συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο. Η ασθενής υπεβλήθη σε θυμεκτομή και η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος ανέδειξε θυλακιδώδη υπερπλασία του θύμου αδένα χωρίς στοιχεία κακοήθειας. Το αυτοάνοσο νόσημα αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η παραπάνω περίπτωση αναδεικνύει τη συσχέτιση αυτοάνοσων οντοτήτων με την υπερπλασία του θύμου αδένα, η οποία ενίοτε δημιουργεί προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με άλλες παθολογικές καταστάσεις του θύμου αδένα, όπως το θύμωμα και θυμοκαρκίνωμα.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
23 Φεβρουαρίου 2009
Ημερ. αποδοχής:
5 Οκτωβρίου 2009

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Γεώργιος Λάζαρος

Αχιλλέως 31,
175 62 Π. Φάληρο,
Αθήνα
e-mail:
glaz35@hotmail.com

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από την προσβολή και βλάβη κυττάρων, ιστών και οργάνων από αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα.¹

Από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, η συνηθέστερη που αφορά στην καρδιά είναι η προσβολή του περικαρδίου. Από απεικονιστικά και νεκροτομικά στοιχεία φαίνεται ότι το περικάρδιο συμμετέχει στο 60% των ασθενών με ΣΕΛ, ενώ κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ποσοστό 30% περίπου.¹

Ο θύμος αδένας εντοπίζεται ανατομικά στο άνω τμήμα του πρόσθιου μεσοθωρακίου πίσω από το στέρνο.² Αποτελεί ένα τριγωνικό σε σχήμα όργανο με δύο λοβούς, του οποίου η μορφολογία υφίσταται μεταβολές με την πάροδο του χρόνου.²

Συγκεκριμένα, λιπώδης διήθησή του οργάνου εμφανίζεται ήδη από την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα στην ηλικία των 40 ετών να αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από λιπώδη ιστό.²⁻⁴ Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων και των αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ο ΣΕΛ, ο θύμος αδένας μπορεί να διατηρήσει το αρχικό του μέγεθος ή ακόμα και να διογκωθεί.^{5,6}

Η παρούσα περίπτωση αφορά νέα γυναίκα, ηλικίας 32 ετών, που εισήχθη στο νοσοκομείο για διερεύνηση περικαρδιακής συλλογής υγρού που βάσει του εργαστηριακού ελέγχου αποδόθηκε σε υποκείμενο ΣΕΛ. Είναι αξιοσημείωτο, ότι η αξονική τομογραφία θώρακος αποκάλυψε μια ετερογενή μάζα στο πρόσθιο μεσοθωράκιο υποδυόμενη θύμωμα, που όμως ιστολογικά αποδείχθηκε ότι πρό-

κείται για καλοήγη θυλακιώδη υπερπλασία του θύμου αδένου. Επ' ευκαιρία της περιγραφόμενης περίπτωσης παρατίθενται τα δεδομένα που αφορούν στη συνύπαρξη και το κοινό παθολογικό υπόστρωμα των δύο προαναφερθέντων οντοτήτων.

Περιγραφή περίπτωσης

Γυναίκα ηλικίας 32 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω διαλείποντος οπισθοστερνικού άλγους με επίταση στην ύπτια θέση από διημέρου, με συνοδό αναπνευστική δυσχέρεια και καταβολή, καθώς και μετρία ποσότητα περικαρδιακής συλλογής υγρού, όπως διαπιστώθηκε από το θεράποντα ιατρό σε ηχοκαρδιογραφική μελέτη.

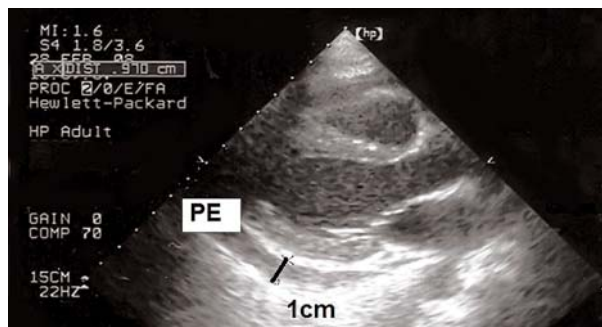
Στο ατομικό της αναμνηστικό περιγράφεται από δεκαετίας υποθυρεοειδισμός, υπό υποκατάσταση με λεβοθυροξίνη, αμνηόρροια από διατίας που εκδηλώθηκε ένα έτος μετά από ανεπίπλεκτο τοκετό, καθώς και αρθραλγίες κατά τους τελευταίους μήνες που κατά κύριο λόγο αφορούσαν στις κατά γόνυ αρθρώσεις. Επίσης, αναφέρεται λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό προ βετίας με έκτοτε θετικά τα IgM έναντι του ιού αντισώματα.

Η ασθενής κατά τη εισαγωγή ήταν απύρετη, με αρτηριακή πίεση 115/80 mmHg και 65 σφύξεις ανά λεπτό. Η αντικειμενική εξέταση αποκάλυψε συστολικό φύσημα κορυφής, εντάσεως 1/6, χωρίς περικαρδιακό ήχο τριβής, ενώ η λοιπή κατά συστήματα κλινική εξέταση δεν ανέδειξε άξια λόγου ευρήματα. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ο ρυθμός ήταν φλεβοκομβικός συχνότητας 65 παλμών/λεπτό με διάχυτες και μη ειδικού τύπου διαταραχές αναπόλωσης. Η ακτινογραφία θώρακος ανάδειξε ήπια διάχυτη διεύρυνση της καρδιακής σιλουέτας (Εικόνα 1), ενώ από το ηχοκαρδιογράφημα σημειώνεται η παρουσία μετρίας ποσότητας περικαρδιακού υγρού (μέγιστη διάμετρος 10 mm στην τελοδιαστολή) που ήταν εμφανής στον οπίσθιο-κατώτερο περικαρδιακό χώρο, χωρίς συνοδά σημεία καρδιακού επιποματισμού (Εικόνα 2).

Στον αιματολογικό έλεγχο παρατηρήθηκε ήπια λευκοπενία (WBC:3,89 × 10/uL) με φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης (13,4 g/dl) και αιμοπεταλίων (257 × 10/uL). Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών ήταν 17 mm, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) 0,5mg/L (φυσιολογικές τιμές 0-5) και η καρδιακή τροπονίνη I (cTnI) 0,00ng/ml. Ο έλεγχος νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων αντισωμάτων έναντι θυρεοσφαιρίνης και αντιμικροσωματίων), όπως και οι τιμές συμπληρώματος



Εικόνα 1. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος που απεικονίζει ήπια διάχυτη αύξηση του μεγέθους της καρδιακής σιλουέτας.



Εικόνα 2. Παραστερνική ηχοκαρδιογραφική λήψη κατά τον επιμήκη άξονα που απεικονίζει μετρία ποσότητα περικαρδιακή συλλογή, ιδιαίτερα στον οπίσθιο περικαρδιακό χώρο. PE = περικαρδιακή συλλογή.

(C3-C4), ρευματοειδούς παράγοντα, αντιουδετεροφιλικών κυτταροπλασματικών αντισωμάτων, καθώς και αντισωμάτων έναντι πυρηνικών αντιγόνων (αντι-ENA αντισώματα, SSA, SSB, Sm, RNP και Scl-70) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης επίσης δεν ανιχνεύθηκαν. Αντίθετα, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ήταν θετικά σε αραιώση 1:640, όπως και τα αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA (anti DS-DNA) (213 με τη μέθοδο EISA με φυσιολογικές τιμές < 30). Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα η ασθενής πληρούσε τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας για τη διάγνωση του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου (ορογονίτις, θετικά ANA-antiDs DNA, λευκοπενία).⁷

Περαιτέρω έλεγχος με αξονική τομογραφία θώρακος αποκάλυψε μάζα 4x4x2,3 cm στο πρόσθιο και

ανώτερο τμήμα του μεσοθωρακίου που προσλάμβανε ανομοιογενώς το σκιαγραφικό παράγοντα, με απεικονιστικούς χαρακτήρες συμβατούς με θύμωμα ή θυμολέμφωμα (Εικόνα 3). Ακολούθησε έλεγχος με μαγνητική τομογραφία με χορήγηση γαδολινίου, ο οποίος δεν απεικόνισε περικαρδιακές ή πνευμονικές εμφυτεύσεις ούτε διήθηση γειτονικών ιστών ή περιοχικών λεμφαδένων (Εικόνα 4Α). Επιπλέον, συνδυασμένη αξονική και ποζιτρονική τομογραφία (PET/CT) με φθόριο-18 φθόριο δεοξυ-γλυκόζη (^{18}F -FDG-PET) κατέδειξε ομοιογενή και ήπια αυξημένη για την ηλικία της ασθενούς πρόσληψη της γλυκόζης στην περιοχή του θύμου αδένος (μέγιστο SUV-standardized uptake value: 2.6) (Εικόνα 4B).

Μετά την ολοκλήρωση του διαγνωστικού ελέγχου προγραμματίστηκε και πραγματοποιήθηκε χειρουργική εξαίρεση του όγκου με παράλληλη δημιουργία περικαρδιακού «παραθύρου». Η ιστολογική μελέτη του χειρουργικού παρασκευάσματος του θύμου ανέδειξε θυλακιώδη υπερπλασία του αδένος χωρίς στοιχεία κακοήθειας, ενώ επίσης και στο τμήμα του αφαιρεθέντος περικαρδίου δεν υπήρχαν ενδείξεις κακοήθειας (Εικόνα 5).

Μια εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση η ασθενής παρουσίασε υψηλό πυρετό (έως $38,8^{\circ}\text{C}$), θωρακικό άλγος και δύσπνοια και εισήχθη εκ νέου στο νοσοκομείο. Νέα αξονική τομογραφία θώρακος αποκάλυψε υποτροπή της περικαρδιακής συλλογής καθώς και αριστερή πνευμονική συλλογή. Θεραπευτικά, χορηγήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη αρχικά με ενδοφλέβια δόση φόρτισης και στη συνέχεια από το στόμα σε δόση 32mg που είχε ως αποτέλεσμα την άμεση

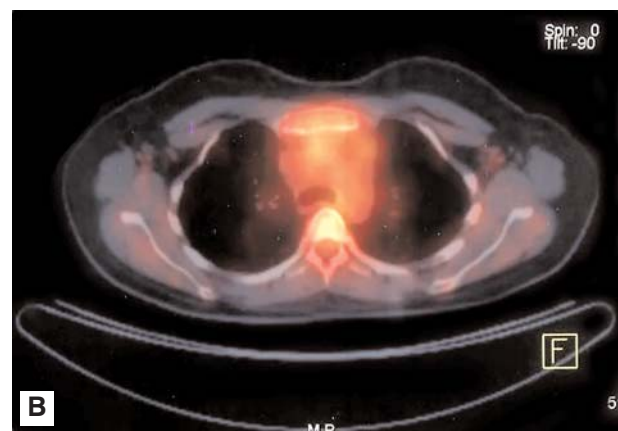
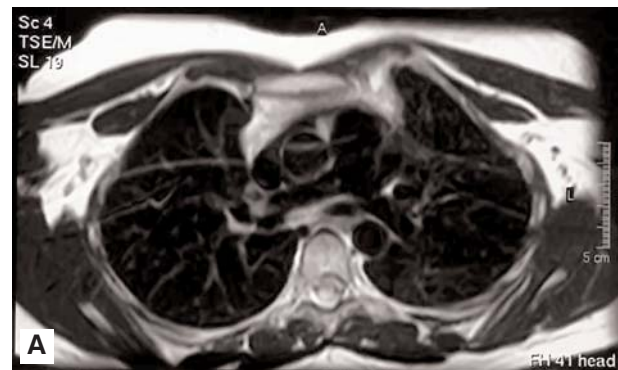
και σημαντική κλινική βελτίωση. Ακολούθησε προοδευτική μείωση της δόσης μέχρι τα 8 mg ημερησίως οπότε και προστέθηκαν υδροξυχλωροκίνη 250 mg και αζαθειοπρίνη 100mg ημερησίως. Απροσδόκητα, δύο μήνες μετά την έναρξη των κορτικοστεροειδών επανεμφανίστηκε η έμμηνος ρύση. Σε περίοδο παρακολούθησης ενός έτους η ασθενής παραμένει ελεύθερη συμπτωμάτων λαμβάνοντας δόσεις συντήρησης μεθυλπρεδνιζολόνης και υδροξυχλωροκίνης.

Συζήτηση

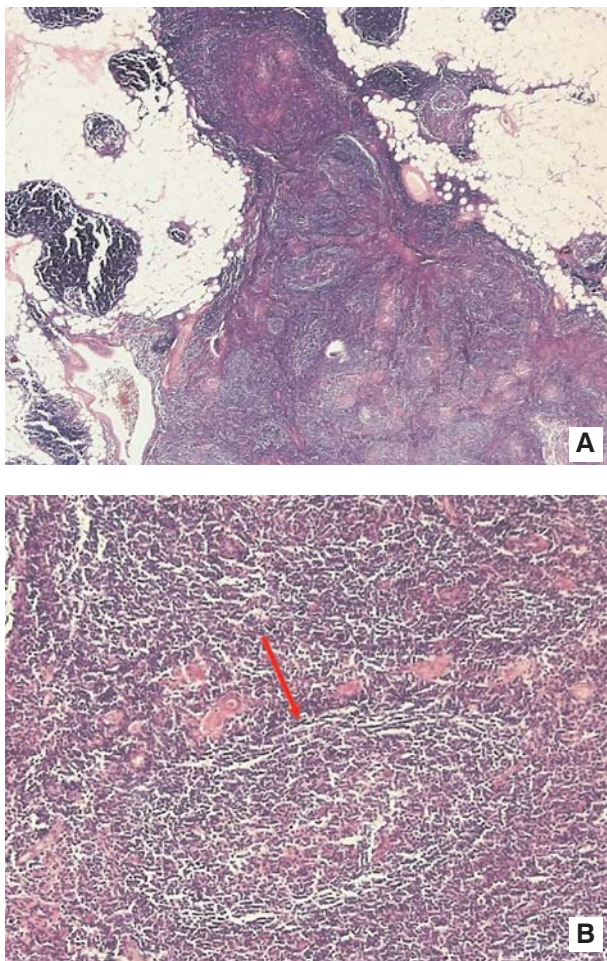
Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος συγκαταλέγεται στα αυτοάνοσα νοσήματα που προσβάλλουν με υψηλή συχνότητα το καρδιαγγειακό σύστημα και όπως προαναφέρθηκε η προσβολή του περικαρδίου, υπό μορφή μικρών κατά τεκμήριο συλλογών υγρού, αποτελεί τη συνηθέστερη καρδιακή εκδήλωση (30-50% των πασχόντων).^{1,8}



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία θώρακος που απεικονίζει μάζα διαστάσεων 4Χ4Χ2,3cm στο πρόσθιο και ανώτερο μεσοθωράκιο που προσλαμβάνει ανομοιογενώς το σκιαγραφικό μέσο.



Εικόνα 4. Α: Μαγνητική τομογραφία θώρακος που επιβεβαιώνει τη μάζα στο θύμο αδένος χωρίς όμως να σημειώνεται διήθηση παρακείμενων δομών ή λεμφαδένων. Β: Συνδυασμένο ^{18}F -FDG-PET/CT που απεικονίζει ομοιογενή και ελαφρώς αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης στην περιοχή του θύμου αδένος, σε σχέση με την ηλικία της ασθενούς.



Εικόνα 5. Ιστολογικό παρασκεύασμα της εξαιρεθείσας μάζας του θύμου αδένου. Α: Υπερπλαστικά λεμφοειδικά θυλάκια στον θυμικό ιστό με βλαστικά κέντρα (λεμφοζιδιακή υπερπλασία). Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη × 20. Β: Υπερπλαστικό λεμφοειδικό θυλάκιο (βέλος). Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη × 100.

Ο θύμος είναι ένας μικρός σε διαστάσεις αδένος που ανατομικά εντοπίζεται στο πρόσθιο και άνω μεσοθωράκιο.² Το σχήμα, το μέγεθος και η σύστασή του αδένου μεταβάλλονται με την ηλικία, με το μεγαλύτερο βάρος να παρατηρείται στη διάρκεια της εφηβείας.²⁻⁴ Έκτοτε, υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων ορμονών του φύλου και του φλοιού των επινεφριδίων, ένα μεγάλο μέρος του αδένου αντικαθίστανται από λιπώδη και συνδετικό ιστό.²⁻⁴ Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει ποικιλομορφία στο ρυθμό που λαμβάνουν χώρα οι παραπάνω μεταβολές στον αδένου.² Ο θύμος είναι θεμελιώδους σημασίας στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και όλο και πληθαίνουν οι αναφορές που συσχετίζουν τις μορφολογικές ανωμαλίες του αδένου με κατα-

στάσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού.^{9,10}

Στην περιγραφείσα περίπτωση ο ΣΕΛ αναδείχθηκε κλινικά και εργαστηριακά ως η υπεύθυνη νοσολογική οντότητα για την περικαρδιακή συλλογή υγρού στη συγκεκριμένη ασθενή. Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο της διαγνωστικής προσέγγισης πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία θώρακος, που αποκάλυψε μάζα στο πρόσθιο μεσοθωράκιο με μορφολογικά χαρακτηριστικά συμβατά με θύμωμα παρά την απουσία τυπικών ευρημάτων στο συνδυασμένο PET/CT.

Με την υποψία του θυμώματος και βάσει των σύγχρονων αντιλήψεων, η μάζα εξαιρέθηκε χειρουργικά προς αποφυγή ενδεχόμενης κακοήθους εξαλλαγής του όγκου.¹¹ Η ιστολογική εξέταση της εξαιρεθείσας μάζας απέκλεισε τη νεοπλασματική της φύση και έθεσε τη διάγνωση της τμηματικής λεμφοθυλακιδώδους (ή λεμφοζιδιακής) υπερπλασίας.

Η λεμφοθυλακιδώδης υπερπλασία, επίσης γνωστή και ως αυτοάνοση θυμίτιδα, έχει συσχετισθεί με αυτοάνοσα ή ενδοκρινικά νοσήματα όπως ο ΣΕΛ, η θυρεοτοξίκωση και η νόσος Addison, ενώ παρατηρείται και στα δύο τρίτα των ασθενών με μυασθένεια gravis.^{2,5,6} Χαρακτηρίζεται συνήθως από φυσιολογικό μέγεθος, σχήμα και βάρος του θύμου αδένου με στοιχεία χρόνιας φλεγμονής και πολλαπλασιασμού των λεμφοειδών θυλακίων, ενεργά βλαστικά κέντρα και αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων και επιθηλιακών κυττάρων.^{2,5} Περιστασιακά ο αδένος δύναται να προσλάβει αυξημένο μέγεθος ή, όπως στην προκειμένη περίπτωση, μπορεί να παρουσιαστεί εστιακή υπερπλασία με χαρακτηρισές μάζας.^{2,5,6} Όσον αφορά στα αποτελέσματα της θυμεκτομής σε ασθενείς με ΣΕΛ, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν οδηγούν σε ασφαλή συμπεράσματα, με περιπτώσεις όπου είτε βελτίωση είτε επιδείνωση να έχουν αναφερθεί.¹²

Στο περιστατικό αναφοράς είναι αξιοσημείωτη η πρόωμη ωθητική ανεπάρκεια που εκδηλώθηκε δύο χρόνια πριν τη διάγνωση του ΣΕΛ. Μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που ενοχοποιούνται στην παθογένεια αυτής της οντότητας περιλαμβάνονται νοσήματα του θύμου και του ανοσοποιητικού συστήματος, όμως η πραγματική επίπτωση της ωθητικής ανεπάρκειας αυτοάνοσης αιτιολογίας είναι άγνωστη.¹³ Στη συγκεκριμένη ασθενή αποκαταστάθηκε φυσιολογική έμμηνη ρύση ένα μήνα μετά τη θυμεκτομή και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Αντίθετα, τα IgM αντισώματα έναντι του κυτταρομεγαλοϊού παρέμειναν θετικά, χωρίς ενδείξεις ενεργού λοίμωξης.

Συμπερασματικά, η περιγραφείσα περίπτωση αναφέρεται σε μία ασυνήθη (και ενδιαφέρουσα από πλευράς παθογένειας) συνύπαρξη ΣΕΛ και εστιακής θυμικής λεμφοειδικής θυλακιώδους υπερπλασίας που διαγνώσθηκαν ταυτόχρονα σε μια νέα γυναίκα με περικαρδιακή συλλογή υγρού. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ερμηνεύουν με επιφύλαξη μάζες του θύμου αδένα όταν συνυπάρχει κάποια αυτοάνοση οντότητα.

Βιβλιογραφία

1. Hahn BH: Systemic Lupus Erythematosus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, J. Jameson L: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition. McGraw-Hill M.P.D. New York: 2005; p: 1960-1967.
2. Bogot NR, Quint LE. Imaging of thymic disorders. *Cancer Imaging*. 2005; 5: 139-149.
3. Sklair-Levy M, Agid R, Sella T, Strauss-Liviatan N, Bar-Ziv J. Age-related changes in CT attenuation of the thymus in children. *Pediatr Radiol*. 2000; 30: 566-569.
4. Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Peterson RR. Computed tomography of the normal thymus. *Radiology*. 1982; 142: 121-125.
5. Restrepo CS, Pandit M, Rojas IC. Imaging findings of expansible lesions of the thymus. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2005; 34: 22-34.
6. Pirronti T, Rinaldi P, Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Marano P. Thymic lesions and myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. *Acta Radiol*. 2002; 43: 380-384.
7. Petri M. Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31: 245-254.
8. Lazaros G, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Idiopathic Recurrent Pericarditis: Searching for Ariadne's Thread. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 345-351.
9. Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18: 529-560.
10. Irvine WJ. The Thymus in Autoimmune Disease. *Proc R Soc Med*. 1970; 63: 718-722.
11. Limet R, Rogister B. Surgery of the thymus gland, normal, atrophied or cancerous. *Rev Med Lieg*. 2000; 55: 940-944.
12. Boonen A, Rennenberg R, van der Linden S. Thymoma-associated systemic lupus erythematosus, exacerbating after thymectomy. A case report and review of the literature. *Rheumatology*. (Oxford) 2000; 39: 1044-1046.
13. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol*. 2007; 27: 16-19.