

Moderní endokrinologická diagnostika poruch štítné žlázy

Vlček P.

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Onemocnění štítné žlázy tvoří kolem 90 % všech endokrinopatií, postihuje 5–7 % české populace, přičemž ženy jsou postiženy 4–6krát častěji než muži. Z klinického hlediska dělíme tyreopatie na poruchy hormonální produkce a na morfologické postižení. Diagnóza poruchy funkce štítné žlázy vychází ze stanovení hladin tyreoidálních hormonů fT3, fT4 a TSHs v séru. Primární hypotyreóza je charakterizována snížením fT4 a vzestupem TSH.

Syndrom nízkého T3 patří k ochranným reakcím organismu, při nichž dochází ke konverzi T4 periferní deiodázou (typu III) na hormonálně neúčinný reverzní trijódtyronin (rT3).

U primární hypertyreózy pozorujeme vyšší fT3, fT4 a až neměřitelně nízkou hladinu TSH. Akutní tyreoiditida: známky zánětu a normální tyreoidální funkce, anti-TPO i anti-TG nejsou zvýšeny. Subakutní tyreoiditida probíhá s obrazem zánětu, normálními anti-TPO, anti-TG, bývá i hypertyreóza. Chronická tyreoiditida, Hashimotova struma patří mezi nejčastější příčiny hypotyreózy u nás a je rozpoznána díky vysokým hodnotám anti-TPO a anti-TG, a vyššímu TSHs. Tyreoidální adenomy a karcinomy jsou klinicky obvykle eutyroidní. Nezbytné je stanovení nádorových markerů – tyreoglobulinu u papilárního a folikulárního nádoru a kalcitonin u medulárního karcinomu, u kterého je nutné provést genetické vyšetření (stanovení zárodečných bodových mutací, nejčastěji metodou PCR).

Klíčová slova: štítné žláza, hypotyreóza, hypertyreóza, tyroxin, TSH, fT4, funkční poruchy.

SUMMARY

Vlček P.: Modern endocrinological diagnostics of thyroid gland disorders

Thyroid disorders represent 5–7% of all human diseases, but more than 90% of endocrine diseases and women are affected 4–6-times for often than men. From clinical point of view thyreopathies are distinguished to disorders of hormonal production and to morphological defects. The diagnosis of thyroid function disorder is based on the determination of levels of thyroid hormones fT3, fT4 and TSHs in serum. Primary hypothyreosis is characterized by decreased fT4 and elevated TSH.

The syndrome of low T3 belongs to protective reactions of the organism with the conversion of T4 by peripheral deiodinase (Type III) to hormonally ineffective reverse triiodothyronine (rT3). In primary hypothyreosis we observed higher fT3, fT4 and even unmeasurably low level of TSH. Acute thyroiditis: signs of inflammation and normal thyroidal function, anti-TPO and anti-TG are not elevated. Subacute thyroiditis is characterized with inflammation, normal anti-TPO, anti-TG, hyperthyreosis may also be present. Chronic thyroiditis, Hashimoto struma belongs to the most frequent causes of hypothyreosis in our conditions and it is usually recognized due to high levels of anti-TPO and anti-TG and higher TSHs. Thyroidal adenomas and carcinomas are usually clinically of euthyroid character. The determination of tumor markers is necessary - thyreoglobulin in papillary and follicular tumor and calcitonin in medullar carcinoma, where a genetic examination (determination of germline point mutations, most often by PCR method) is required.

Key words: thyroid, thyroxin, thyroid disorders, laboratory examination.

Úvod

Stabilita a integrita vnitřního prostředí je regulována prostřednictvím řady systémů, z nichž nejvýznamnější roli hrají systémy nervový, imunitní a endokrinní. Vzájemnou interakcí těchto systémů je dosaženo dokonalé funkční harmonie organismu. Významné místo v endokrinní regulaci zaujímá štítná žláza se svými produkty – hormony trijódtyroninem a tyroxinem. Včasná diagnostika poruch štítné žlázy patří k základním předpokladům pro úspěšné řešení řady klinických stavů.

Onemocnění štítné žlázy tvoří kolem 90 % všech endokrinopatií, postihuje 5–7 % české populace, přičemž ženy jsou postiženy 4–6krát častěji než muži. Mezi hlavní příčiny tyreopatií je považován nedostatek jódu a přítomnost strumigenů v potravě (látky narušující vstřebávání a organifikaci jódu), infekční nemoci, ozá-

ření krku, traumata, genetická predispozice, vrozené poruchy receptorů a enzymů, ageneze, maldescensus žlázy atd.

Z klinického hlediska je vhodné tyreopatie rozdělit podle převládajícího postižení – buď jde o poruchu hormonální produkce, či o morfologické změny ve štítné žláze. Obě varianty postižení štítné žlázy se často vzájemně kombinují a vyžadují i cytologickou verifikaci biologické povahy onemocnění.

Funkční poruchy štítné žlázy

Diagnóza poruchy funkce štítné žlázy vychází ze stanovení hladin hormonů štítné žlázy – volné frakce trijódtyroninu (fT3) a tyroxinu (fT4) (f = free, pouze volná, na transportní sérové proteiny nenavázaná hormonální frakce) a hypofyzárního tyreostimulačního hormo-

nu (TSH) v séru. Vzhledem k tomu, že naprostá většina funkčních poruch je primárních (způsobených patologií štítné žlázy), pro základní orientaci o funkci postačí stanovení TSH supersenzitivní metodou (TSHss metodou IRMA, ELISA...). Často je však nezbytné doplnit odběr krve o stanovení tyreoidálních hormonů a protilátek proti peroxidáze (anti-TPO) a proti tyreoglobulinu (anti-TGL). Kromě klinicky manifestních poruch rozeznáváme i stavy subklinické, charakterizované absencí klinických příznaků a hladinou TSH mimo referenční meze při fyziologických hladinách fT4 a fT3. Může se jednat pouze o fázevé regulační stavy, ale i o počínající klinicky významné projevy tyreoidální dysfunkce. K výkyvům hormonálních hladin může docházet i fyziologicky v rámci regulačních reakcí, změn hladin sérových proteinů nebo v graviditě.

Hypotyreóza – nedostatečná produkce hormonů štítné žlázy

• Primární hypotyreóza

Nejčastěji vzniká na podkladě chronického autoimunitního zánětu (Hashimotova tyreoiditida), ale i ozářením oblasti krku při léčbě malignit (m. Hodgkin), chirurgickým odstraněním štítné žlázy při léčbě jiné tyreopatie, po podání radiojódů, působením strumigenů, lithia, sulfonamidů (chemoterapeutika, PAD, diuretika), vzácně vrozenou poruchou (ageneze, dysplazie).

Klinicky se projevuje únavností, bradypsychikou, zapomnětlivostí, zimomřivostí, přibíráním na hmotnosti, zácpou, suchou chladnou kůží, tuhými otoky (myxedém) a chrapotem. Jsou přítomné charakteristické změny na EKG křivce (oploštění až inverze T-vln, deprese úseku ST), prodloužení reflexu Achillovy šlachy. Základní zobrazovací metodou je sonografie s nálezem anechogenní strumy při chronickém zánětlivém postižení parenchymu žlázy.

Laboratorní diagnostika: anémie, hypokalcémie, zvýšený celkový cholesterol, zvýšené transaminázy, kreatinin a urea. Tyreoidální hormony: snížení fT4 a zvýšená hladina TSH_{ss}.

• Centrální hypotyreóza

Je vzácná, oligosymptomatická (chybí myxedém), zpravidla se sdružují příznaky z nedostatku dalších hormonů řízených hypotalamo-hypofyzární osou (pohlavní žlázy, nadledviny). Hypotalamický syndrom bývá nejčastěji způsoben zánětem, hypofýza bývá poškozena adenomem, u dětí kraniofaryngeomem.

Laboratorní diagnostika: snížená hladina tyreoidálních hormonů i TSH_{ss}.

Léčba všech těchto stavů je identická: substituce levothyroxinem.

Lze tedy shrnout, že základním kritériem laboratorní diagnostiky hypotyreózy je pokles tyreoidálních hormonů. Je doporučováno stanovení volné frakce hormonů. Hladina celkového tyroxinu totiž může být ovlivněna řadou faktorů, které působí na tvorbu přenosové bílkoviny, na kterou se tyroxin váže (TBG).

V současné době je věnována velká pozornost **subklinickým formám hypotyreózy**, kde při normální hladině fT4 je TSH zvýšený. Jde v podstatě o včasnou diagnostiku počínající hypotyreózy, často spojenou s nálezem zvýšených protilátek anti-TPO či anti-TGL.

Prevalence tohoto stavu se v populaci udává kolem 3 až 5 %, častěji bývají postiženy ženy a jeho výskyt stoupá s věkem. Tento někdy jen čistě „laboratorní nález“ má však důležitý klinický význam. U části nemocných se zvýšená hladina TSH při normálních tyreoidálních hormonech spontánně upraví bez nutnosti medikamentózní intervence, u části nemocných však přechází v manifestní hypotyreózu. Subklinická hypotyreóza je rovněž spojena se zvýšeným rizikem výskytu poruch lipidového metabolismu (podle literárních údajů až ve 30 % případů s dyslipoproteinémií) a s následným rozvojem aterosklerózy. I v dnešní době stále panují rozdílné pohledy na její léčbu. V případě nálezu pozitivních protilátek a při sonografickém obrazu hypoechogenní žlázy je doporučováno normalizovat hladinu TSH malou dávkou tyroxinu (25–50 µg denně). Substituce je rovněž doporučena gravidním ženám. V ostatních případech se řada autorit přiklání k pouhé dispenzarizaci nemocných bez podávání hormonální substituční léčby.

• Syndrom nízkého fT3 při fyziologických hodnotách fT4 i TSH

Jde o ochrannou reakci organismu na hladovění a těžká onemocnění (cirhóza jater, chronická renální nebo kardiální insuficience, infarkt myokardu, malignity), při které dochází ke konverzi T4 periferní deiodázou (typu III) na hormonálně neúčinný reverzní trijódtyronin (rT3). Spontánní vzestup fT3 může mít pozitivní prognostický význam.

Hypertyreóza – nadměrná produkce tyreoidálních hormonů

• Primární hypertyreóza

Nejčastější příčinou je autoimunitní stimulace receptoru proti TSH u Graves-Basedowovy nemoci, vzácněji jde o autonomní adenom, difuzní autonomii, iatrogenní postižení (předávkování hormony štítné žlázy při nevhodné substituci, nadměrná jódová zátěž RTG kontrastními látkami, dlouhodobým podáváním Amiodaronu u predisponovaných jedinců), subakutní záněty štítné žlázy, při generalizaci diferencovaných karcinomů štítné žlázy.

• Centrální hypertyreóza

Velmi vzácný stav, vzniká u adenomu hypofýzy s nadprodukcí TSH či při paraneoplastické hyperfunkci z ektopické nadprodukce TRH při mozkovém nádoru.

Klinický obraz u Graves-Basedowovy nemoci je charakterizován derivačním syndromem (akropachie, orbitopatie a pretibiální myxedém), hubnutím i při zvýšeném příjmu potravy, průjmy, termofobií, lámavostí vlasů, opocenou, vlhkou pokožkou, jemným třesem rukou, hyperaktivitou s podrážděností, poruchami spánku, depresiemi. Časté jsou rovněž změny na EKG ve smyslu fibrilace či flutteru síní, často se vyskytují u mladých pacientů. Bývá zkrácený reflex Achillovy šlachy. Sonograficky bývá patrná difuzně zvětšená žláza s vysokými průtoky při měření dopplerem, v závislosti na fázi onemocnění je parenchym skvrnitě hypoechogenní až anechogenní.

Laboratorní nález: vzestup fT4 a pokles TSH až k neměřitelně nízkým hodnotám, bývá hypcholesterolémie.

Léčba spočívá zpočátku v útočné tyreostatické terapii metimazolem a thiouracilem, definitivní léčba je chirurgická (totální tyreoidektomie), eventuálně aplikace tyreostatické dávky radiojodu.

- **Screening funkčních poruch štítné žlázy v graviditě**

Jde o aktivní vyhledávání těhotných žen s hladinou TSH nad 3,0 mIU/l, hraniční či nižší hladinou fT4 či nálezem zvýšených protilátek anti-TPO a anti-TGL. Hladina TSH může být v 1. trimestru gravidity ovlivněna především hCG a/nebo hyperemesis gravidarum, proto je v současné době za supresi TSH v 1. trimestru gravidity považována hodnota 0,01 mIU/l. Při substituční léčbě by mělo být dosaženo hladin maximálně TSH 2,5 mIU/l. U eutyroidních těhotných žen s nálezem pozitivních protilátek anti-TGL či anti-TPO, je rovněž doporučována léčba malou dávkou tyroxinu.

Morfologické poruchy štítné žlázy

Obvykle se setkáváme s normálním laboratorním nálezem a sonografickým průkazem zvětšené štítné žlázy. Ložiskové změny ve štítné žláze se manifestují nejčastěji jako pravé cysty, posthemoragické či rozpadové pseudocysty, kalcifikace nebo uzly. Podstatou uzlů může být jak benigní, tak i maligní nádor. Je proto nezbytné pro ověření biologické povahy uzlu provedení cílené tenkojehlové aspirační biopsie (FNAB) s cytologickým vyšetřením.

Záněty štítné žlázy

Záněty dělíme na akutní, subakutní a chronické. Nejčastější jsou chronické záněty, které postihují hlavně ženy ve středním a vyšším věku.

- **Akutní tyreoiditida**

Je vzácné bakteriální onemocnění, často se vyskytuje v souvislosti s traumatem nebo chirurgickým výkonem na krku, vzácně jícnovou píštělí, branchiogenní cystou, výjimečně i jako metastatický absces (endokarditida).

Hlavním klinickým projevem je velmi bolestivé, obvykle jednostranné zduření štítné žlázy s lokálním zarudnutím a vysokými teplotami.

Laboratorní diagnostika: známky akutního zánětu s vysokou sedimentací a granulocytózou, tyreoidální funkce je normální a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) i tyreoglobulinu (anti-TG) nejsou zvýšeny.

Léčba spočívá v podání baktericidních antibiotik, v případě vzniku abscesu je doporučeno odstranění hnisu aspirační biopsií, popř. chirurgická drenáž.

- **Subakutní tyreoiditida, de Quervainova**

Vzniká při virových infekcích a u některých pacientů po virózách s lokálním nálezem v terénu štítné žlázy.

Klinicky je štítná žláza spontánně i palpačně bolestivá, zvětšená, jsou subfebrilie až horečky s hyperfunkčními příznaky. Sonograficky je patrné skvrnitě hypoechogenní zvětšení laloků, v cytologickém nálezu bývá záchyt

velkých mnohojaderných de Quervainových buněk.

Laboratorní diagnostika: obraz zánětu – zvýšená sedimentace, leukocytóza v krevním obrazu. Protilátky (anti-TPO, anti-TGL) nejsou zvýšené. V akutní fázi bývá obraz hypertyreózy: zvýšení fT4 (fT3 bývá zvýšeno méně) a nízká hladina TSH.

Léčíme antipyretiky, nesteroidními antirevmatiky, někdy zajišťujeme antibiotiky (Deoxyomykoin) a při protražovaném průběhu nebo rychlém rozvoji celkové symptomatologie kortikoidy, které obvykle mají výborný efekt a lze je vysadit do několika měsíců. Po odeznění toxické fáze lze dočasně podat adjuvantní hormonální léčbu. Onemocnění se zpravidla vyhojí bez následků, ale má tendence k recidivám.

- **Chronická lymfocytární tyreoiditida, Hashimotova struma**

Postihuje 6–10 % žen (1–2 % mužů) a s věkem její výskyt stoupá. Patří mezi autoimunitní choroby a je nejčastější příčinou hypotyreózy u nás.

Klinický průběh onemocnění bývá poměrně pomalý, zpravidla bez lokálních bolestí, někdy s pocitem cizího tělesa v krku, jen při exacerbacích bývá přechodně struma bolestivá. Později se přidružují příznaky hypotyreózy. Štítná žláza je zvětšená, prostoupená lymfoplazmocytárním infiltrátem se zárodečnými folikuly, později je změněná fibrózní přestavbou parenchymu, což se sonograficky projevuje anechogenní, ložiskově nehomogenní strukturou laloků s nižšími průtoky při vyšetření dopplerem. Diagnóza může být potvrzena biopsií tenkou jehlou (FNAB) a následně cytologicky.

Laboratorní diagnostika: typický vzestup anti-TPO nalézáme v 90 % a vysoký titr anti-TG až u 70 % nemocných, později dochází k vzestupu TSHss a k rozvoji klasického obrazu tyreoidální hypofunkce.

Léčba spočívá v hormonální substituční terapii, jen při exacerbaci bývá někdy třeba použít antipyretik nebo kortikoidů.

Z dalších speciálních forem zánětu je možno zmínit dětskou lymfocytární tyreoiditidu, asymptomatickou poporodní tyreoiditidu, poiradiační zánět či fibrózní tyreoiditidu (Riedleho strumu). Konečným stadiem zánětu může být atrofie žlázy (atrofická tyreoiditida).

Nádory štítné žlázy

Nádory vycházejí s folikulárního epitelu štítné žlázy, jsou hormonálně dependentní, vyskytují se 5krát častěji u žen než u mužů ve všech věkových skupinách, obvykle dobře vychytávají jod (kromě medulárního karcinomu, viz níže). Incidence je 36–60/1 milion obyvatel, v endokrinologii jde o nejčastější malignitu.

Dělení nádorů štítné žlázy

- *Benigní:* **folikulární adenom**.
- *Maligní:* **papilární a folikulární** (dobře akumulují radiojod, čehož se využívá v jejich léčbě), **anaplastický karcinom** (patří k nejagresivnějším lidským nádorům s rychlým růstem tyreoidální tkáně a devastující okolní struktury na krku s tvorbou metastáz do regionálních a vzdálených orgánů). **Medulární**

karcinom vychází z parafolikulárních (C buněk), které mají svůj embryonální základ v neurální liště, proto nevyčytává radiojod. Výskyt tohoto karcinomu bývá sporadický, ale u čtvrtiny nemocných se setkáme s familiárním postižením autozomálně dominantního typu dědičnosti, může se vyskytovat i v rámci syndromu MEN 2.

Klinický obraz karcinomů štítné žlázy je mnohdy nevýrazný jako lokálně rostoucí uzel ve štítné žláze, u dětí a mladších pacientů bývá často prvním projevem karcinomu nádorová infiltrace spádových krčních lymfatických uzlin, nezdídká již se současným metastatickým postižením plic a skeletu.

Laboratorní diagnostika: obvykle normální hladiny tyreoidálních hormonů a zvýšené nádorové markery (tyreoglobulin u papilárního a folikulárního karcinomu, kalcitonin u medulárního karcinomu. U tohoto nádoru je nezbytné včasné provedení genetického vyšetření na mutaci RET proto-onkogenu 10. chromozomu k vyloučení hereditární formy onemocnění – stanovením zárodečných bodových mutací, nejčastěji metodou PCR).

Literatura

1. **Zamrazil, V.** Subklinické tyreopatie. *Interní medicína pro praxi*, 2004, 5, s. 295–299.
2. **Vlček, P., Neumann, J.** *Karcinom štítné žlázy, pooperační sledování nemocných*. Praha: Maxdorf 2002, s. 218.
3. **Límanová, Z., Němec, J., Zamrazil, V.** *Nemoci štítné žlázy*. Praha: Galén 1995, s. 197.
4. **Stárka, L., Zamrazil, V. et al.** *Základy klinické endokrinologie*. Praha: Maxdorf 2005, s. 378.
5. **McDermott, M. T.** In the clinic. Hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 1:151 (11): ITC61, Review.
6. **Vlček, P.** *Nádory štítné žlázy*. In Límanová, Z. *Štítná žláza*. Edice: Trendy soudobé endokrinologie 2, Praha: Galén 2006, s. 299–314.
7. **Dvořáková, S., Václavíková, E., Sýkorová, V., Dušková, J., Vlček, P., Ryška, A., Novák, Z., Bendlová, B.** New multiple somatic mutations in the RET proto-oncogene associated with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.*, 2006, 16 (3), p. 311–316.

Do redakce došlo 16. 2. 2010.

*Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Petr Vlček, CSc.
KNME UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: petr.vlcek@fnmotol.cz*