

DIAGNOSTIKA A TERAPIE PORUCH FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – ČÁST II

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 hypothyreózy 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: hypertyreóza, Graves-Basedowova choroba, endokrinní orbitopatie, subklinická hypertyreóza.

Med. Pro Praxi 2008; 5(9): 315–321

Hypertyreóza

Zvýšená produkce hormonů štítné žlázy je nejčastěji vyvolána patologickými změnami přímo ve štítné žláze (např. Gravesova-Basedowova choroba, toxická struma), méně často příčiny leží mimo štítnou žlázu (např. TSH produkující adenom hypofýzy, struma ovarii). Příčiny hypertyreózy jsou shrnuty v tabulce 7.

Klinické příznaky

Subjektivní příznaky

- Palpitace, zrychlená srdeční akce
- Nervozita, podrážděnost, nesoustředěnost
- Třes prstů
- Pocení, pocity horka
- Průjmy nebo častější stolice, hubnutí
- Pocity tlaku na krku
- Řezání v očích, diplopie (u G-B choroby)
- Poruchy menstruace a fertility, snížení libida

Objektivní příznaky

- Tachykardie, eventuálně fibrilace síní
- Známky srdečního selhání (u predisponovaných jedinců nebo déle trvající tyreotoxikóze)
- Neklid pacienta, v těžkých případech až delirium
- Jemný třes prstů a jazyka, vzácně choreo-atektoidní pohyby
- Zvýšený reflex Achillovy šlachy
- Teplá, opocená kůže, jemná pokožka
- Redukce hmotnosti
- Zvětšení štítné žlázy (není podmínkou), šelest nad štítnou žlázou
- Oční příznaky (hlavně u G-B choroby)

Jedním z nejčastějších stesků pacienta, které ho přivedou k lékaři, jsou tachykardie, eventuálně palpitace a nepravidelná srdeční akce. Řada hypertyreóz je diagnostikována kardiologem! Fibrilace síní se vyskytuje u nemocných s hypertyreózou asi ve 20%.

Poznámka: K léčbě nemocných s fibrilací síní je nutné přistupovat jako k jiným pacientům s fibrilací síní,

tj. je nutné je zabezpečit warfarinem. Kardioverze není při floridní tyreotoxikóze úspěšná a doporučuje se s kardioverzí vyčkat asi měsíc po normalizaci tyroidální funkce, aby se funkce srdečních beta receptorů upravila k normě. Asi u poloviny pacientů dojde ke spontánnímu návratu sinusového rytmu.

Laboratorní vyšetření při hypertyreóze

Vyšetření funkce štítné žlázy

Hodnoty FT3 a FT4 jsou při primární hypertyreóze zvýšené a hodnoty TSH snížené, často až pod hladinu měřitelnosti.

Při vzácné T3 tyreotoxikóze nacházíme zvýšené FT3, snížené TSH ale normální FT4.

Poznámka: Hodnoty TSH mohou zůstat nízké ještě řadu měsíců po normalizaci FT3 a FT4 léčbou. Při nasazování substituční léčby tyroxinem po odstranění hyperfunkční štítné žlázy operačně nebo radiojódem se řídíme zpočátku jen hodnotami FT3 a FT4.

Zvýšené, nebo normální hodnoty TSH při zvýšených hodnotách FT3 a FT4 svědčí pro centrální příčinu hypertyreózy, vzácný TSH produkující adenom.

Protilátky proti TSH receptorům (rTSHAb), komerčně nazývané **TRAK**, jsou ve většině případů G-B choroby zvýšené.

Nezvýšené hladiny TRAK nevylučují G-B chorobu, někdy se protilátky objevují až později v jejím průběhu. K poklesu protilátek dochází během léčby tyreotoxikózou a ústupu její aktivity.

Anti-TPO a anti-tyreoglobulinové protilátky jsou u G-B choroby negativní, ale mohou být i lehce zvý-

šené. U polynodózní hyperfunkční strumy jsou většinou negativní.

Ostatní biochemické nálezy

Hodnoty **transamináz** mohou být u tyreotoxikózy lehce zvýšené (přičítá se to relativně snížené perfuzi krve játry vlivem periferní vasodilatace).

Mírně zvýšené hladiny **kalcia** (kolem 2,6–2,7 mmol/l) a zvýšené hodnoty ALP svědčí pro zvýšený kostní obrát při tyreotoxikóze. Hladiny magnézia mohou být lehce snížené. Po léčbě tyreotoxikózy se hodnoty normalizují.

V krevním obraze nacházíme někdy normocytární anémii, ale můžeme se setkat i s hypochromní anémií (zejména při nižším příjmu železa potravou a současném zrychlení střevní pasáže). S možností výskytu makrocytární (perniciózní) anémie musíme počítat u polyglandulárního autoimunitního syndromu, jehož součástí může být i G-B choroba.

U autoimunitních tyreopatií může být přítomna lehčí lymfocytóza a leukopenie.

U tyreotoxikózy bývají snížené hodnoty vitaminů, hlavně 1,25 D vitaminu a vitaminu A, někdy i vitaminů skupiny B pyridoxinu a thiaminu. Hladiny albuminu a některých vazebných proteinů bývají rovněž snížené.

Diferenciální diagnóza hypertyreózy

Stanovení příčiny hypertyreózy je důležité, protože se léčebný přístup k jednotlivým formám hypertyreózy poněkud liší.

Tabulka 7. Příčiny hypertyreózy

Nejčastější příčiny	Méně časté příčiny
Graves-Basedowova choroba	Iniciální fáze Hashimovy tyreoiditidy
Toxický adenom	Poporodní tyreoiditida
Polynodózní struma	Hyperemesis gravidarum
DeQuervainova tyreoiditida	Struma ovarii, trofoblastový tumor
Nebolestivá tyreoiditida	Metastázy karcinomu štítné žlázy
Iatrogenní příčiny, poléková	TSH produkující adenom hypofýzy

Tabulka 8. Diferenciální diagnóza hlavních příčin hypertyreózy

Příčina	Anamnéza	Objektivní nález	Zobrazení	Laboratorní nález
G-B choroba	Stres (až 60 % pac.), tyreopatie v RA	Difúzně zvětšená š. ž. se šelestem, EO, akropachie, dermatopatie	Scintigrafie: difúzně zvýšené vychytávání izotopu	↑ TRAK
Toxický uzel, toxická uzlová struma	Strumy v RA, zvýšení příjmu jódu, kontrastní rtg vyš.	Uzlová struma	UZ: uzly ve š. ž. Scinti: „horké“ uzly ve š. ž.	
Subakutní DeQuervainova tyroiditida	Bolest na krku s vyzařováním do čelistí	Dif. zvětšená, bolestivá š. ž.	Scinti: snížené vychytávání izotopu	↑ FW anti TPO a anti Tg neg.
Nebolestivá tyroiditida		Dif. zvětšená š. ž.	Scinti: snížené vychytávání izotopu	anti TPO neg., někdy posit. anti Tg
Amiodaronová tyroiditida	Užívání amiodaronu	Zvětšená nebo norm. š. ž.	UZ známky změn perfuze	
TSH adenom	Mohou být výpadky ostatních pituitárních hormonů, nebo příznaky z expanze adenomu	Lehce difúzně zvětšená š. ž.	MRI hypofýzy-průkaz adenomu	↑ TSH ↑ FT3, FT4

Pro přehlednost uvádíme nejvýznamnější ukazatele, které přispívají k diferenciální diagnóze hypertyreózy v tabulce 8.

Graves-Basedowova choroba (G-B choroba)

Graves-Basedowova choroba patří k nejčastějším příčinám zvýšené tyroidální funkce a její výskyt ve světě se odhaduje na 1–2 %. Poměr žen ku mužům je 8 : 1.

Pokud jsou u hypertyreózního pacienta přítomny imunogenní projevy jako endokrinní oftalmopatie (EO), dermatopatie a akropachie, je diagnóza G-B choroby snadná.

V biochemickém nálezu je diagnostické zvýšení TRAKu. Jeho normální hodnoty však G-B chorobu nevyklučují.

Štítná žláza bývá obvykle difúzně zvětšená a můžeme nad ní slyšet šelest se zvýšeného průtoku krve bohatě vaskularizovanou tkání. Někdy ale může být palpační nález na štítné žláze normální.

Ultrazvukové vyšetření B-modem při nově zjištěné G-B není diferenciálně diagnosticky vůči tyroiditidám příliš přínosné. Odhalí známky difúzní tyreopatie, tj. hypoechogenní tkáň, homogenní nebo s jemnou nodulární strukturou, často s různým zvětšením objemu štítné žlázy. Vyšetření dopplerem však prokáže, na rozdíl od AIT, bohaté prokrvení štítné žlázy. Při dlouhotrvající G-B chorobě léčené tyreostatiky dochází k uzlové přestavbě štítné žlázy.

Izotopové vyšetření, ať již pertechnátem značeným ^{99m}Tc, nebo jódem ¹²³I či natrium jodidem ¹³¹I u G-B choroby, prokáže difúzně zvýšené vychytávání izotopu ve štítné žláze na rozdíl od hyperfunkční uzlové strumy nebo solitárního hyperfunkčního uzlu. Izotopové vyšetření je vhodné hlavně tam, kde si nejsme jisti diferenciální diagnózou G-B choroby a subakutní nebo bolestivě tyroiditidy. U subakutních tyroiditid dochází k úniku tyroidálních hormonů ze žlázy, a proto je vychytávání izotopu nízké a štítná žláza se ani nezobrazí.

U G-B choroby asi u 1/3 pacientů dochází ke klinickým projevům endokrinní orbitopatie (EO). Při specializovaném vyšetření jsou známky EO nalézány až u 60 % nemocných. Při EO dochází ke zmnože-

ní retroorbitálního vaziva a jeho přeměně na tukovou tkáň a k ukládání glykosaminoglykanů v orbitě, které má za následek protruzi bulbů. Zánětlivá infiltraci okohybných svalů vede k poruchám oční hybnosti a diplopii. Etiologie EO je imunogenní, avšak není zcela objasněna. Úlohu hrají zvýšené koncentrace interleukinů (IL-4 a IL-5) a zřejmě zkřížená autoimunitní reakce protilátek proti TSH receptorů ve štítné žláze a antigenních cílů v retroorbitálním vazivu a okohybných svaích.

EO se vyvíjí většinou během ataky G-B choroby, ale může jí také předcházet, nebo se vyvine až později. Někdy může jít i tzv. oftalmickou formu G-B choroby, kde u nemocných nacházíme oční příznaky, normální hodnoty tyroidální funkce a zvýšené hodnoty TRAK (protilátky proti TSH receptorům).

EO postihuje obě oči, někdy jsou však příznaky na jednom oku výraznější než na druhém, kde mohou být dokonce minimální. Exoftalmos se může vyskytovat i u některých interních chorob, jako např. při urémii, chronické obstrukční chorobě bronchopulmonální nebo cirhóze. Jednostranný exoftalmos může být pulzatilní např. při neurofibromatóze nebo karoticko-kavernózní píštěli, nebo nepulzatilní např. při trombóze kavernózního splavu, intraorbitálním nádoru nebo pseudotumoru orbity (Tolosa-Hunt syndrom).

Infiltrace okohybných svalů se klinicky projevuje vážnutím pohybu bulbu a tedy diplopií při krajním postavení bulbu. Nejdříve bývá postižen dolní okohybný sval a diplopie se projevuje při pohledu vzhůru. Klinické vyšetření hybnosti oka a přítomnosti diplopie patří k základnímu vyšetření při EO. Podrobnější vyšetření okohybných svalů se provádí pomocí CT vyšetření očních nebo ultrasonografií. Ultrasonografické vyšetření očních je stále více využíváno pro svoji dostupnost a navíc nezatěžuje pacienta zářením.

Nedovírání očních víček způsobené protruzí bulbu a retrakcí víček vede k obnažení povrchu oka a to i ve spánku. Nedostatečná ochrana rohovky pak vyústí k jejímu vysychání, tvorbě ulcerací a jizvení a může být jednou z příčin poruch vizu a nakonec i ztráty zraku u EO.

Další příčinou zrakových poruch a možné slepoty je u EO postižení zrakového nervu. Postižení

zrakového nervu tlakovými změnami ve hrotě orbity způsobí nejdříve jeho edém (edém papily) a pak jeho atrofii. Počínající poruchu lze odhalit při oftalmologickém vyšetření pomocí změn ve vnímání barev pacientem (špatné rozlišení červené a zelené barvy-daltonismus).

Toxický adenom, multinodulární uzlová struma

U pacientů s nodulárními strumami a autonomními uzly bychom se měli pokud možno vyvarovat podávání větších dávek jódu (kontrastní látky, léky obsahující jód), protože mohou vyvolat tzv. jód-Basedow efekt a tedy hypertyreózu. Hypertyreóza však může vzniknout i spontánně, hlavně při přítomnosti větší strumy či uzlů.

De Quervainova tyroiditida

Neboli subakutní tyroiditida je virového původu a je pro ni charakterická bolestivost štítné žlázy, často vyzařující do dolní čelisti. Zvýšené hladiny FT3 a FT4 způsobené únikem hormonů z poškozené štítné žlázy svou zpětnou vazbou potlačují pituitární produkci TSH tak jako u ostatních primárních hypertyreóz. Štítná žláza může být lehce zvětšená a v laboratorním nálezu je zvýšená sedimentace. Protilátky proti štítné žláze jsou negativní, nebo jen lehce pozitivní, při nemoci nemají žádný prognostický význam. Ultrazvukové vyšetření prokáže blíže nespecifické známky difúzní tyreopatie a není proto zvláště přínosné diferenciálně diagnosticky. Při izotopovém vyšetření se štítná žláza nezobrazí (viz výše) a lze je tedy použít k odlišení od G-B choroby, pokud tak nemůžeme učinit z klinického a laboratorního obrazu. Subakutní tyroiditida je onemocnění, které spontánně odezní po 3–6 týdnech, a léčba tyreostatiky u něj na rozdíl od G-B choroby není indikována.

Nebolestivá tyroiditida

A také někdy se objevující hyperfunkční počáteční fáze u Hashimotovy tyroiditidy se projevuje příznaky hypertyreózy bez přítomnosti EO a ostatních imunogenních komplikací G-B choroby. Na rozdíl od klasické de Quervainovy tyroiditidy u nich není bolestivost štítné žlázy. U Hashimotovy tyroidi-

tidy bývají vyšší protilátky proti štítné žláze, ale v počáteční fázi většinou nelze obě onemocnění odlišit. U nebolestivé tyreoiditidy je pak eventuelní hypotyreózní fáze onemocnění přechodná a funkce štítné žlázy se nakonec spontánně normalizuje. U Hashimotovy tyreoiditidy je pokles tyreoidální funkce trvalý a pacient musí být léčen substitucí tyreoidálními hormony.

Amiodaronová tyreoiditida (AT)

Onemocnění je způsobeno podáváním antiarytmika amiodaronu, u něhož 200 mg léku obsahuje 74 mg jódu. Akumulace jódu ve štítné žláze vyvolává u predisponovaných jedinců autoimunitní tyreoiditidu s projevy hypertyreózy. U **amiodaronové tyreotoxikózy 1. typu** je často přítomna struma a při sonografickém vyšetření je krevní perfuze ve štítné žláze zvýšená. Druhý typ vzniká náhle v nezměněné štítné žláze a má charakter nekrotizující tyreoiditidy. U **tyreotoxikózy 2. typu** je perfuze ve štítné žláze naopak snižena. Nejčastěji jde o smíšený typ AT a klinicky je nelze oba typy rozlišit. V anamnéze pacientů údaj o léčbě amiodaronem, většinou dlouhodobé, a náhlém zhoršení srdečních arytmií s tachyarytmiemi eventuálně srdečním selháváním u dříve kompenzovaného pacienta. Protilátky proti štítné žláze jsou negativní nebo pozitivní, pro dif. dg. to není významné. Ultrazvukové vyšetření může pomoci odlišit oba typy, často však jde o smíšenou poruchu. Izotopové vyšetření nemá cenu provádět, štítná žláza je „zablokována“ předchozím podáváním jódu. Vzhledem k častosti výskytu AT je nutné u pacientů léčených amiodaronem pravidelně sledovat (mimo jiné) funkci štítné žlázy.

TSH adenom

Je velmi vzácná příčina hypertyreózy a upozorní na něj zvýšené nebo normální (nesuprimované) hodnoty TSH při zvýšené hladině tyreoidálních hormonů. Diagnózu potvrdí MRI hypofýzy.

Poznámka: dříve než indikujete MRI, vždy se zeptejte pacienta, zda neužívá tyroxin. Je to levnější.

Iatrogenní tyreotoxikóza je vyvolána neúmyslným předávkováním tyroxinu lékařem. Stává se to někdy nezkušeným lékařům, kteří se snaží upravit co nejrychleji hypotyreózu poměrně velkými dávkami tyroxinu. To jednak může vést ke špatné toleranci léčby pacientem a jednak při dlouhodobě ponechané zbytečně velké dávce tyroxinu k iatrogenní hypertyreóze.

Tyreotoxikosis factitia

Je termín označující pacientem navozenou hypertyreózu vyvolanou nadbytečnou dávkou tyroxinu nebo užíváním tohoto léku bez medicínské indikace (např. za účelem hubnutí nebo při psychických

poruchách – Münchhausenův syndrom). Diagnóza může být obtížná. V klinickém obraze chybí vždy struma a imunogenní příznaky G-B choroby, v zobrazovacích metodách nejsou žádné změny na štítné při sonografii a vychytávání jódu nebo ^{99m}Tc pertech-nátu ve štítné žláze je nízké. V laboratorním nálezu pomohou při podezření na tyreotoxikosis factitia nízké hladiny tyreoglobulinu.

Struma ovarii je velice vzácná. V laboratorním nálezu je zvýšená hladina hCG.

Syndrom rezistence na tyreoidální hormony

Je nutné odlišit hlavně od centrální hypertyreózy způsobené TSH produkujícím adenomem. U obou jsou vysoké hladiny tyreoidálních hormonů a zvýšené nebo normální (nepotlačené) hodnoty TSH. Průkaz adenomu podporuje dg. centrální hypertyreózy. Pro dg. rezistence na tyreoidální hormony svědčí familiární výskyt choroby a nepřítomnost klinických příznaků hypertyreózy právě v důsledku periferní rezistence na účinek tyreoidálních hormonů.

Léčba hypertyreózy

Přístup k léčbě nově zjištěné hypertyreózy vychází hlavně z její příčiny. U chronicky probíhajícího onemocnění, nebo při recidivách G-B choroby je nutné zvážit definitivní řešení problému. Při volbě terapie přihlížíme k věku pacienta, jeho celkovému zdravotnímu stavu i jeho přání ohledně léčby.

Akutní léčba

Symptomatická léčba je zaměřena na zklidnění pacienta a zmírnění tachykardie. Podáváme beta blokátory v dávce dostačující ke snížení tepové frekvence pod 80/min. Beta 1 + 2 blokátory mají výhodu, že tlumí i anxieta a neklid pacientů a zmírňují třes prstů.

Je-li přítomna fibrilace síní, pacient má být léčen warfarinem jako při jiné příčině atriální fibrilace.

Cave: pacienti s hypertyreózou jsou citlivější vůči warfarinu vzhledem k hypermetabolismu koagulačních faktorů. S normalizací tyreoidální funkce je obvykle potřeba dávku warfarinu zvyšovat!

U iatrogenní tyreotoxikózy samozřejmě odstraníme vyvolávající příčinu – úprava dávky či vysazení tyroxinu.

Při amiodaronové tyreotoxikóze zastavíme podávání amiodaronu.

Tyreotoxikóza vyvolaná jódem, např. po kontrastních látkách, a subakutní virová tyreoiditida spontánně odezní, a proto se léčí jen symptomaticky. Při bolestivé **de Quervainově tyreoiditidě** můžeme k léčbě beta blokátory přidat analgetika (paracetamol) a krátkodobě kortikoidy. Podáváme obvykle 30–40 mg prednisonu/den po dobu jednoho týdne s postupným snižováním dávky v následujících týdnech.

Při těžších psychických příznacích se uplatňují anxiolytika a sedativa, při bakteriální infekci podáváme širokospektrá antibiotika. Pacienty je vhodné po ukončení léčby dispenzarizovat, protože asi u 11 % se u nich vyvíjí lymfocytární tyreoiditida a hypotyreóza.

Léčba tyreostatiky se uplatňuje vedle symptomatické léčby jako první volba při G-B chorobě, při nodózní hyperfunkční strumě a některých tyreoiditidách (amiodaronová, poporodní). Z tyreostatik je u nás dostupný thimazol pod názvem Thyrozol, (Carbimazol) a propylthiouracil (Propycil). Dávkování závisí na příčině hypertyreózy. U G-B choroby podáváme u dospělých obvykle 40 mg výjimečně až 60 mg methimazolu nebo 300–400 mg (výjimečně 600 mg) propylthiouracilu. Propycil je prvním lékem volby v těhotenství.

Vedlejší účinky tyreostatik

Kožní příznaky: svědění, urtika asi u 5 % pacientů, doporučuje se přechodné snížení dávky nebo změna tyreostatika. Často příznaky samy po několika dnech ustoupí, výjimečně mohou být úporné.

Svalové příznaky: mohou být přítomny myalgie.

Gastrointestinální příznaky: dyspepsie, nadýmání, hepatotoxicita – cholestáza, zvýšení jaterních enzymů.

Krevní příznaky: lehká leukopenie, neutropenie, agranulocytóza. Agranulocytóza je vzácná obávaná komplikace léčby tyreostatiky. Její výskyt je pravděpodobnější při léčbě vysokými dávkami tyreostatik u starších osob, ale byla ojediněle popsána i po minimální dávce.

Při léčbě tyreostatiky sledujeme krevní obraz a jaterní testy. Pacienta upozorníme (ale při tom nevydésíme), že při známkách infekce, zvláště horních cest dýchacích, se má dostavit ke kontrole včetně krevního obrazu. Mírná neutropenie není důvodem k přerušení léčby tyreostatiky. Při agranulocytóze léčbu přerušujeme, při těžkém útlumu je namísto léčba colony stimulujícími faktory a celková podpůrná léčba včetně podávání antibiotik.

U hepatopatie podáváme hepatoprotektiva a vitaminy.

Poznámka: Pacienti s hypertyreózou hlavně G-B typu mohou mít lehkou lymfopenii a zvýšení jaterních enzymů, které však nejsou kontraindikací k zahájení léčby tyreostatiky.

Definitivní léčba

U G-B choroby s přetrvávající aktivitou nebo recidivující nebo u pacientů s hyperfunkční strumou je vždy nutné zvážit definitivní řešení problému. V úvahu připadá chirurgická léčba a léčba radiojódem.

Léčba G-B choroby

Léčbu G-B choroby zahajujeme, jak již bylo uvedeno, tyreostatiky. Počáteční vysokou dávkou

snižujeme obvykle po měsíci na polovinu a udržovací dávka je obvykle 5–15 mg methimazolu/den. V léčbě pokračujeme minimálně 6 měsíců, někteří lékaři doporučují 9–12 měsíců.

U pacientů pravidelně kontrolujeme kromě tyroidální funkce i jaterní testy a krevní obraz. Zpočátku kontrolují pacienti s G-B chorobou po 14 dnech, po stabilizaci tyroidální funkce po 1–2 měsících. K posouzení aktivity onemocnění slouží sledování hodnot TRAKu, které s ní ve většině případů koreluje.

Cave: existují i těžké případy G-B choroby s normálními hodnotami TRAKu, nebo se jejich pozitivita objeví až po několika týdnech nebo měsících!

Pokud potřebujeme u pacienta ke zvládnutí hypertyreózy vysoké dávky tyreostatik a/nebo se setkáváme s vedlejšími účinky léčby, nebo jde o léčbu trvající déle než rok nebo s recidivami, je vhodné definitivní řešení.

Operační léčba

Indikace:

- Dlouhodobě (více než několik měsíců) nutně vysoké dávky tyreostatik ke zvládnutí aktivity choroby
- Vedlejší účinky léčby, nesnášenlivost léčby
- Relaps(y) G-B choroby
- Plánovaná gravidita
- Během těhotenství ve 2. trimestru při vysokých dávkách tyreostatik
- Objemná struma s uzlovou přestavbou
- Karcinom při G-B chorobě (rizikem je dlouhodobá léčba vysokými dávkami tyreostatik)
- Těžší endokrinní oftalmopatie špatně reagující na léčbu kortikoidy

Operační léčba má na pracovišti se zkušeností s touto léčbou nízký výskyt komplikací. Není jisté třeba zvláště připomínat, že pacient má mít před operací hladiny tyroidálních hormonů v normě.

Možné komplikace

a vedlejší účinky tyreoidektomie

- Hypoparatyreóza
- Paréza n. recurrens
- Přechodná hypokalcémie
- Chirurgické komplikace při hojení
- Keloidní jizva

Paréza n. recurrens se u pacientů po tyreoidectomii vyskytuje asi ve 2–2,2 %.

K trvalému poškození nebo nechtěnému odstranění příštítných tělísek docházelo poměrně často v minulosti při totálních tyreoidectomiích (TTE). V současnosti je výskyt trvalých hypoparatyreóz po tyreoidectomiích nízký a pohybuje se kolem 1,0–1,6 %.

Na přechodné hypokalcémie v pooperačním období se nejčastěji podílí:

- Přechodná hypoparatyreóza způsobená lehkým ischemickým poškozením příštítných tělísek během operace
- Předchozí útlum sekrece parathormonu při vyšších hladinách kalcia v krvi způsobených vyšším obrátem kostního metabolismu při hypertyreóze
- Únik kalcia do kostí v pooperačním období, tzv. „syndrom hladové kosti“ po odstranění příčiny hypertyreózy

Kalcémie je v pooperačním období běžně kontrolována na chirurgickém pracovišti a léčena podáváním kalcia, zpočátku intravenózně, pak perorálními léky, obvykle s přidáním malé dávky D vitamínu. Před propuštěním pacienta by měla být rovněž zjištěna jeho hladina parathormonu. Další ambulantní léčba se řídí podle klinického stavu, hodnot kalcemie a parathormonu. Často dochází k zotavení příštítných tělísek během prvních měsíců po operaci a normalizaci kalcemie. Pozdní úprava funkce je málo pravděpodobná a pacient musí být trvale substitučně léčen preparáty kalcia a D vitamínu.

U osob náchylných k tvorbě keloidu v jizvách nebo při hojení rány per secundam může dojít k vytvoření kosmeticky nevzhledné jizvy. Odstraněním nadbytečně vytvořeného keloidu v jizvě po tyreoidectomii se zabývají specializovaná pracoviště plastické chirurgie.

Pooperační léková substituce se řídí hladinami tyroidálních hormonů a pacienti po totální tyreoidectomii (TTE) a téměř TTE (nTTE) obvykle potřebují 100–125 µg tyroxinu/den. Při nasazení substituční léčby se obvykle čeká na výsledek histologického ověření preparátu štítné žlázy. Léčbu můžeme zahájit plnou substituční dávkou, protože na rozdíl od primární hypotyreózy, pacient byl v předoperačním období hypertyreózní a eutyreózní.

U subtotální tyreoidektomie (STE) se dávka tyroxinu přizpůsobuje resuidální funkci štítné žlázy. Nevýhodou STE je možnost recidivy G-B choroby v ponechaném zbytku štítné žlázy.

Léčba radiojódem

Obliba léčby G-B hypertyreózy radiojódem se v jednotlivých zemích liší. Např. v USA převažuje nad léčbou chirurgickou, v Evropě je to kolem 50 % (liší se v jednotlivých státech) a nejméně často je využívána v Japonsku. Výhodou léčby radioizotopem jódu ¹³¹I (RAI) je neinvazivní přístup k pacientovi, dobrá tolerance léčby, kterou lze provést i u nemocných, u nichž je operace kontraindikována z důvodu přidružených onemocnění, a v neposlední řadě i cena ve srovnání s operačním řešením. K nevýhodám RAI léčby patří určitá latence mezi aplikací radiojodu a jeho plným

účinkem (měsíc do podstatného poklesu tyroidální funkce, vývoj hypotyreózy za 3–4 měsíce) a nutnost trvalé substituce tyroidálních hormonů u pacienta.

Kontraindikace léčby radiojódem

- Těhotenství
- Nesouhlas pacienta
- Dětský věk (není celosvětově)
- Těžší endokrinní oftalmopatie

U nás se léčba radiojódem neprovádí u dětí a u žen ve fertilním věku. Z hlediska těhotenství je léčba RAI kontraindikována během těhotenství a kojení a těhotenství je kontraindikováno 6 měsíce po aplikaci RAI pro hypertyreózu.

U pacientů s EO dáváme při trvalém řešení G-B choroby přednost chirurgické léčbě. U pacientů s EO bylo popsáno zhoršení EO v mírně vyšším procentu než u pacientů léčených tyreoidectomií nebo tyreostatiky. Důvody nejsou zcela jasné, roli mohou hrát změny v expozici antigenů štítné žlázy, ale i možné delší trvání hypotyreózy do nasazení substituce u pacientů léčených RAI nebo i obecně těžší průběhy G-B choroby u pacientů vybraných k léčbě RAI. Pokud se tedy nemůžeme léčbě RAI u pacientů s EO vyhnout, doporučujeme pacientům podávat kortikosteroidy v období aplikace RAI. U pacientů již léčených kortikosteroidy dávku zvyšujeme. Viz dále léčba EO. Zvýšení dávky kortikosteroidů se doporučuje u pacientů s EO rovněž perioperačně.

Cave: u pacientů léčených pro hypertyreózu, zejména po definitivní léčbě, dochází k váhovému přírůstku, který může převýšit i premorbidní hmotnost. Nadměrnému váhovému přírůstku může zabránit včasné nasazení substituční léčby u pacientů po tyreoidectomii a léčbě RAI a poučení pacienta o kalorickém příjmu v souvislosti s tyroidální funkcí.

Léčba endokrinní orbitopatie (EO)

Léčba EO má vždy probíhat ve vzájemné spolupráci endokrinologa s oftalmologem.

Ze strany endokrinologa je nutné u pacienta co nejdříve zahájit léčbu vedoucí k normalizaci tyroidální funkce.

U lehčích průběhů EO (stadium 1–3) postačí většinou jen lokální terapie pomocí lubrikancií. Přes den podáváme oční kapky (Lacrysin, Visigel) na noc oční masti nebo gely.

Nemocným s otoky víček doporučujeme spát se zvýšeným podložením hlavy (spádová drenáž). Nošení tmavých brýlí chrání před drážděním očí slunečním světlem a větrem.

Nemocné upozorníme na možnost vývoje dvojitého vidění při myopatii.

Při myopatii je nutné co nejdříve zahájit léčbu kortikosteroidy. Klasicky je podáván prednison ve

vysokých dávkách 60–80 mg/den p.o. s pomalým snižováním denní dávky.

Alternativně se podává methylprednisolon (Medrol) 1 g v pomalé infuzi 1–2 hodiny denně po 3 dny v týdnu. Po i. v. aplikaci se dále pokračuje prednisolem v dávce 1 mg/kg/den, s poklesem během 3 týdnů na 30 mg/den a pak dále dle stavu. Pulzní dávky medrolu jsou obvykle několikrát opakovány. Léčba kortikoidy má za cíl zabránit zánětlivé fibrotizaci okohybných svalů a snížit protruzi očních bulbů. Léčba musí být obvykle dlouhodobá a nesmí být předčasně přerušena, dokud trvá aktivita procesu.

Nevýhodou léčby jsou vedlejší účinky kortikoidů, včetně cushingoidního vzhledu pacienta. Pulzní aplikace medrolu dovoluje menší dávky kortikoidů v mezidobí, a proto snad menším důsledkům na vzhled pacienta.

Při podávání vyšších dávek kortikoidů je nutné sledovat kalémii a většinou substituovat podáváním KCl. Při ochraně zažívacího traktu se dobře uplatňují léky typu omeprazolu.

Při nesnášenlivosti kortikosteroidů se někdy přistupuje k podávání cyklofosfamidů v dávce 100 mg/den. Podávání somatostatinu (octreotidu) se nejeví v současné době přínosné.

U nemocných s vysokou aktivitou G-B choroby a neustupujícím očním nálezu je indikována časná tyreoidektomie. Ta má za účel snížení antigenů, přítomných ve štítné žláze.

Při vývoji fibrózy okohybných svalů s diplopií je možná chirurgická korekce. Oční nález i aktivita choroby však musí být stabilizované a to po dobu nejméně 6 měsíců.

Toxický adenom

a multinodulární hyperfunkční struma (Plummerova choroba)

U pacientů s nodulárními strumami a autonomními uzly bychom se měli pokud možno vyvarovat podávání větších dávek jódu (kontrastní látky, léky obsahující jód), protože mohou vyvolat tzv. jód-Basedow efekt a tedy hypertyreózu. Hypertyreóza však může vzniknout i spontánně, hlavně při přítomnosti větších uzlů. Multinodulární hyperfunkční struma je nejčastější příčinou hypertyreózy a subklinické hypertyreózy u starší populace.

Při léčbě tyreostatiky u hyperfunkčních uzlů štítné žlázy postupujeme obdobně jako u G-B choroby. Dávky tyreostatik jsou obvykle menší, obvykle vystačíme se zahajovací dávkou 10–30 mg methimazolu, udržovací dávky bývají mezi 5–10 mg. Někteří pacienti, zejména vyššího věku, jsou takto léčeni dlouhodobě a malé dávky tyreostatik dobře tolerují. Problémem při tyreostatické léčbě multinodulárních strum je jejich růst a lokální obtíže s tím spojené. U velkých strum dáváme proto přednost chirurgické léčbě.

Chirurgická léčba

Postup je opět obdobný jako u G-B choroby a pacienti jsou podle rozsahu resekce štítné žlázy léčeni větší či menší substituční dávkou tyroxinu.

Léčba radiojódem

Léčba solitárního nodulu pomocí radiojodu bývá úspěšná a pacient může být i následně eutyreózní. Toxický adenom může totiž potlačit aktivitu okolní tyroidální tkáně a podaný radioizotop je vychytán převážně v této lokalitě a zbylá tkáň je ušetřena. Pacient ale musí být dispenzarizován, protože může dojít k pozdějšímu poklesu tyroidální funkce.

Toxické multinodulární strumy reagují na podání radiojodu rovněž dobře ve smyslu poklesu zvýšené tyroidální funkce. Ve srovnání s G-B chorobou, kde dojde k výraznému zmenšení štítné žlázy, protože radiojód je vychytáván v celé aktivní tkáni, je zmenšení strumy při běžné dávce radiojodu jen nevýznamné. Obvykle je proto potřeba použít vyšší dávky radiofarmaka 15–20 mCi. V některých zemích jsou používány k léčbě multinodulárních strum dávky až 30 mCi a léčebné výsledky zlepšuje předchozí podání rekombinačního lidského TSH (rhTSH).

Léčba amiodaronové (cordaronové) tyreotoxikózy

U pacientů s tyreopatiemi se doporučuje pokud možno vyhnout se podávání amiodaronu a u osob léčených amiodaronem sledovat jejich tyroidální funkci v 3–6 měsíčních intervalech. V klinické praxi se však většinou dostáváme do opačné situace, tj. k pacientovi s rozvinutou tyreotoxikózou, těžkými tachyarytmiemi a někdy i srdečním selháním. Při volbě léčebného postupu můžeme přihlížet k typu amiodaronové toxikózy, ale ve většině případů jde o typ smíšený, a proto se také často uplatňuje kombinovaný přístup k léčbě.

Léčebný postup

1. Vysadíme ihned podávání amiodaronu.
2. Zahájíme léčbu tyreostatiky, obvykle thyrozol 40–50 mg/den p.o.
3. Při těžkém stavu pacienta a jasných sonografických známkách 2. typu amiodaronové tyreotoxikózy (destruktivní typ) podáváme od počátku zároveň prednison v dávce 30–40 mg/den (výjimečně až 80 mg).
4. Prednison přidáváme k tyreostatické léčbě u pacientů, u nichž během prvního měsíce léčby nedošlo k podstatnému zlepšení.
5. Podpůrná opatření jako u jiných tyreotoxikóz, spolupráce s kardiologem při řešení arytmií, které byly již většinou závažné před vznikem tyreotoxikózy a nyní se rozhodně nezlepšily.

Poznámka: dávku tyreostatik je u amiodaronové tyreotoxikózy většinou třeba udržovat vyšší delší dobu než u G-B choroby. Délka léčby je asi 3–5 měsíců než dojde k podstatnému poklesu zásob jódu ve štítné žláze. Při špatné eliminaci jódu z organismu (jaterní nebo ledvinné selhávání) je nutná delší léčba.

Po proběhlé amiodaronové tyreotoxikóze znovu amiodaron nenasazujeme, pokud nebyla provedena tyreoidektomie. Léčba radiojódem není možná, štítná žláza je zablokována předchozím podáváním amiodaronu.

Léčba hypertyreózy v těhotenství

Hypertyreóza v těhotenství vede ke komplikacím ze strany matky i plodu, a proto ženám léčeným pro hypertyreózu ve fertilním věku doporučujeme účinnou antikoncepci. Pravděpodobnost otěhotnění u žen s neléčenou tyreotoxikózou je našťastí nízká.

Neléčená hypertyreóza v těhotenství má za následek potraty, preeklampsii, předčasný porod a nízkou porodní váhu plodu.

Nejčastější příčinou hypertyreózy vzniklé v těhotenství je G-B choroba (0,1–0,2 %). Hypertyreóza je také komplikací hyperemesis gravidarum, které se objevuje u některých žen v 1. trimestru těhotenství.

Léčba G-B choroby v těhotenství

U těhotných volíme z tyreostatik propylcil, který údajně prochází méně placentou a u žen, které jej v těhotenství užívaly, nebyla nikdy popsána aplasie cutis u plodu jako u ojedinělých případech po methimazolu. Dávka je volena co nejmenší, s udržováním hladiny FT3 a FT4 při horní hranici normy. Hladiny TSH jsou klasicky potlačeny, a proto se jimi neřídíme. Větší dávky tyreostatik mohou vyvolat u plodu strumu a způsobit u něj porodní komplikace.

Beta blokátory můžeme použít při výrazné tachykardii v prvním trimestru. Ve třetím trimestru jsou kontraindikované – mohou vyvolat dechový útlum plodu.

Lithium je v graviditě kontraindikované pro možné teratogenní účinky.

Jodové preparáty ve vysokých dávkách v těhotenství nepodáváme, vyvolávají tvorbu strumy u plodu. Výjimečně je možné podat v přípravě na operaci – tyreoidectomii na konci 2. trimestru.

Vzhledem k imunitní situaci v těhotenství se aktivita G-B choroby během těhotenství většinou utlumuje. Tam, kde k tomu nedošlo a potřebujeme velké dávky tyreostatik, nebo je pacientka ohrožena očními komplikacemi, je možná tyreoidektomie ve 2. trimestru těhotenství. Operace je po přípravě snášena dobře a těhotenství nebývá narušeno. Po TTE je nutné okamžitě nasadit substituční dávku tyroxinu, při jejímž stanovení se opět řídíme hladinami FT3 a FT4 (dopo-

ručena horní polovina normy). Sekrece TSH může být i několik měsíců potlačena předchozí hypertyreózou.

Poznámka: přítomnost hypertyreózy v graviditě znamená rizikové těhotenství a prenatální péče by měla být ve spolupráci gynekologa s endokrinologem.

Při porodu by měl být přítomen pediatr a u novorozence ihned vyšetřena funkce štítné žlázy klinicky i laboratorně. Stimulující protilátky proti TSH receptorům rTSHAb mohou procházet placentou a u novorozence vyvolat přechodnou tyreotoxikózu.

Cave: po porodu u matky často dochází ke vzplanutí tyreotoxikózy při změně jejího imunitního stavu. Je nutné zvýšit dávku tyreostatik (při kojení preferenčně používáme propycil). Při vyšších dávkách propycilu je nutné kontrolovat tyreoidální funkci kojení, protože propycil přechází do mateřského mléka. Při potřebě podávat vyšší dávky propycilu je lépe kojení ukončit.

Léčba hyperemesis gravidarum

Zvýšení tyreoidální funkce je přechodné, spojené s vystupňovaným zvracením v 1. trimestru a je pravděpodobně vyvoláno účinkem hCG na produkci tyreoidálních hormonů. Léčba je symptomatická, doplňování tekutin a iontů, výjimečně je zapotřebí hospitalizace a infuzní léčba. Tyreostatika nepodáváme.

Poznámka: na hyperemesis gravidarum zemřela Charlota Brönteová, autorka románu Jana Eyrová, při svém prvním těhotenství.

Léčba poporodní tyreoiditidy s hypertyreózou

Poporodní tyreoiditis se objevuje 2–6 měsíců po porodu a manifestuje se klasickými příznaky hypertyreózy. Vyskytuje se poměrně často, až u 5–10 % žen. Na rozdíl od G-B jde o přechodné onemocnění a TRAK není zvýšen. Přetrvávající hyperfunkce budí podezření na G-B chorobu a je třeba zopakovat vyšetření TRAKu. Léčba je hlavně symptomatická pomocí beta blokátorů ke zklidnění tachykardie. Tyreostatika není potřeba podávat.

Asi u 20 % žen s poporodní tyreoiditidou přechází do hypertyreózy. Pacientky je nutné sledovat pro možný rozvoj trvalé hypertyreózy a zahájit včas léčbu. Pro přechod do AITD s hypofunkcí svědčí přítomnost antityreoidálních protilátek a typické sonografické změny.

Subklinická hypertyreóza (SHyper)

Jako subklinická hypertyreóza je označován nález snížené hodnoty TSH pod dolní normu (obvykle $< 0,35$ mIU/l) a normálními hodnotami FT3 a FT4. V současné době se rozlišují pacienti se SHyper na dvě kategorie: pacienti s nízkými, ale měřitelnými hodnotami TSH 0,1–0,35 mIU/l a pacienti s detekovatelnými hodnotami TSH $< 0,1$ mIU/l. Její prevalence

v populaci se liší podle vyšetřované věkové skupiny, pohlaví, příjmu jódu v dané populaci a senzitivity užitých vyšetřovacích metod pro TSH. Často se příčiny SHyper shodují s příčinami hypertyreózy, protože může jít o zachycení počátečního stadia onemocnění, např. G-B choroby.

Jednou z nejčastějších exogenních příčin snížení hodnoty TSH je nadměrná dávka tyroxinu při substituční léčbě hypertyreózy. Nižší hodnoty TSH jsou záměrně udržovány u pacientů po TTE pro karcinom štítné žlázy.

Spontánně snížené hodnoty TSH se vyskytují často u pacientů s polynodózní strumou nebo adenomem štítné žlázy s autonomní hyperfunkcí. Zvýšená činnost adenomů se může objevit po podání jodových preparátů nebo rtg vyšetření s podáním jodové kontrastní látky anebo po zvýšeném příjmu jódu v potravě nebo potravinových doplňcích.

Klinické příznaky

Subklinická hypertyreóza bývá většinou zjištěna náhodně při laboratorním vyšetření, nebo u nemocného se strumou, který nemá jiné klinické příznaky.

Kardiovaskulární symptomatologie se projevuje sklonem k dysrytmiím a tachykardiím a subklinická hypertyreóza bývá diagnostikována kardiologi u nemocných vyšetřovaných pro arytmiie nebo fibrilaci síní. Chronická tachyarytmie přispívá k rozvoji srdeční insuficience a srdečnímu selhání hlavně u starších osob. S věkem se rovněž snižuje práh pro atriální fibrilaci (AF) v důsledku probíhajících degenerativních změn a někdy i spolupůsobení ischemické choroby srdeční, a proto i mírné zvýšení tyreoidálních hormonů u seniorů může vést k rozvoji AF.

Kostní změny. Pacienti staršího věku se SHyper jsou ohroženi rozvojem osteoporózy. Subklinická hypertyreóza vede ke zvýšení kostního obrátu s převahou rezorpce a při delším trvání se projeví úbytkem kostní hmoty.

Laboratorní nálezy

Snížené hodnoty TSH, normální hodnota FT3 a FT4. U endogenní subklinické hypertyreózy je vyšší poměr FT3/FT4 než u exogenní hypertyreózy.

V biochemickém nálezu může být mírná hyperkalcémie, zvýšená hodnoty ALP a její kostní frakce. Hodnoty cholesterolu jsou nižší, než očekáváme (není to však diagnostické).

Tabulka 9. Netyroidální příčiny nízké hladiny TSH

- Těžká protražovaná onemocnění (sick eutyroidní syndrom)
- Psychiatrická onemocnění
- Léky (dopamin, glukokortikoidy)
- Pituitární nebo hypothalamická nedostatečnost

Snížené hodnoty TSH z jiných než tyreoidálních příčin jsou uvedeny v tabulce 9.

Léčba

Před zahájením léčby je nutné zvážit, zda jde opravdu o subklinickou hypertyreózu nebo o přechodné snížení hladiny TSH z jiných příčin. U mladších osob s endogenní SHyper se doporučuje sledovat tyreoidální funkci, zda jde o perzistentní nebo progredující poruchu. Klinické důsledky SHyper jsou potenciálně významnější u starších než u mladých osob.

U těžce nemocných a nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče raději vyšetření opakujeme po zlepšení klinického stavu nebo po 4–6 týdnech.

U pacientů léčených substitucí dávku tyroxinu snížíme tak, aby hodnoty TSH byly mezi 0,35–3,0 mIU/l. Výjimku tvoří záměrně nízké hodnoty TSH u pacientů léčených pro karcinom štítné žlázy.

Léčba endogenní SHyper je rozhodně doporučována u nemocných s tachykardií, arytmiemi nebo fibrilací síní. Není sice jasné, nakolik se, hlavně u starších osob, subklinická hypertyreóza přímo podílí na etiologii fibrilace u daného nemocného, ale terapeutický pokus je zde namístě.

Úbytek kostní hmoty je rovněž indikací k zahájení léčby subklinické hypertyreózy.

Léčbu zahajujeme tyreostatiky a většinou stačí malé dávky carbimazolu či thyrozolu. U nemocných, kteří nemají závažnou kontraindikaci operačního výkonu, přistupujeme k tyreoidectomii. Léčba radiojódem je možná, pokud není vychytávání radiojódem ve štítné žláze příliš nízké (viz léčba hypertyreózy RAI).

Závěrečná doporučení pro léčbu subklinické hypertyreózy

Závěrem lze říci, že pro léčbu subklinické hypertyreózy volíme vzhledem k věku opatrný přístup než při léčbě subklinické hypertyreózy. Zatímco u SHyper je léčba indikována spíše u osob mladších a střední-

Doporučený postup pro praktického lékaře

1. Při diagnóze hypertyreózy je vždy nutné zjistit její příčinu, protože na ní závisí způsob léčby.
2. Při Graves-Basedowově chorobě s endokrinní oftalmopatií spolupracujeme s oftalmologem.
3. U amiodaronové tyreotoxikózy je obvykle nutná léčba tyreostatiky po dobu 3–4 měsíců.
4. Toxické multinodulární strumy je nutné řešit definitivně (chirurgie, léčba radiojódem).
5. Subklinická hypertyreóza může být příčinou srdečních arytmií hlavně u starších osob, a proto se u nich doporučuje aktivnější přístup k její léčbě.

ho věku a u seniorů volíme opatrnější přístup hlavně vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům, u SHyper je tomu naopak. U mladších jedinců se sníženými hladinami TSH, kteří nemají klinické obtíže a u nichž nejde o jasně se rozvíjející G-B chorobu, volíme vyčkávací taktiku a sledujeme thyroideální funkci. U starších osob bývá subklinická hypertyreóza čas-

těji spojena s výskytem srdečních arytmií a akcelerací poklesu kostní hmoty. Navíc je u starších jedinců SHyper nejčastěji důsledkem růstu dříve eufunkční strumy, která se po dosažení určité velikosti stává do jisté míry autonomní a není zde naděje na spontánní úpravu stavu. V této situaci může podání jódu, např. při rtg vyšetření, vést k rychlému rozvoji hypertyreó-

zy. Proto se u starších osob doporučuje přistupovat k problému SHyper spíše aktivně.

MUDr. Jana Brunová, CSc.

Centrum diabetologie IKEM

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

e-mail: jabv@medicon.cz

Literatura

1. Abalovich M, Amino N, Batbour LA, Cobin RH, DeGroot LJ, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: s1–s7.
2. Arrigo T, Wasniwska M, Crisafulli G, Lomabardo F, et al. Subclinical hypothyroidism: the state of art. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 79–84.
3. Barchet EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007; 120: 880–885.
4. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76–131.
5. Brunova J, Bruna J, Joubert G, Koning M. Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism. *S. Afr. Med. J.* 2003; 93: 529–531.
6. Brunová J. Endokrinní choroby a diabetes. *Čas. Lék. čes.* 2004; 143: 507–511
7. Brunová J, Bruna J, Mollentze W, Mayer GM. Hyperthyroidism caused by TSH-producing adenoma. *South Afric Med J* 1999; 89(11): 1210–1214.
8. Brunová J, Buncová M, Solar N. Léčba hypertyreózy radiojódem. *DMEV*, 2005; 8(2): 70–74.
9. Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and the heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3404–3405.
10. Dale J, Daykin R, Holder R, Sheppard M, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2001; 55: 223–229.
11. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. TSH levels in population with no clinical, auto-antibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: Implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 (Epub ahead of print).
12. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int* 2007; 49: 822–826.
13. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Pediatr Taiwan* 2007; 48: 191–195.
14. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and heart. *Circulation* 2007; 116: 1725–1735.
15. Límanová Z. a spol. Štitná žláza. Praha: Galén, 2006.
16. Mariotti S, Bamboli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid* 2007; 17: 1067–1073.
17. Portefield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World J Surg* 2008 (Epub ahead of print).
18. Ridgway EC, Tomer Y, McLachlan SM. Update in thyroidology. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3755–3761.
19. Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SH. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: a results of nationwide survey of UK endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 (Epub ahead of print).
20. Zamrazil V, Pelikánová T, a spol. Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii. Praha: Galén, 2007.