

ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ TYREOIDITIDY

MUDr. Milan Halenka¹, doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹, MUDr. David Karásek¹,
MUDr. Ladislava Kučerová²

¹III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

²Ústav patologické anatomie LF UP a FN Olomouc

Cílem předkládané práce bylo posouzení souvislosti mezi výskytem jednotlivých ultrazvukových obrazů, protilátkovým profilem a poruchou funkce štítné žlázy u pacientů s chronickou lymfocytární tyreoiditidou. Za tříleté období byla diagnóza stanovena u 277 pacientů. Diagnostický ultrazvukový nález byl v 92% případů, pozitivní protilátkový profil v 89% případů. Z výsledků plyne, že zhruba u 10% případů se nevyhne provedení tenkohleové aspirační cytologie ke stanovení diagnózy.

Úvod

Chronická lymfocytární tyreoiditida (CLT) bývá častou příčinou hypotyreózy – snížené funkce štítné žlázy. Nezřídka mívá podobu Hashimotovy strumy, atrofické formy onemocnění nebo silentní, případně poporodní tyreoiditidy. Spolu s Graves-Basedowovou nemocí patří CLT do širšího souboru autoimunitních tyreoiditid. Diagnóza CLT se opírá o ultrazvukový nález, o pozitivní titr protilátek proti některým strukturám štítné žlázy a rovněž o aspirační cytologický nález. Diagnostika je sice poměrně snadná, ale přesto se lze setkat s jistými úskalími, na která chceme na základě vlastních zkušeností upozornit.

Soubor a použité metody

Sestavu tvořili pacienti s nově stanovenou diagnózou CLT, kteří byli vyšetřeni v endokrinologické ambulanci III. interní kliniky FN v Olomouci v průběhu tříletého období, v letech 2000–2002. Protože jsme se zaměřili na přítomnost strumy ve vztahu k poruchám funkce štítné žlázy, jevila se nám jako nejvhodnější k zařazení pacientů klasifikace dle Daviese (3) (*tabulka 1*). Celkem bylo vyšetřeno 277 pacientů s převahou žen 8:1 (243 žen a 34 mužů). Průměrný věk činil 42,9 roku (ženy 45,5; muži 49,5), další charakteristiky souboru dokumentují *tabulky 2, 3*. U všech probandů bylo provedeno ultrazvukové vyšetření štítné žlázy a stanoven titr protilátek, u 176 z nich také biopsie „tenkou jehlou“ (FNAB – „fine needle aspiration biopsy“). Hypotyreóza byla zjištěna u 178 pacientů, z toho v subklinické podobě u 32 nemocných. Naopak přechodnou hyperfunkci štítné žlázy vykazovalo 20 pacientů. Graves-Basedowova nemoc byla vyloučena na základě negativního vyšetření protilátek proti receptoru TSH (5), aspirační cytologie byla hodnocena jako CLT.

Ultrazvukové vyšetření jsme prováděli na přístroji ImagePoint, Hewlett-Packard, 1997, sondou 10 MHz. V laboratorním nálezu byly stanovovány hodnoty TSH, fT4 a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO), proti lidskému tyreoglobulinu (anti-HTG) a proti receptoru TSH (anti-rTSH). Cílem práce bylo zhodnotit a porovnat ultrazvukový obraz CLT s nálezem v aspirační cytologii a hodnotami protilátkového profilu a zamyslet se nad úskalími, která diagnostika CLT přináší. V ul-

trazvukovém nálezu byla brána v potaz echogenita a struktura štítné žlázy, přítomnost atrofických změn a obraz uzlové přestavby. Byla hodnocena přítomnost diagnostického obrazu onemocnění (zcela typického „atlasového“ a méně typicky vyjádřeného) a zcela normálního ultrasonografického nálezu, dále výskyt strumy a rovněž četnost výskytu uzlových změn. V protilátkovém profilu jsme se opírali o pozitivitu protilátek anti-TPO a anti-HTG a tyto protilátky byly hodnoceny ve vztahu k vlastní diagnóze onemocnění, poruše funkce a přítomnosti strumy. Všechny odběry byly zpracovány v laboratoři kliniky nukleární medicíny FN, protilátky stanoveny RIA metodou. Pacienti s hraničním zvýšením titru protilátek (do dvojnásobku normy) a současně s normálním ultrazvukovým obrazem a negativní aspirační cytologií nebyli hodnoceni jako nemocní s CLT.

Tabulka 1. Klasifikace autoimunitní tyreoiditidy dle Daviese a Amina 1993, použité podskupiny CLT – IA, IB, IIA, IIB, IIC

	struma	klinika	běžně užívaný název
IA	ano	eufunkce	
IB	ne	eufunkce	
IIA	ano	hypotyreóza	„klasická“ Hashimotova tyreoiditis
IIB	ne	hypotyreóza	atrofická tyreoiditis
IIC	ano/ne	tranzitní hypertyreóza	silentní a poporodní tyreoiditis
III	ano/ne		Graves-Basedowova nemoc

Tabulka 2. Charakteristika souboru CLT – klinické údaje a ultrazvukový (UZ) nález

	n	ženy/muži	věk	struma	objem (ml, UZ)	uzly (UZ)	atrofie (UZ)
IA	29	26/3	41,2 ± 18,4	100 %	27,5 ± 15,4	28 %	
IB	50	46/4	37,9 ± 15,3		12 ± 2,2	20 %	
IIA	44	39/5	47,5 ± 17,5	100 %	25 ± 9,3	23 %	
IIB	134	115/19	51,1 ± 15,9		8,5 ± 4,2	7 %	57 %
IIC	20	17/3	37 ± 13,2	60 %	18 ± 6,5	10 %	

Tabulka 3. Charakteristika souboru CLT – laboratorní údaje

	TSH (mU/l)	fT4 (pmol/l)	aTPO (kU/l)	aHTG (kU/l)
IA	2,55 ± 1,76	15,14 ± 3,22	362	378
IB	2,83 ± 1,40	14,88 ± 2,07	412	503
IIA	25,57 ± 28,30	10,39 ± 4,99	871	517
IIB	39,33 ± 93,96	11,47 ± 5,53	439	409
IIC	0,02 ± 0,03	29,27 ± 10,55	361	343

Tabulka 4. Ultrazvukový náález – diagnostická výtěžnost v podskupinách CLT v %

	diagnostický obraz	dominující hypoechogenita	nevýrazná hypoechogenita	normální obraz (nediagnostický)
IA	96 %	45 %	41 %	4 %
IB	92 %	26 %	66 %	8 %
IIA	98 %	64 %	34 %	2 %
IIB	93 %	22 %	71 %	7 %
IIC	85 %	35 %	50 %	15 %
CLT	92 %	33 %	59 %	8 %

Tabulka 5. Ultrazvukový náález – výskyt nodózní strumy v podskupinách CLT v %

	IA	IB	IIA	IIB	IIC	CLT
Struma nodosa	28 %	20 %	23 %	7 %	10 %	18 %

Tabulka 6. Protilátkový profil – zastoupení protilátek v podskupinách CLT v %

	aTPO (%)	aHTG (%)	obě (%)	aspoň jedna (%)
IA	80	69	61	84
IB	67	80	58	93
IIA	95	78	72	97
IIB	76	62	53	87
IIC	63	67	56	82
CLT	76	71	60	89

Výsledky a rozbor

Výsledky ultrazvukových nálezů a protilátkového profilu v jednotlivých skupinách CLT jsou přehledně uvedeny v *tabulkách 4–6*. V ultrazvukovém obraze byla hodnocena jednak struktura a echogenita, a jednak přítomnost uzlů.

Jako diagnostický pro CLT byl ultrazvukový náález hodnocen celkem v 92 % případů, což koresponduje s údaji v literatuře, které se pohybují mezi 90–97 % (8). Normální ultrazvukový náález, tedy nepřínosný pro stanovení diagnózy, byl popisován u zbylých 8 % vyšetřených osob. Pokud bylo možno hodnotit nálezy jako zcela typické („jako z ultrazvukového atlasu“) a obrazy vyžadující jistou zkušenost vyšetřujícího, byl typický náález ponejvíce zastoupen v kategorii hypofunkčních a eufunkčních strum (IIA 64 %, IA 45 %). Diagnózu Hashimotovy strumy (objem nad normu, bez ohledu na přítomnost uzlu) bylo v celém souboru možno vyslovit v 31 %, v podskupinách IA a IIA pochopitelně ve 100 % nálezů (což vyplývá ze systému rozdělení). V podskupině s tranzientní hyperfunkcí (IIC) byla struma přítomna v 60 % případů. U eufunkční štítné žlázy, kde se nevykytovala žádná atrofie, byl tento obraz zastoupen již podstatně méně často (IB, 26 %). Ve skupině probandů s hypofunkcí štítné žlázy a normálním objemem (IIB) dominoval obraz atrofické štítnice (57 %).

Normální sonografický náález, nepochybně vyžadující následné provedení FNAB, byl přítomen celkem v 8 %. Nejpočetněji byla zastoupena skupina pacientů s tranzitorní hypertyreózou (IIC, 15 %). Naopak ve skupině hypofunkčních strum bylo jejich zastoupení minimální (IIA, 2 %).

Celkem v 18 % případů jsme při ultrasonografickém vyšetření našli solitární uzel nebo obraz nodózní přestavby, při-

čemž nejpočetněji se nodózní změny vyskytovaly u pacientů se strumou eufunkční (IA, 28 %) či hypofunkční (IIB, 23 %). Naopak nejnižší výskyt jsme pozorovali v případě atrofické varianty CLT s hypofunkcí (IB, 7 %) a u pacientů s tranzientní hyperfunkcí (IIC, 10 %). Aspirační cytologie byla ve všech případech hodnocena jako korespondující s diagnózou. Maligní náález prokázaný FNAB uzlu byl ve dvou případech. Na základě aspirační cytologie a následné pooperační histologie byl prokázán papilokarcinom, postiženy byly ženy se strumou (IA a IIA). V souboru nebyl nalezen maligní lymfom.

Při posuzování protilátkového profilu byla hodnocena přítomnost aspoň jedné protilátky a/nebo obou současně ve vztahu ke stanovení diagnózy a jejich zastoupení a průměrné hodnoty v jednotlivých podskupinách CLT. Jelikož se titry protilátek běžně pohybují řádově ve stovkových až tisícových hodnotách, považovali jsme za signifikantní hodnoty vyšší jak dvojnásobek normálních hodnot stanovovaných v laboratoři KNM FN (norma anti-TPO do 20 IU/l, anti-HTG do 50 IU/l). Nejvyšší procento zastoupení pozitivitu protilátek jsme pozorovali u případů Hashimotovy strumy s hypotyreózou (IIA), naopak nejnižší hladiny protilátek anti-TPO a anti-HTG měli nemocní s eufunkcí a bez strumy (IB) nebo s tranzientní hypertyreózou (IIC). Znamenali jsme významný rozdíl v pozitivitě přítomnosti aspoň jedné (89 %) nebo obou protilátek současně (60 %).

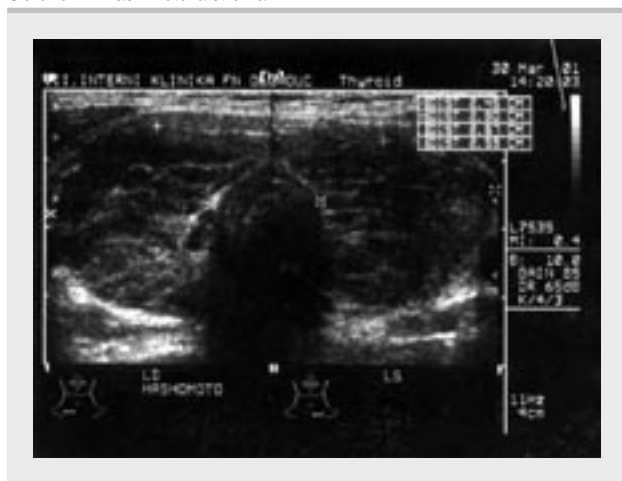
Diskuze

Ultrazvukový obraz Hashimotovy strumy (*obrázek 1*), atrofické varianty (*obrázek 2*) a CLT bez strumy je natolik charakteristický, že s velkou jistotou, která převyšuje 90 %, dovoluje vyslovit poměrně jednoznačnou diagnózu.

Pro ultrazvukový obraz CLT je specifická nehomogenita, mapovitá struktura s určitou mírou hypoechogenity. Laločky štítné žlázy mají nerovné, nepravidelné okraje. Štítná žláza má buď normální (ženy do 18 ml, muži do 22 ml), nebo zvětšený objem (Hashimotova struma) s různě vyjádřenými známkami fibrotizace. V iniciační fázi onemocnění se lze setkat s nevýraznými změnami, kdy nacházíme jen sporé anechogenní okrsky v normálně velké štítné žláze, nebo je štítná žláza zcela homogenní či dokonce normoechogenní (4, 7, 8, 9). To je situace, kdy je k potvrzení diagnózy nezbytné mít k dispozici výsledek aspirační cytologie.

Další indikací k provedení FNAB je přítomnost uzlu ve štítné žláze, polynodózní struma nebo rychle se zvětšující struma. V těchto případech je nutno brát v úvahu možnost maligního onemocnění, tedy karcinomu štítné žlázy nebo maligního lymfomu. Ultrazvukově nalezené uzly („subclinical thyroid nodular disease“) se vyskytují obecně v 25–50 % všech ultrazvukových vyšetření a přibývá jich s věkem (2). V našem souboru bylo zjištěno nižší průměrné zastoupení uzlové přestavby (18 %), což je dáno objektivně nižší možností odlišení hypoechogenních uzlů v terénu CLT, a také tím, že jako uzel byl hodnocen jen sonograficky „jednoznačný náález“. Nejvyšší zastoupení nodózních změn bylo ve skupině s eufunkční a hypofunkční strumou (IA, 28 %, IIA, 23 %). Naopak nejnižší výskyt byl pozorován v případě atrofické varianty CLT (7 %), což je dáno malým objemem štítné žlázy a horší možností posuzovat strukturní změny na atrofickém, malém orgánu. Rovněž nízké by-

Obrázek 1. Hashimotova struma



Obrázek 2. Atrofická varianta CLT



lo procentuální zastoupení u pacientů s tranzitorní hyperfunkcí (10%), což si vysvětlujeme nižším věkovým průměrem těchto pacientů oproti ostatním skupinám vyšetřených. Hodnocení uzlové přestavby zejména v případě hypoechogenních uzlů nebo na terénu výraznější fibrotizace je vždy zatíženo velkou subjektivní chybou vyšetřující osoby.

V případech atrofické varianty CLT se nachází štítná žláza o menším objemu s výraznou fibrotizací a setřelým ohraňovacím oproti okolí. Obdobný ultrazvukový obraz je přítomen i při hypoplazii štítné žlázy nebo jej lze spatřit i u malých štítných žláz, které vidáme jako následek dřívější aplikace radiojodu.

Hodnocení typického ultrazvukového obrazu většinou nečiní potíže, ovšem iniciální stavy s nevýrazným obrazem a uzlové strumy vyžadují posouzení lékařem s dostatečnými zkušenostmi v ultrasonografii štítné žlázy.

K vyslovení diagnózy CLT je až v 90 % rozhodující pozitivní titr protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) a proti lidskému tyreoglobulinu (anti-HTG). V počátečních, časově často špatně diferencovatelných stádiích, lze nezdědku spatřit již charakteristický ultrazvukový obraz a potvrdit nález v aspirační cytologii. Protilátky anti-TPO nebo anti-HTG mohou v tu dobu zcela chybět a doplnit zcela typický klinický a laboratorní obraz až v dalším průběhu choroby. V některých případech může být pozitivita protilátek dokonce pouze přechodná (1, 6, 10). V našem souboru jsme pozorovali nejvyšší procento zastoupení positivity a nejvyšší průměrné hodnoty protilátek u případů Hashimotovy strumy s hypotyreózou (IIA), naopak nejnižší hladiny protilátek měli nemocní s eufunkcí a bez strumy (IB) nebo s tranzitorní hypertyreózou (IIC). V obou případech se tedy jednalo o iniciální stadia onemocnění, kdy

ještě nemusí být protilátky přítomny. Existují i názory, které uvádějí, že výše titru anti-TPO umožňuje rovněž soudit na aktivitu onemocnění (1). V procentuálním zastoupení obou typů protilátek nebyl podstatný rozdíl.

Část „normální“ populace může mít tyto protilátky pozitivní (anti-TPO v 5–10 %, anti-HTG u 3–5 %) i bez průkazu tyreoidální patologie. Jejich nespecifický výskyt stoupá s věkem a tyto „pacienti“ evidentně netrpí chorobou štítné žlázy (11). Proto jsme zvolili za signifikantní více jak dvojnásobek normální hodnoty titru protilátek a v případě hraniční positivity jsme tuto skupinu eliminovali normálním ultrazvukovým nálezem a negativní aspirační cytologií stran CLT.

Závěr

V diagnostice CLT má ultrasonografické vyšetření rozhodující slovo ve více jak 90 % případů. V celém souboru našich pacientů vykazovalo typický ultrazvukový obraz Hashimotovy strumy 31 % případů. Uzlové změny lze nejčastěji spatřit v případech eufunkčních i hypofunkčních strum. Ve skupině hypotyreózních pacientů dominovala atrofická varianta onemocnění. Výtečnost hodnocení protilátkového profilu se zvyšuje při současném stanovení obou typů protilátek (anti-TPO, anti-HTG), přičemž pozitivita alespoň jedné z protilátek je prokazatelná až v 90 %. Nicméně jsme potvrdili, že existují formy CLT s normálním ultrazvukovým obrazem (8 %) nebo s negativním titrem protilátek (11 %), kdy je pro stanovení diagnózy zcela nezbytné zhodnocení aspirační cytologie. Uzlová přestavba nebo rychle rostoucí struma, kdy lze očekávat zvýšení rizika výskytu neoplazie, jsou další klinickou situací rovněž vyžadující provedení FNAB.

Literatura

1. Amino N, Tada H. Autoimmune thyroid disease. In: De Groot LJ, et al. Endocrinology, 3. vyd., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1995, 3013 s.
2. Belfiore A. The use of fine needle aspiration biopsy in thyroid disease. *Thyroid international*, 2002; 2: 1–17.
3. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 332.
4. Klima G. Chronisch lymphozytäre Thyreoiditis Hashimoto und Atrophische Thyreoiditis. In: Schilddrüsen-Sonographie, Urban und Schwarzenberg, Wien, Baltimore, 1989: 127 s.
5. Lazarus JH. Postpartum thyroiditis. *Thyroid international*, 1996; 5: 1–12.
6. Limanová Z. Chronická tyreoiditida. In: Limanová Z, Němec J, Zamrazil V. Nemoci štítné žlázy. Galén Praha, 1995: 197 s.

7. Lipford-Abbit P. Diffuse thyroid disease. In: *Ultrasound, a pattern approach*, McGraw-Hill Inc., 1995: 472 s.
8. Novák Z. Ultrasonografie štítné žlázy. In: Stárka L, et al. Aktuální endokrinologie, Maxdorf Jessenius Praha, 1999: 738 s.
9. Podoba J. Ultrasonografické vyšetření štítné žlázy. In: Kováč A, et al. Abdominální ultrasonografie, 2. vyd., Osveta Martin, 1995: 382 s.
10. Šterzl I, Zamrazil V. Autoimunitní tyreopatie. In: Stárka L, et al. Aktuální endokrinologie, Maxdorf Jessenius Praha, 1999: 738 s.
11. Šterzl I, Zamrazil V. Choroby štítné žlázy autoimunitního původu. *Postgrad. Med.*, 5, 2003; 2: 180–183.