

DIAGNOSTIKA A TERAPIE PORUCH FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – ČÁST I

MUDr. Jana Brunová, CSc.

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Onemocnění štítné žlázy jsou po diabetes mellitus druhou nejčastější endokrinní chorobou v populaci a počty diagnostikovaných případů v ordinacích praktických lékařů stále stoupá. Nejčastěji se lékař setkává s pacienty s příznaky poruch funkce štítné žlázy ve smyslu hyper- a hypotyreózy a s pacienty se zvětšenou štítnou žlázou – strumou. Tento článek je zaměřen na postupy při diagnóze tyroidální dysfunkce a na její léčbu, která v nekomplikovaných případech může být poskytována praktickým lékařem nebo internistou.

Klíčová slova: hypotyreóza, autoimunitní tyroiditida, subklinická hypotyreóza.

Med. Pro Praxi 2008; 5(6): 254–257

PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Hypotyreóza

Prevalence hypotyreózy se v populaci pohybuje kolem 5–8%, je vyšší u žen než u mužů (8:1) a stoupá s věkem. Zejména u starších žen (prevalence 15–20%) je třeba na hypotyreózu pomyslet, a to nejen při zjevné symptomatologii, ale i při neurčitých obtížích jako je únava, deprese nebo myalgie.

K nejčastějším příčinám hypotyreózy patří autoimunitní postižení štítné žlázy a samozřejmě stavy po tyreidektomii nebo léčbě radiojódem. Příčiny hypotyreózy jsou uvedeny v tabulce 1.

Příznaky hypotyreózy

S klasickými příznaky těžké, dlouhotrvající, neléčené hypotyreózy, eventuálně myxedemového komatu se v zemích s rozvinutým zdravotním systémem setkáváme již zřídka. Hlavní příznaky hypotyreózy jsou uvedeny v tabulce 2.

Laboratorní nálezy

Normální hodnoty tyroidální funkce

- TSH 0. 35–4. 9 mU/l (měřeno metodou radioimunoanalýzy IRMA)
- Volný (Free) T3: 2. 63–5. 70 pmol/l
- Volný (Free) T4: 9. 0–19. 0 pmol/l

Tabulka 1. Příčiny hypotyreózy

Nejčastější příčiny	Méně časté příčiny
Autoimunitní	Panhypopituitarismus, parciální hypopituitarismus Postižení hypotalamu, obvykle tumorem
Chirurgie (totální a subtotální tyreidektomie)	Nedostatek jódu (výjimečně ve vyspělých zemích)
Radiace, léčba hypertyreózy radiojódem (131I), zevní ozáření krku (např. při léčbě lymfomů, leukémie)	Vrozené příčiny: Ageneze štítné žlázy, vrozené defekty enzymů, maldescendus štítné žlázy, rezistence k tyroidálním hormonům, endemický kretenismus
Přechodná hypotyreóza během subakutní nebo poporodní tyroiditidy	Infekční příčiny: <i>Pneumocystis carinii</i> , Kaposiho sarkom u pacientů s AIDS
Polékové: Léky obsahující jód (amiodaron) Jódové kontrastní látky Lithium (40–60% pac.) Interferon alfa (7–39% pac.) Tyreostatika, některá cytostatika	Infiltrativní postižení: Riedlova struma Amyloidóza Hemochromatóza Cystinóza

Poznámka: uvedené normy se mohou lehce lišit v jednotlivých laboratořích, ne však podstatně.

Používání hodnoty hladiny celkového T4 je obsoletní, protože jeho hodnota je ovlivněna vazbou na proteiny v krvi a tedy jejich hladinou, která se mění například v těhotenství, používáním antikoncepcí atd.)

U primární hypotyreózy jsou zvýšené hodnoty TSH a snížené hodnoty free T3 a free T4, u centrální hypotyreózy jsou hodnoty TSH snížené nebo normální (tj. adekvátně nezvýšené) při nízkých hladinách free T3 a free T4.

Poznámky:

- Někteří autoři považují již hodnoty TSH > 2,5 mU/l za mírně zvýšené.
- Isolovaná zvýšená nebo snížená hodnoty volného T3 nevytváří diagnózu hyper- ani hypotyreózy. T3 vzniká převážně dejodací z T4 a jeho hladiny mohou kolísat i u eutyreózních jedinců.
- Při těžších chorobách (např. infekcích, infarktu myokardu), ale i při hladovění nacházíme laboratorní projevy tzv. „sick eutyreózního syndromu“. Nejčastěji jsou snížené jen hladiny T3 v důsledku snížené periferní dejodace T4, někdy dochází i ke snížení T4 a při velmi těžkých stavech se klesá i produkce TSH.

- Antityroidální protilátky: hodnoty se liší v jednotlivých laboratořích
- Protilátky proti tyroidální peroxidáze (Anti TPO)
- Protilátky proti tyreoglobulinu (anti tyreoglobulinové protilátky)

Poznámky:

- Přítomnost protilátek nevypovídá o funkci štítné žlázy.
- Protilátky proti štítné žláze se vyskytují u 90% pacientů s autoimunitní tyroiditidou (AIT), vysoké hladiny anti TPO jsou dosti patognomické.

Tabulka 2. Příznaky hypotyreózy

Subjektivní příznaky
• Únava, nevykonnost, spavost, deprese • Špatná tolerance chladu, zimomřivost • Přírůstek na váze (není však extrémní) • Pocity tlaku na krku (mohou být i při nezvětšené štítné žláze při probíhající AIT) • Suchost kůže • Bolesti ve svalcích a kloubech • Konstipace • Padání vlasů • Palpitace (při prolapsu mitrální chlopně) • Poruchy menstruačního cyklu, menoragie, infertilita, galaktorea
Objektivní příznaky
• Štítná žláza může být zvětšená, nodózní nebo naopak zmenšená • Zpomalené myšlení i motorika • Hypomimie, prosáknutí obličeje, otoky víček, makroglosie, hluboký hlas • Suchá, chladná kůže, může být i lehce nažloutlá (snížené odbourávání karotenů), vypadání laterální části obočí (příznak královny Anny), zhoršení kvality vlasů • Myxedém, tuhé prosáknuté podkoží (Charvátův příznak „plechového podkoží“) • Bradykardie, kardiomegalie, perikardiální výpotek u pokročilých případů • Diastolická hypertenze • Anémie (většinou normochromní, perniciózní asi v 10% ve spojení s autoimunitou) • Spánková apnoe (při zjištění spánkové apnoe vždy zkontrolovat funkci štítné žlázy!)

- Někteří pacienti s AIT nemají pozitivní antityroidální protilátky.
- Opakované měření jednou pozitivních hladin antityroidálních protilátek není u pacientů s AIT a hypotyreózou potřebné ani ekonomické.

Další laboratorní nálezy u hypotyreózy

Hypercholesterolemie se u hypotyreózy vyskytuje velmi často v důsledku zhoršeného metabolismu lipidů. Mohou být zvýšeny i triglyceridy, ale výrazněji bývá hypercholesterolemie.

Hodnoty AST, ALT mohou být lehce zvýšené a vysoké hladiny CK v důsledku myopatie provázejí hlavně těžší hypotyreózu.

V krevním obraze se u hypotyreózy může objevit normochromní anemie (anemie z chronické choroby), megaloblastová anemie (při současném dalším autoimunitním postižení vedoucím k vytváření protilátek proti vnitřnímu faktoru) a výjimečně hypochromní anemie (při menoragických).

Těžší primární hypotyreóza může způsobit hyperprolaktinémii. Nízké hladiny tyroidálních hormonů aktivují hypotalamo-pituitární tyroidální osu, což vede ke zvýšení sekrece TRH. Ten, kromě zmíněné tyroidální osy, stimuluje i produkci prolaktinu. Z toho spojení vyplývá, že pacienti vyšetřovaní pro hyperprolaktinémii mají mít vždy vyšetřenu funkci štítné žlázy.

Vyšetření jodurie

Při podezření na jodový deficit, který v našich podmínkách bývá spíše příčinou strumy, než hypotyreózy, vyšetřujeme jodurii ve vzorku ranní moče.

Metoda Sandel-Kolthoffova

(dříve užívaná, poměrně složitá)

- Normální: > 100 µg/l
- Lehký jodový deficit: 50–90 µg/l
- Závažný jodový deficit: 20–49 µg/l
- Těžký jodový deficit: < 20 µg/l

Chromatografická metoda bez konzervace

- Norma: 80–300 mg/l nebo 100–400 mg/24 hodin

Diagnostické postupy

u pacientů s hypotyreózou

- Tyroidální funkce (↓ FT3, FT4, ↑ TSH u primární hypotyreózy, ↓ FT3, FT4 a TSH u centrální příčiny)
- Antityroidální protilátky (anti TPO a anti-tyreoglobulin) stanovit vždy při primární hypotyreóze, pokud není příčina evidentní (např. tyreoidiektomie)
- Ultrasonografie štítné žlázy
- Krevní lipidy – typicky je přítomna hypercholesterolemie

- Transaminázy bývají lehce zvýšené a u těžších hypotyreóz je zvýšená CK
- Krevní obraz – může být přítomna anemie (viz výše)
- Při centrální hypotyreóze vyšetřit pituitární funkci
- Při podezření na polyglandulární autoimunitní syndrom (dvě a více autoimunitní endokrinní onemocnění) je nutné ozřejmit rozsah autoimunitního postižení
- Při podezření na jodový deficit (v našich podmínkách spíše u strumy) vyšetření jodurie.

Ultrasonografie štítné žlázy

Je dostupnou vyšetřovací metodou, která posoudí nejen velikost, ale i strukturální změny štítné žlázy. Horní hranice objemu štítné žlázy je u žen 18 ml a u mužů 22 ml. V případě hypotyreózy u dospělých může sonografií odhalit hypoplazii laloku štítné žlázy, stavy po totální nebo subtotální tyreoidiektomii, nebo sraštění štítné žlázy po předchozí léčbě radiojodem pro hypertyreózu.

Nejčastější příčina hypotyreózy autoimunitní tyreoiditida se projevuje v sonografickém obraze hlavně změnami echogenity parenchymu-hypoechogenitou a jeho nehomogenitou. Při počátcích Hashimotovy tyreoiditidy bývá štítná žláza zvětšená, s nerovnými okraji a její parenchym hrubě nehomogenní. Při atrofizující tyreoiditidě s již déle trvajícím průběhem nacházíme malou štítnou žlázu, až téměř vymizelou.

Někdy může být sonografický nálezy i při hypofunkci štítné žlázy zcela fyziologický.

Uzly ve štítné žláze mohou vzniknout v průběhu autoimunitní tyreoiditidy a z jejich vzhledu nelze při sonografickém vyšetření bezpečně určit, zda jsou benigní či maligní. Obecně platí, že neostře ohraničené laločnaté uzly jsou spíše maligní než okrouhlé obklopené hypoechogenním halo. Přítomnost malignity nelze posoudit ani z dopplerovského vyšetření krevní perfuze. Uzly ve štítné žláze jsou indikací k biopsii tenkou jehlou, kterou provádí endokrinolog, radiolog nebo chirurg, a k cytologickému vyšetření patologem. Uzly ve štítné žláze jsou ale poměrně

Tabulka 3. Příčiny přechodně zvýšených hodnot TSH

- Přechodná subklinická hypotyreóza následující po proběhlé subakutní, nebolešivé, nebo poporodní tyreoiditidě - Laboratorní příčiny (variabilita esejí, heterofilní protilátky) - Zhoršená renální funkce - Zotavovací fáze „euthyroid sick syndromu“ - Neléčená adrenální insuficience - TSH produkující pituitární adenom - Izolovaná pituitární resistance k tyroidálním hormonům

častým sonografickým nálezem a udává se, že jen asi 2–4 % z vyšetřovaných uzlů bývá maligních. Dalším, poměrně častým nálezem při sonografii jsou cystoidy.

Subklinická hypotyreóza (SHypo)

Termínem subklinická hypotyreóza označujeme hodnoty zvýšené TSH při ještě normálních hladinách FT3 a FT4. Pacienti většinou nemívají žádné subjektivní obtíže a SHypo bývá často náhodným nálezem u pacientů, kteří jsou komplexněji vyšetřováni pro jiné onemocnění. U některých z nich se vyskytuje zvýšená únavnost, stíženosti na padání vlasů a u žen může subklinická hypotyreóza vést k infertilitě. Prevalence SHypo je udávána mezi 4–10 % u dospělé populace se zvyšujícím se výskytem u starších osob.

Nejčastější příčinou SHypo je počínající AIT a pacienti mívají pozitivní protilátky proti štítné žláze. V biochemickém obraze může být vyšší hladina cholesterolu, ostatní nálezy bývají bez pozoruhodností. Subklinická hypotyreóza je rovněž častěji nacházena u osob s difúzní strumou. SHypo může u nich být známkou počínající trvalé tyroidální dysfunkce, ale může jít o přechodně zvýšenou hladinu TSH. Tabulka 3 uvádí nejčastější příčiny přechodně zvýšené hladiny TSH.

V zásadě při zjištění SHypo při normálním palpacním, event. sonografickém nálezu, je vhodné vyšetření tyroidální funkce s odstupem 2–3 měsíců opakovat, doplnit vyšetření antityroidálních protilátek, a pak teprve rozhodovat o případné terapii.

Otázkou zůstává, u kterých osob a v kterém věku je vhodné provádět screening tyroidální funkce. Tabulka 4 udává možné indikace testování pro subklinickou hypotyreózu.

Léčba hypotyreózy

a subklinické hypotyreózy

Léčbu hypotyreózy a to i těžší hypotyreózy za ambulantních podmínek zahajujeme malými dávkami tyroxinu 25 µg/den a někdy i jen 12,5 µg/den, zejména u pacientů s pokročilou aterosklerózou. Dávku po 7–14 dnech zvyšujeme až na předpokládanou udržovací dávku. Při špatné toleranci počít-

Tabulka 4. Indikace testování pro subklinickou hypotyreózu

Děti
Downův syndrom
Turnerův syndrom
Dospělí
Těhotné ženy
Diabetes mellitus 1. typu
Polyglandulární autoimunitní syndrom
Pacienti po předchozích chirurgických výkonech na štítné žláze nebo její iradiaci
Starší osoby, zejména ženy

ků léčby, tj. při palpitacích, angině pectoris nebo známkách srdečního selhávání se vracíme k nižší dávce a při další úpravě dávkování postupujeme pomaleji. Musíme mít na paměti, že vysoké hladiny TSH neklesnou k normě za několik dní a jejich podstatnější změny můžeme očekávat po 4–6 týdnech léčby.

Vyšší dávky od počátku léčby můžeme podávat tam, kde byl pacient dříve eutyreózní, např. po tyroidektomii pro velkou polynodózní strumu, nebo po léčbě radiojódem pro hypertyreózu.

Dávka tyroxinu závisí na velikosti nutné substituce. U pacientů po tyroidektomii se pohybuje kolem 100–125 µg/den, výjimečně jsou potřeba dávky až 200 µg/den. Kombinační preparáty obsahující T3 a T4 jsou u některých lékařů oblíbené, ale v podstatě jsou zapotřebí pouze v situacích, kdy je nutná rychlá úprava hypotyreózy. Zvláště opatrní musíme být při užití kombinačních léků u pacientů s kardiovaskulárními chorobami a nejsou vhodné v těhotenství.

Nejčastěji užívanými preparáty jsou Levothyroxinum natricum u nás Euthyrox, tbl. 50, 75, 100, 125, 150 µg nebo Letrox tbl 50, 100, 150 µg.

Ke kombinovaným preparátům patří Thyreotom (T4 60 µg a T3 20 µg) a Thyreotom forte (T4 120 µg a T3 40 µg).

Musíme mít také na paměti, že absorpce tyroxinových tablet může být ovlivněna nejen stavem a nemocemi trávicího traktu, ale některými léky. Nejčastěji vede ke zvýšení TSH a eventuální nutnosti úpravy dávky tyroxinu podávání preparátů železa, kalcia, některých antiepileptik jako je fenyntoin a karbamazepin a antibiotika rifampicinu.

Léčba hypotyreózy v těhotenství

V prvních týdnech těhotenství je vývoj plodu závislý na tyroidální funkci matky, teprve od 12. týdne se štítná žláza plodu stává funkční. Na příjmu jódu od matky je plod závislý po celou dobu těhotenství a jeho těžký nedostatek se projeví hypotyreózou plodu až kretenizmem u novorozence. Během těhotenství se nároky na sekreci tyroidálních hormonů zvyšují, a proto u matek již dříve léčených pro hypotyreózu je potřeba zvýšit dávku tyroxinu během těhotenství o 30 % někdy až o 50 %. Hladiny TSH v těhotenství by měly být mezi 1–2 mU/l (rozhodně < 2,5 mU/l) a hladiny FT4 v horní polovině normy. Hodnoty tyroidální funkce

kontrolujeme nejméně každý trimestr, při úpravách dávek častěji. Při léčbě hypotyreózy nepoužíváme kombinované preparáty obsahující trijodtyronin (Tyreotom a Tyreotom forte) protože T3 hůře proniká placentou. Doporučené dávky jódu v graviditě 200–250 µg/den jsou stejné jako u eutyreózních žen. Po porodu se dávka tyroxinu opět upravuje k původnímu množství. Zvýšená potřeba jódu trvá i během laktace.

Poznámka: Substituční léčba tyroxinem v těhotenství by měla být prováděna endokrinologem.

Léčba subklinické hypotyreózy

Mezi endokrinology není jednotná shoda, zda vůbec a eventuálně při jaké hodnotě TSH subklinickou hypotyreózu léčit. Argumenty pro a proti jsou uvedeny v tabulce 5.

Řada autorů se domnívá, že subklinická hypotyreóza zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění, podobně jako hypotyreóza. Podávání tyroxinu u subklinické hypotyreózy sice zlepšuje diastolickou funkci srdeční a snižuje systémovou vaskulární resistenci, ale tento příznivý efekt se projevuje spíše u střední generace, než u starších lidí. Nedávno uvedená metaanalýza 12 randomizovaných kontrolovaných studií neprokázala příznivý účinek substituční léčby tyroxinem na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, příznaky a kvalitu života u dospělých osob se subklinickou hypotyreózou (Cochran Databáze Syst Rev 2007).

Většinou se doporučuje léčit při hodnotách TSH > 10 mU/l (při TSH > 12 mU/l má většina pacientů i nižší hodnoty FT4 a tedy hypotyreózu). Při hodnotách TSH mezi 4,5 a 10 mU/l se většina endokrinologů řídí přítomností známek autoimunity (pozitivní protilátky proti štítné žláze, známky AITD při sonografii) a v případě kladného nálezu

nasazuje léčbu tyroxinem. Léčba tyroxinem je zahajována i při kombinaci strumy a subklinické hypotyreózy (pokud nejde o jasnou jodopenickou strumu).

U pacientů s Hashimotovou tyroiditidou dochází při léčbě tyroxinem ke zmenšení strumy v 32–77 %.

U subklinické hypotyreózy stačí malé dávky tyroxinu, které se jen postupně zvyšují při eventuální progresi AITD. Léčit subklinickou hypotyreózu dávkami 100 µg tyroxinu i více může vést jedině ke komplikacím u uvedeného pacienta! Hladiny TSH by se u mladších osob a jedinců středního věku měly pohybovat mezi 1–3 mU/l.

U starších osob se většina klinických doporučení založených na „evidence based guidelines“ shoduje, že léčba by měla být započata při hodnotách TSH > 10 mU/l a/nebo při přítomnosti antityroidálních protilátek a u symptomatických osob s hladinami TSH mezi 4,5–10 mU/l.

Výsledky studií, zejména u osob starších 80 let, upozorňují na fakt, že lehké snížení tyroidální funkce má pravděpodobně příznivý efekt a zlepšuje jejich přežití. Léčba SHypo by proto měla být individualizována a u asymptomatických osob nezahajována při hodnotách TSH < 10 mU/l. Pokud léčíme starší osoby s hypotyreózou, vždy zahajujeme léčbu malými dávkami tyroxinu, např. 12,5 µg/den a zvyšujeme dávku v 4–8týdenních intervalech podle hladiny TSH a přítomných symptomů. Pokud dojde k vývoji nebo ke zhoršení anginy pectoris, je nutné dávku tyroxinu snížit nebo vysadit a provést chirurgickou nebo angioplastickou léčbu koronárních tepen.

Doporučené cílové hodnoty TSH u osob 60–75 letých se pohybují mezi 3–4 mU/l a u starších osob mezi 4–6 mU/l.

Tabulka 6 shrnuje hlavní indikace léčby subklinické hypotyreózy.

Tabulka 6. Indikace léčby subklinické hypotyreózy

• Těhotné ženy
• Pacienti se strumou a přítomností antityroidálních protilátek
• Při ovulační dysfunkci a infertilitě
• Symptomatictí pacienti
• U asymptomatických pacientů není shoda, zda léčit SHypo při TSH 4,5–10 mU/l, většinou je doporučeno sledovat eventuální progresi do hypotyreózy v 6–12měsíčních intervalech.
• Při přítomnosti antityroidálních protilátek (hlavně anti TPO) je většinou doporučováno léčit při hodnotách TSH 4,5–10 mU/l, zejména u mladších jedinců.
• Pacienti s TSH > 10 mU/l mají vysokou pravděpodobnost přechodu do hypotyreózy, a proto se u nich doporučuje zahájit léčbu tyroxinem.

Doporučený postup pro praktické lékaře

1. Myslet na možnou hypotyreózu nebo SHypo u pacientů s neurčitými příznaky a stesky, zejména ve starším věku
2. U pacientů s hypotyreózou a SHypo vyšetřit anti TPO, anti tyreoglobulinové protilátky a toto vyšetření zbytečně neopakovat. Vyšetřit sonograficky štítnou žlázu a eventuálně odeslat pacienta k biopsii tekou jehlou (FNB)
3. Léčbu, zejména u starších pacientů, zahajovat malými dávkami tyroxinu, které se postupně zvyšují, až dosáhneme eutyreózního stavu.
4. Uvážlivě léčit subklinickou hypotyreózu
5. Těhotné pacientky s poruchami funkce štítné žlázy odeslat neprodleně endokrinologovi.

Tabulka 5. Faktory uváděné pro a proti léčbě subklinické hypotyreózy

Pro léčbu	Proti léčbě
↓ rizika rozvoje ISCHS	↑ rizika arytmií
zlepšení mentální činnosti	↑ osteoporózy (u příliš rigorózní léčby)
zmenšení strumy	cena

Závěrečná doporučení pro léčbu subklinické hypotyreózy

Subklinická hypotyreóza je spojena s výskytem kardiovaskulárních rizikových faktorů. Nejsou však dostatečná epidemiologická data, že léčba tyroxinem celkově snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Zdá se, že spíše pacienti střední-

ho věku mohou mít prospěch ze substituční léčby vedoucí k ústupu dyslipidémie, diastolické dysfunkce a diastolické hypertenze než osoby staršího věku. SHypo s hodnotami TSH 4,5–10 mU/l má naopak pravděpodobně ochranný kardiovaskulární efekt u osob > 85 let, a proto se u nich léčba nedoporučuje.

U těhotných žen je nález subklinické hypotyreózy jasnou indikací k zahájení léčby tyroxinem.

MUDr. Jana Brunová, CSc.
Centrum diabetologie IKEM
Vítěňská 1958/9, 14021 Praha 4
e-mail: jabv@medicon.cz