

УДК

Anindita SINHA¹, Arnab PAL², Kyrshanlang G. LYNRAH³¹Departments of Radiodiagnosis and²Biochemistry, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India³Department of Medicine, North Eastern Indira Gandhi Regional Institute of Health and Medical Sciences, Shillong, India

БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА С НЕФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ АДЕНОМОЙ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЕОБЫЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ ОБЫЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме. Описания случаев одновременного развития у пациента болезни Грейвса, гипопаратиреоза и аутоиммунной гемолитической анемии немногочисленны. Мы сообщаем о необычном случае аутоиммунной патологии, приведшей к развитию болезни Грейвса и аутоиммунной гемолитической анемии на фоне кальцификации базальных ганглиев. У пациентки было выявлено узловое образование паращитовидной железы при нормальном содержании кальция в крови и нормальном уровне паратиреоидных гормонов. Вероятной причиной появления данного узлового образования является компенсаторная реакция на аутоиммунный гипопаратиреоз. У пациентки повышены уровни общего T₃ и T₄, свободного T₄, тиреоидсвязывающего глобулина и антител к тиреоглобулину. Уровень антинуклеарных антител и уровень антител к двухцепочечной ДНК были в пределах нормы. Относительный дефицит CD4 + FOXP3 + Treg-клеток в периферической крови также подтверждает аутоиммунный механизм патогенеза данного заболевания. Пациентка ответила на лечение глюкокортикоидами, в дальнейшем проводилась поддерживающая терапия низкими дозами карбимазола.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, гипопаратиреоз, гемолитическая анемия, аутоиммунная патология, глюкокортикоиды.

Введение

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы представляют собой наиболее распространенную группу органоспецифических аутоиммунных патологий. Патофизиологическим механизмом, лежащим в основе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, являются потеря иммунологической толерантности и реактивность к таким аутоантигенам щитовидной железы, как тиреоидная пероксидаза, тиреоглобулин и рецептор тиреотропного гормона (ТТГ). Инфильтрация железы Т-клетками и синтезирующими антитела к рецептору тиреотропного гормона В-клетками приводит к избыточной стимуляции фолликулов щитовидной железы и развитию клинических проявлений гипертиреоза при болезни Грейвса. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы часто связаны с такими аутоиммунными заболеваниями, как болезнь Аддисона, сахарный диабет 1-го типа и пернициозная анемия.

С другой стороны, выявленное при проведении ультразвукового исследования узловое образование (либо несколько узловых образований) паращито-

видной железы может быть связано с гиперплазией паращитовидной железы либо ее аденомой. Чаще всего подобная ситуация связана с гиперфункцией паращитовидной железы, сопровождающейся гиперкальциемией и повышенным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ). Нефункционирующие аденомы паращитовидной железы встречаются редко. Большинство случайных аденом паращитовидной железы выявляются интраоперационно, при проведении хирургических вмешательств на щитовидной железе [1]. Существует несколько сообщений о дооперационной постановке диагноза нормокальциемической аденомы паращитовидной железы с нормальным уровнем ПТГ, при этом возможными причинами утраты функции аденомы были кистозная дегенерация либо прекращение кровоснабжения [2, 3].

Насколько нам известно, это первое сообщение, содержащее данные визуализирующих исследований об одновременном развитии нефункционирующей аденомы паращитовидной железы и болезни Грейвса на фоне аутоиммунной гемолитической анемии.

Клинический случай

Женщина, 22 года, предъявляет жалобы на диффузную головную боль, головокружение, снижение массы тела в течение последних двух месяцев. В анамнезе отсутствуют повышение температуры тела, кашель, диарея, боль в суставах, заболевания печени, туберкулез, а также наркотическая либо алкогольная зависимость, нарушения менструального цикла.

При обследовании выявлены бледность кожи, тахикардия (частота пульса — 110 в минуту); артериальное давление находилось на уровне 120/80 мм рт.ст. Пигментация или поражение кожных покровов либо слизистых оболочек отсутствовали. Выявлены двусторонний значительно выраженный птоз с ретракцией верхнего века, наличие болезненного отека в передней части шеи, тремор языка и пальцев рук, выраженная спленомегалия.

В ходе лабораторных исследований была выявлена микроцитарная гипохромная анемия с содержанием Hb 7 г%, эритроцитов — $4,22 \cdot 10^6/\text{мм}^3$, ретикулоцитов — 0,5 %, тромбоцитов — $300 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, СОЭ — 18 мм/ч. Уровень лейкоцитов составил $5000/\text{мм}^3$, лейкоцитарная формула была нормальной. Уровень гликемии натощак составил 102 мг/дл, мочевины крови — 18 мг/дл, креатинина — 0,5 мг/дл. В ходе определения биохимических показателей функции печени было выявлено незначительное повышение общего билирубина до 2,5 мг/дл и непрямого билирубина до 1,8 мг/дл. Уровни АлАТ и АсАТ были нормальными. Уровень щелочной фосфатазы был незначительно повышен до 393 Ед/л (при нормальных значениях 80—290) при нормальном уровне белков плазмы крови.

Уровень общего кальция составил 8,9 мг/дл (при нормальных значениях 9—10,5), уровень ионизированного кальция в сыворотке крови — 1,2 ммоль/л (при нормальных значениях 1,12—1,32), экскреция кальция с мочой — 0,7 ммоль/24 часа, уровень фосфатов — 3,4 мг/дл (при нормальных значениях 2,5—4,5). Прямая и непрямо́я пробы Кумбса на гемолитическую анемию были резко положительными, что указывало на наличие аутоиммунного гемолиза.

Уровни ферритина и железа в сыворотке крови были низкими, при этом была повышена общая железосвязывающая способность сыворотки крови, что свидетельствует в пользу дефицита железа. Уровень витамина B_{12} составил 320 пг/мл (при нормальных значениях 180—914). Анализы на АНА и антитела к двухцепочечной ДНК были отрицательными.

Уровни свободного и общего T_3 и T_4 в сыворотке крови были повышены, уровень свободного T_4 составил 3,93 нг/дл (при нормальных значениях 0,61—1,12), уровень свободного T_3 — 11,95 пг/мл (при нормальных значениях 2,5—3,9), уровень общего T_3 — 2,72 нг/мл (при нормальных значениях 0,87—1,78), уровень общего T_4 — 19,26 мкг/дл (при нормальных значениях 6,09—12,23); при этом уровень ТТГ был низким — 0,07 мкМЕ/мл (при нормальных значениях 0,34—4,65). Уровни тиреоидсвязывающего глобулина (составил 154 нг/мл при нормальных значениях 1,15—130) и ан-

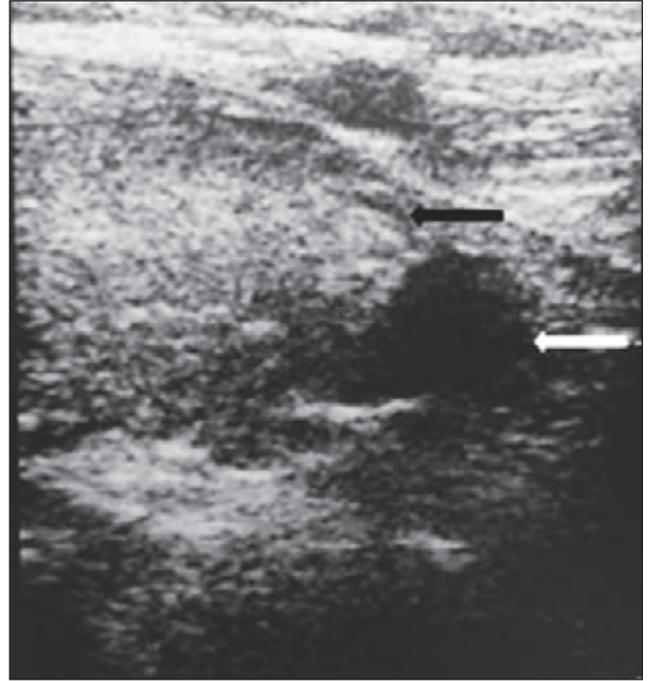


Рисунок 1. Ультразвуковое исследование органов шеи демонстрирует наличие гипозоногенного узлового образования (белая стрелка) в месте предполагаемой локализации паразитовидной железы, ниже левой доли щитовидной железы (черная стрелка)

тител к тиреоглобулину (36,6 МЕ/мл при нормальных значениях 0—4,9) были повышены. Базальный уровень паратиреоидного гормона в крови был нормальным — 59,01 пг/мл (при нормальных значениях 12—88). Уровень кортизола в сыворотке крови при проведении супрессивной пробы с дексаметазоном в низкой дозировке, уровни гормона роста, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, пролактина и инсулина были нормальными.

Ультразвуковое исследование органов шеи выявило увеличение размеров щитовидной железы. Ниже левой доли щитовидной железы отмечалось узловое образование (0,8 см) со значительно сниженной эхогенностью (рис. 1). МРТ головного мозга продемонстрировала двустороннюю кальцификацию бледного шара с симметричными гиперинтенсивными включениями на T1- и T2-взвешенных изображениях (рис. 2), а также гипоинтенсивность на взвешенных по магнитной восприимчивости изображениях (SWI) (рис. 3). Селлярные/супраселлярные поражения либо усиления отсутствовали. Для подтверждения аутоиммунной этиологии мы провели анализ периферической крови пациентки на содержание CD4 + FOXP3 + Treg-клеток, которое составило 2,47 при нормальном значении 6,68, что свидетельствует в пользу аутоиммунной этиологии заболевания.

В течение одного месяца пациентка получала заместительную терапию пероральными формами препаратов железа для восполнения его дефицита. Повторное проведение анализа крови проде-

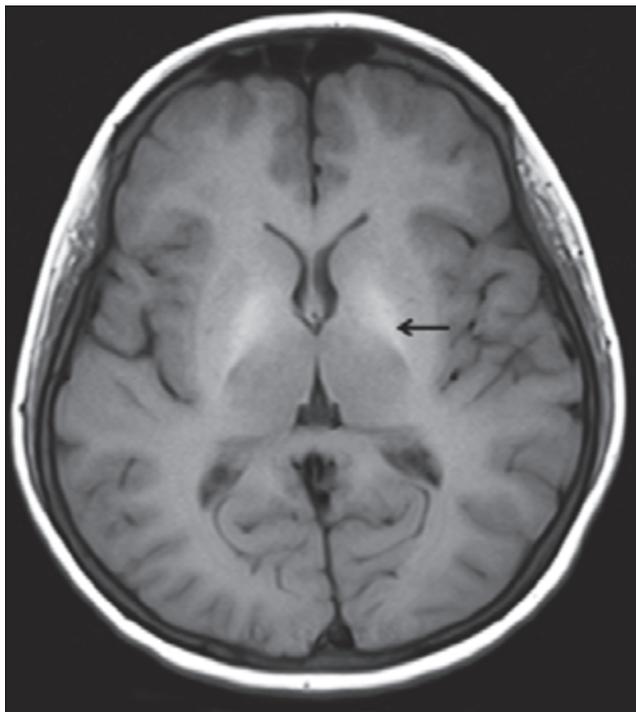


Рисунок 2. Аксиальное T1-взвешенное изображение головного мозга (время повторения (TR) — 550 мс, время эхо (TE) — 8,4 мс) на уровне базальных ганглиев демонстрирует двустороннюю симметричную гиперинтенсивность бледного шара

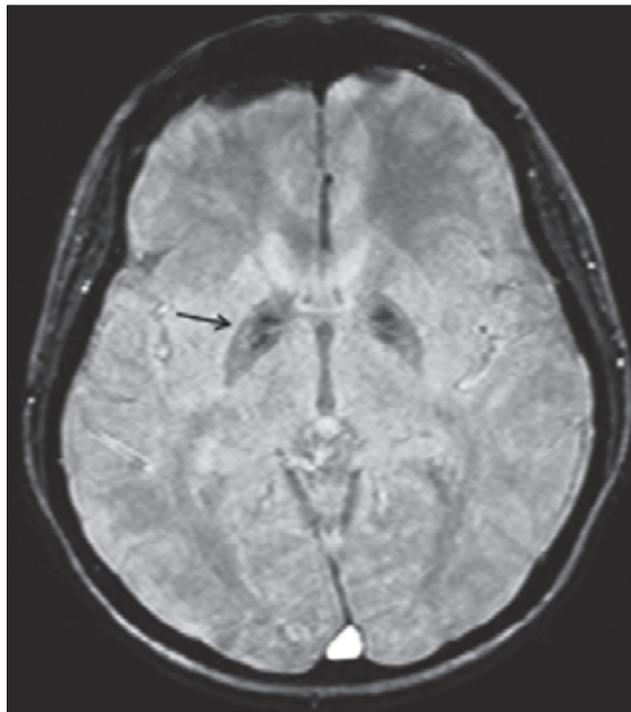


Рисунок 3. Аксиальное взвешенное по магнитной восприимчивости изображение (TR-49/TE/40/угол поворота 15°) демонстрирует двустороннюю гипоинтенсивность бледного шара (стрелка), что свидетельствует о кальцификации базальных ганглиев

монстрировало повышение уровня гемоглобина до 8,2 г% с повышением уровня ретикулоцитов до 4,5, что свидетельствует о развитии ретикулоцитоза вследствие гемолиза. По завершении данного лечения пациентка получала преднизолон в дозировке 1 мг/кг в течение месяца. Уровень тиреоглобулина (115,4 МЕ/мл) и антител к тиреоглобулину (4,5 МЕ/мл) нормализовался.

Уровни общего T_3 (3 нг/мл), свободного T_3 (13,46 пг/мл) и свободного T_4 (4,37 нг/дл) были повышенными. Повысился уровень гемоглобина (8,7 г%) и снизился уровень ретикулоцитов, что свидетельствовало в пользу снижения интенсивности гемолиза. Уровни кальция и ПТГ были нормальными. Пациентка получала постепенно снижающиеся дозировки преднизолона (10 мг/неделя) и карбимазола. В ходе последующего наблюдения было выявлено снижение уровней T_3 и T_4 . Пациентка получала низкую дозировку карбимазола в качестве поддерживающей терапии.

От редакции

КАРБИМАЗОЛ назначается перорально в начальной дозе 15–40 мг/сут. При необходимости дозировка может быть повышена до 60 мг/сут.

Контроль над симптомами зачастую достигается через 1–2 месяца. По достижении эутиреоидного состояния доза постепенно снижается до поддерживающей — 5–15 мг/сут.

Martindale: The Complete Drug Reference. 2009; 36th ed.

От редакции

Поскольку длительность действия КАРБИМАЗОЛа непосредственно связана с концентрацией активного вещества в щитовидной железе, а не с периодом полувыведения из плазмы, это приводит к увеличению его антигипертиреоидной активности, что обуславливает практически 24-часовую длительность действия отдельной дозы препарата и позволяет применять его один раз в сутки.

Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologists // Endocr. Pract. 2011; Vol. 17, № 3.

Обсуждение

У данной пациентки наблюдалось сочетание необычных патологических состояний в дополнение к аутоиммунному тиреотоксикозу. У пациентки наблюдалась аутоиммунная гемолитическая анемия — известное, хотя и редкое сопутствующее состояние при болезни Грейвса. Также у нее наблюдалась кальцификация глубоких структур серого вещества головного мозга в сочетании с узловым образованием паращитовидной железы на фоне нормального содержания кальция и нормального уровня ПТГ.

Неожиданной находкой в настоящем случае было узловое образование в области предполагаемой локализации паращитовидной железы, ниже левой доли щитовидной железы; образование было выявлено при ультразвуковом обследовании в связи с гиперплазией, аденомой либо инфильтрацией паращитовидной же-

лезы. Оно было расположено отдельно от нижнего края щитовидной железы и не являлось экзофитным узловым образованием щитовидной железы. Также возможно, что узловое образование представляет собой лимфатический узел небольшого размера. Возможность для подтверждения паратиреоидного генеза узлового образования по поглощению сестамиби отсутствовала в связи с недоступностью оборудования для проведения скинтиграфии паращитовидных желез с сестамиби. Тем не менее на МРТ пациентки отмечались признаки кальцификации базальных ганглиев. У пациентки отсутствовали хронические заболевания печени, а также признаки метаболических либо нейродегенеративных расстройств. Наиболее вероятной причиной развития кальцификации базальных ганглиев является эндокринная патология, вызвавшая нарушение метаболизма кальция; данная ситуация может напрямую быть связанной с тиреотоксикозом либо развиваться вторично, на фоне патологии паращитовидной железы [4, 5].

От редакции

КАРБИМАЗОЛ является препаратом первой линии для лечения гипертиреоза, так как он:

- приводит к более быстрому улучшению уровня гормонов щитовидной железы;
- имеет меньшую гепатотоксичность;
- удобную схему приема (один раз в сутки) благодаря длительному периоду полувыведения

Campbell K., Doogue M. Evaluating and managing patients with thyrotoxicosis // Australian Family Physician. 2012; Vol. 41, № 8.

Установлена связь гипертиреоидного состояния с нарушением уровня кальция. В то время как снижение всасывания кальция и повышение его экскреции вследствие гипертиреоидного состояния могут приводить к развитию гипокальциемии, усиление резорбции костной ткани может вызывать развитие гиперкальциемии. Оба процесса могут нейтрализовать друг друга, поэтому большинство пациентов имеют нормальный (как наша пациентка) либо незначительно повышенный уровень кальция [6].

Патология паращитовидных желез с развитием гипопаратиреоза также встречается при аутоиммунных заболеваниях, как правило, в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС). Как АПС1, так и АПС2 связаны с развитием аутоиммунного нарушения функции щитовидной железы и гипопаратиреоза. Тем не менее у нашей пациентки отсутствовали другие проявления АПС, такие как кожно-слизистый кандидоз, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, сахарный диабет либо гипопитуитаризм [7]. Lorraine и соавторы [8] также сообщали о развитии в составе АПС гиперпаратиреоза на фоне выявленного с помощью ультразвукового исследования узлового образования паращитовидной железы. Узловое образование не накапливало метайодобензилгуанидин (МИБИ), что позволило авторам сделать вывод о его неактивности [8]. Тем не менее увеличение объема щитовидной железы может снижать чувствительность сканирования с сестамиби [9].

Furuto и соавторы сообщали о случае перехода гипокальциемии в гиперкальциемию при хроническом паратиреоидите. Изучение материала, полученного в ходе паратиреоидэктомии, выявило увеличение паращитовидной железы с ее лимфоцитарной инфильтрацией [10]. Kifog и соавторы сообщают о развитии аутоиммунного гипопаратиреоза на фоне угнетения секреции ПТГ аутоантителами к кальций-чувствительным рецепторам у двух пациентов с болезнью Грейвса и болезнью Аддисона. В обоих случаях иммуноопосредованное разрушение ткани паращитовидной железы отсутствовало, у второго пациента развилась спонтанная ремиссия гипопаратиреоза. Авторы сделали вывод о том, что интактные паращитовидные железы в конечном итоге отвечают на снижение уровня кальция повышением секреции ПТГ [11].

Goswami и соавторы также сообщали о спонтанном развитии ремиссии аутоиммунного гипопаратиреоза у 2 пациентов в исследовании, включавшем 53 пациента со спорадическим идиопатическим гипопаратиреозом [12]. Тем не менее ультразвуковая картина паращитовидных желез не была описана ни Kifog и соавторами, ни Goswami и соавторами [11, 12].

Дисбаланс в популяции Трег-клеток является отличительной чертой аутоиммунных заболеваний. Считается, что повышение числа провоспалительных Т-клеток либо снижение числа регуляторных Т-клеток является причиной нарушения аутоотолерантности и приводит к развитию большинства аутоиммунных заболеваний, что также очевидно и в нашем случае [13].

От редакции

КАРБИМАЗОЛ обладает иммуносупрессивным действием, что проявляется угнетением трансформации лимфоцитов *in vitro* под его влиянием. Так, у больных диффузным токсическим зобом на фоне лечения КАРБИМАЗОЛом наблюдались более выраженное снижение концентрации в сыворотке крови антител к рецепторам тиреотропного гормона и повышение количества Т-супрессорных лимфоцитов по сравнению с больными, которым проводилась терапия пропилтиоурацилом. Это говорит о том, что эффект КАРБИМАЗОЛа связан не только со снижением уровня тиреоидных гормонов. Результаты исследований подтверждают непосредственное влияние КАРБИМАЗОЛа на иммунную систему *in vivo*.

Wilson Rhoda, McKillop J.H. et al. Differential immunosuppressive action of Carbimazole and Propylthiouracil // Clin. Exp. Immunol. 1988; 73, 312-315.

Список литературы

1. Marchesi M., Biffoni M., Benedetti R.N., Campana F.P. Incidental Parathyroid Adenomas with Normocalcemia Discovered During Thyroid Operations: Report of Three Cases // *Surg. Today*. — 2001. — 31. — 996-998.
2. Kiverniti E., Kazi R., Rhys-Evans P., Nippah R. Airway obstruction due to giant non-parathyroid hormone producing parathyroid adenoma // *J. Cancer Res. Ther.* — 2008. — 4. — 197-199.
3. Sekine O., Hozumi Y., Takemoto N., Kiyozaki H., Yamada S., Konishi F. Parathyroid Adenoma without Hyperparathyroidism // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2004. — 34. — 155-158.

4. La P.H., Chen C., Liang H.L., Pan H.B. Hyperintense Basal Ganglia on T1-Weighted MR Imaging // *Am. J. Roentgenol.* — 1999. — 172. — 109-111.

5. Ho V.B., Fitz C.R., Chuang S.H., Geyer C.A. Bilateral Basal Ganglia Lesions: Pediatric Differential Considerations // *Radio Graphics.* — 1993. — 13. — 269-292.

6. Arie B.R., Wysenbeek A.J., Halabe E., Blum I. Hypocalcaemia, a possible manifestation of thyrotoxicosis // *Postgrad. Med. J.* — 1983. — 59. — 317-319.

7. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes // *European J. Endocrinol.* — 2009. — 161. — 11-20.

8. Pelletier-Morel L., Fabien N., Mouhoub Y., Boitard C., Larger E. Hyperparathyroidism in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome // *Inter. Med.* — 2008. — 47. — 1911-1915.

9. Rink T., Schroth H.J., Holle L.H., Garth H. Limited Sensitivity of Parathyroid Imaging with ^{99m}Tc-Sestamibi/^{123I} Subtraction in an Endemic Goiter Area // *J. Nuclear Med.* — 2002. — 43. — 1175-1180.

10. Furuto Kato S., Matsukura S., Ogata M. Primary hyperparathyroidism presumably caused by chronic parathyroiditis manifesting from hypocalcemia to severe hypercalcemia // *Inter. Med.* — 2005. — 44. — 60-64.

11. Kifor O., Mcelduff A., Leboff M.S. Activating Antibodies to the Calcium-Sensing Receptor in Two Patients with Autoimmune Hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — 548-556.

12. Goswami R., Goel S., Tomar N., Gupta N., Lumb V., Sharma Y.D. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism // *Clin. Endocrinol.* — 2010. — 72. — 328-333.

13. Christian D., Christina D., Beatrix G., Michael S. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases // *Immunology.* — 2006. — 117(3). — 289-300.

Перевод с англ. Е. Куца.
Оригінал статті опублікован
в *Journal of case reports.* 2014; 4(2): 253-257

Anindita Sinha¹, Arnab Pal², Kyrshanlang G. Lynrah³

¹Departments of Radiodiagnosis and

²Biochemistry, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

³Department of Medicine, North Eastern Indira Gandhi Regional Institute of Health and Medical Sciences, Shillong, India

ХВОРОБА ГРЕЙВСА З НЕФУНКЦІОНУЮЧОЮ АДЕНОМОЮ ПАРАЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: НЕЗВИЧАЙНЕ ПОЄДНАННЯ ЗВИЧАЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Резюме. Описи випадків одночасного розвитку в пацієнта хвороби Грейвса, гіпаратиреозу та автоімунної гемолітичної анемії нечисленні. Ми повідомляємо про незвичайний випадок автоімунної патології, що призвела до розвитку хвороби Грейвса й автоімунної гемолітичної анемії на тлі кальцифікації базальних гангліїв. У пацієнтки було виявлено вузлове утворення парашитоподібної залози при нормальному вмісті кальцію в крові та нормальному рівні паратиреоїдних гормонів. Ймовірно причиною появи даного вузлового утворення є компенсаторна реакція на автоімунний гіпаратиреоз. У пацієнтки підвищені рівні загального T₃ та T₄, вільного T₄, глобуліну, що зв'язує тиреоїд, й антитіл до тиреоглобуліну. Рівень антинуклеарних антитіл і рівень антитіл до дволанцюгової ДНК були в межах норми. Відносний дефіцит CD4 + FOXP3 + Treg-клітин у периферійній крові також підтверджує автоімунний механізм патогенезу даного захворювання. Пацієнтка відповіла на лікування глюкокортикоїдами, у подальшому проводилася підтримуюча терапія низькими дозами карбімазолу.

Ключові слова: хвороба Грейвса, гіпаратиреоз, гемолітична анемія, автоімунна патологія, глюкокортикоїди.

Anindita Sinha¹, Arnab Pal², Kyrshanlang G. Lynrah³

¹Departments of Radiodiagnosis and

²Biochemistry, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

³Department of Medicine, North Eastern Indira Gandhi Regional Institute of Health and Medical Sciences, Shillong, India

GRAVES' DISEASE WITH NON-FUNCTIONING PARATHYROID ADENOMA: AN UNCOMMON ASSOCIATION OF COMMON DISEASES

Summary. Data on coexisting Graves' disease, hypoparathyroidism, and autoimmune hemolytic anemia are limited. Here we report an uncommon case of autoimmune disorder causing Graves' disease with autoimmune hemolytic anemia and along with mineralization of basal ganglia. The patient had a parathyroid nodule along with normal serum calcium and parathyroid hormone levels. The probable cause of this nodule is a compensatory response to autoimmune hypoparathyroidism. Patient has increased levels of T₃, T₄, free T₄, thyroid binding globulin and antithyroglobulin antibody. The antinuclear antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies were within normal limit. The relative deficiency of CD4 + FOXP3 + Treg cells in peripheral blood also confirms the autoimmune pathogenesis of the disease process. The patient responded to the steroid therapy and later on maintained with low dose carbimazole.

Key words: Graves' disease, hypoparathyroidism, hemolytic anemia, autoimmune disorder, steroids.