

Hypertyreóza z pohledu klinika

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Milan Halenka, Ph.D.

III. interní klinika NRE FN a LF Olomouc

Choroby štítné žlázy postihují nejméně 4x častěji ženy než muže a představují více než 80 % nemocných, kteří projdou běžnou endokrinní logickou ambulancí. V převážné většině případů lze prokázat chronický zánět štítné žlázy diagnostikovaný jako autoimunitní, chronickou tyreoiditidu, označovanou též jako lymfocytární tyreoiditis a nebo Hashimotova struma. Podstatné procento takto postižených pacientů splňuje kritéria standardního protokolu klasické eufunkce, jindy při podrobném zkoumání laboratorních parametrů nalezneme změněnou hodnotu TSH, případně provázenou různě zvýšenou hladinou volných hormonů štítné žlázy. Povrchní, zjednodušený diferenciálně-diagnostický přístup vždy hrozí uvíznutím ve slepé uličce. Komplikuje možnost přesného a včasného zařazení choroby štítné žlázy se všemi problémy z toho vyplývajícími. V následujících řádcích se pokusíme nastínit problematiku hypertyreózy v celé šíři a zdůraznit nutnost velmi pečlivé diagnostické rozvahy, jejímž konečným produktem bude léčebný plán včetně časování definitivního řešení.

Klíčová slova: tyreotropin (TSH), volný tyroxin (FT₄), volný trijodotyronin (FT₃), protilátky proti tyreoidálním peroxidázám (anti-TPO), protilátky proti tyreoglobulinu (anti-hTG), protilátky proti receptoru pro TSH (anti-rTSH), ultrasonografie štítné žlázy (USG).

Hyperthyroidism from the perspective of clinician

Thyroid diseases affect at least 4 times more women than men. The patients represent over 80% of those searching for the outpatient care. Part of them suffer from some type of chronic inflammatory process, better the autoimmune, chronic thyroiditis, also known as the lymphocytic thyroiditis, the goiter of Hashimoto. A substantial percentage of the affected patients meet the criteria of the standard protocol as for the normal function. Scrutinizing laboratory parameters one can record suppressed TSH levels not exceptionally accompanied by increased levels of free thyroid hormones. Sometimes there might appear a danger of being stuck at an impasse due to inappropriately simplified differential-diagnostic approach. The possibility of inaccurate classification of the thyroid disease always exists with the resulting problems. We will try to outline the crucial issues of hyperthyroidism in the following lines with emphasis on the need for very careful diagnostic assessment. The end product of that process must be the correct and fair treatment plan including the timing of the final solution.

Key words: thyrotropin (tsh), free thyroxin (ft₄), free triiodothyronine (FT₃), thyroperoxidase antibodies (anti-TPO), thyroglobulin antibodies (anti-hTG), TSH receptor antibodies (anti-rTSH), ultrasonography (USG).

Interní Med. 2014; 16(6): 232–235

Velký lékařský slovník uvádí pod heslem „hypertyreóza“ vysvětlení, že se jedná o „one-mocnění způsobené vysokými hladinami hormonů štítné žlázy, její hyperfunkci“. Z dalších poznámek si čtenář utvoří představu, že to je důsledek poruchy funkce štítné žlázy. Problém je ale podstatně složitější a definice v několika řádcích není schopna vyjádřit než část toho, co je pod tímto pojmem skryto. Pojmenujme nejprve styčné body, které naše rozhodování zásadním způsobem mohou ovlivnit.

Úskalí praktické tyreologie

První rizikový moment lze spatřovat v denní rutinní praxi, která přímo svádí používat v diagnostickém procesu zaběhlou, pohodlnou šablonu. Druhým citlivým místem se jeví erudice specialisty odpovědného za hodnocení sonografického nálezu. Z USG se v současnosti a zcela oprávněně stalo vyšetření naprosto zásadního významu. Kvalifikovaná interpretace sonografického nálezu na štítné žláze včetně změření jejího objemu doplněná co nejpečlivějším, standardním popisem jak vlastní štítné žlázy, tak

přilehlých struktur krku, přistítných tělísek a uzlin se stala neopomenutelným krokem potřebným pro vytvoření bezchybného závěru. Informace, které USG poskytuje v rukou kvalifikovaného odborníka, významným způsobem omezily potřebu diagnostického užití metod nabízených nukleární medicínou. Za velký nedostatek lze považovat skutečnost, že řada lékařů, kteří se USG zabývají, není ochotna přes veškerá doporučení udávat objem štítné žlázy v mililitrech a obchází oprávněný požadavek uvedením rozměrů plošného řezu v milimetrech/centimetrech, ačkoliv všechny sonografické přístroje jsou vybavovány patřičným softwarem. Ke standardům by měla patřit rovněž dopplerovská charakteristika prokrvení tkáně štítné žlázy včetně přítomných uzlových struktur. Schopnost pracoviště poskytnout aspirační cytologickou diagnostiku tenkou jehlou (FNAB) je stejně podstatná jako dostupnost histopatologa, který umí patřičně kvalifikovaně odečíst cytologii štítné žlázy. Praktické využívání aktualizované verze klasifikace Bethesda má význam pro posuzování cytologických atypií, především těch, které hrozí neoplazií. V diferenciální diagnostice

tyreotoxikózy bude mít více či méně okrajový význam. Třetí v pořadí se jeví zřejmě nejméně problematický moment s ohledem na rozsáhlé, plošně dostupné a poměrně kvalitně pracující laboratorní zázemí, kde budeme vyžadovat určení hladin TSH, FT₄, FT₃ a podle potřeby něco (nebo vše) z „baterie“ autoprotilátek reprezentované anti-TPO, anti-hTG, anti-rTSH. K těmto výlučně tyreologickým parametrům se může vyskytnout nezbytnost vyšetření některých dalších laboratorních ukazatelů.

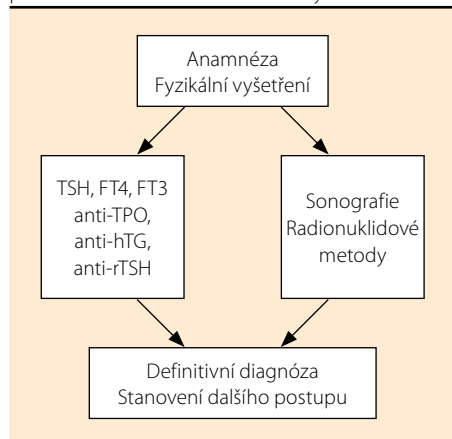
Postavení nukleární medicíny

Spolupráci odborníka z oblasti nukleární medicínské oblasti budeme potřebovat tam, kde si potřebujeme ověřit schopnost štítné žlázy akumulovat radionuklid, najít a eliminovat reziduální tkáň, prokázat ektopickou strumu či potvrdit a zničit metastázy diferencovaného karcinomu štítné žlázy po tyreoidektomii.

Je diagnóza snadná?

Literatura většinou řeší problematiku hyperfunkční strumy z pohledu nejčastějších příčin,

Schéma 1. Základní pilíře péče o pacienta s předpokládanou chorobou štítné žlázy



s nimiž se v praxi setkáváme. Pokusíme se upozornit na méně časté příčiny, které hyperfunkci štítné žlázy připomínají, případně jsou s ní přímo spojeny. Důvody jsou prosté, v našich ambulancích nacházíme převahu typických klinických obrazů, ale diferenciální diagnostika je daleko složitější a v řadě šablonovitě léčených případů bývá posléze, s odstupem, obtížné provést rekonstrukci průběhu onemocnění s cílem radikálně revidovat dosavadní diagnózu a tím i léčebný postup.

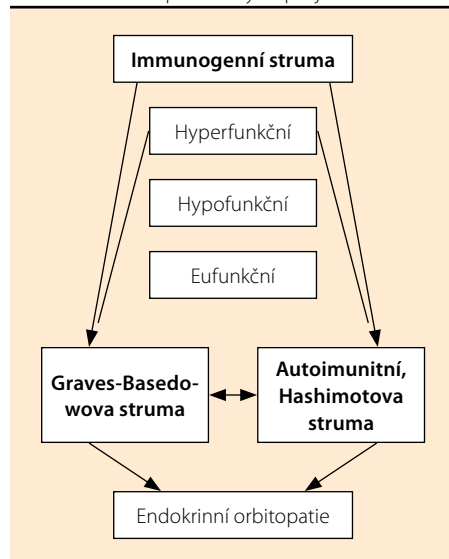
Není sporu, že pečlivě odebraná anamnéza může v řadě případů na příčinu nízké, suprimované hladiny TSH upozornit (schéma 1). Důvodem může být například nadbytečná, prvotně neúměrně vysoko nastavená substituční dávka levotyroxinu a nebo pacient, který lék užívá z vnitřních pohnutek a o své vlastní újmě (thyreotoxikosis facticia). Naopak, za typický medicínský příklad lze považovat cílenou „nadměrnou“ substituční léčbu nemocných po operaci pro diferencovaný karcinom štítné žlázy, kterou předcházela postoperační eliminace reziduí, případně i metastáz. Zde plní suprafyziologická suprese TSH funkci účinného nástroje, který by měl snížit riziko recidivy karcinomu štítné žlázy.

Hypertyreóza a laboratorní metody

Prevalence hypertyreózy se pohybuje mezi 0,5–2 % a postižuje převážně ženy v porovnání s muži v poměru 10:1. Suprese TSH pod 0,01 mIU/l, zvýšené hodnoty F4 a nebo FT3 jsou charakteristickými rysy nejčastějších forem hypertyreózy v její autoimunitní podobě. První klinickou jednotkou je Graves-Basedowova choroba, pro niž je příznačná přítomnost stimulujících protilátek proti r-TSH. Náš současný problém spočívá v tom, že běžné standardní metody vyšetření nerozliší protilátky stimulující a blokující. A tak nacházíme tyreotoxické nemocné s lehce zvýšeným titrem anti-rTSH a těžkou endokrinní or-

bitopatií v porovnání s jinými, kteří mají hladinu anti-rTSH přes 40 mIU a typické basedowské změny u nich nenajdeme. Druhou sestavu tvoří opět nemocní s hyperfunkční strumou, vzestupem hladiny anti-rTSH a výrazně zvýšenými anti-TPO, případně anti-hTG. Histologický obraz charakterizuje lymfocytární tyreoiditis. Ty zahrnujeme do skupiny pacientů s hashitoxikózou. V některých případech je přesnější klasifikace velmi obtížná, především, neznáme-li histologii štítné žlázy. Pro tyto situace je lépe volit vše zastřešující termín imunogenní struma a nález definitivně upřesnit, až máme v rukou všechny podklady (histologický nález). Suprimovaná hladina TSH, vzestup FT4, FT3 v různé výši jsou pro tuto situaci typické, ultrasonografie v kombinaci se scintigrafií štítné žlázy přispívá podstatným dílem k odlišení toxické mnohauzlové strumy a toxického adenomu, u něhož se nikdy nesetkáme s obrazem endokrinní orbitopatie. Rozhodující slovo pro posouzení autonomie strumy či její části si uchovála scintigrafie štítné žlázy. V případě podezření na hypertyreózu je důležité vyšetřit souběžně FT4 i FT3, protože jen tak nepřehlédneme případnou T3 tyreotoxikózu, což bychom museli řešit odběrem ve druhé době. Zvýšená funkce štítné žlázy je charakteristická pro hyperfunkční fázi autoimunitní tyreoidity, ať už s anebo bez endokrinní orbitopatie. Od typické Graves-Basedowovy choroby ji v laboratorním profilu odlišuje jenom výše autoprotilátek anti-TPO, anti-hTG a přítomnost anti-rTSH (schéma 2). V některých případech není protilátková odpověď organismu zcela vyhraněna a pro tyto nemocné je rezervován termín „imunogenní struma“. Pro definitivní

Schéma 2. Klinické jednotky vycházející z imunogenního základu mají k sobě ve své podstatě velmi blízko. Odlišují se jen mírou vyjádření některých laboratorních resp. klinických projevů



závěr může být ve sporných situacích rozhodující až histologické vyšetření resekované štítné žlázy, kdy histopatolog potvrdí nebo vyloučí přítomnost infiltrace strumy drobnými lymfocyty v typickém uspořádání. V individuálních případech, kde není jednota v názoru, zda se jedná skutečně o hyperfunkci či o pouhý důsledek vyplavování hormonů ze štítné žlázy při autoimunitním zánětu, pomůže v diferenciální diagnostice scintigrafické vyšetření štítné žlázy, doména nukleární medicíny (Pavel Koranda, ústní sdělení).

Několik slov ke genetice

Zajímavou variantou tyreoidální hyperfunkce jsou mutace genu pro TSH. Tvrdí se, že jsou docela běžné a mají na svědomí hyperfunkci snad u každého druhého pacienta s toxickým adenomem. Příčinou jsou mutace transmembránové či dokonce extracelulární domény receptoru pro TSH. Mutované receptory aktivují adenylcyklázu bez účasti TSH. Diagnostika těchto specialit však zřejmě zůstane pro běžnou praxi nedostupná.

Léčebné aspekty hyperfunkce štítné žlázy

Při rozhodování o definitivní léčbě hypertyreózy tak budeme muset vycházet z obecně platných hledisek, kterými jsou neochota choroby zůstat v trvalé remisi, velikost strumy a extratyreoidální komplikace (orbitopatie, riziko kardiálních problémů). Syntézu hormonů štítné žlázy blokují propylthiouracil či thiamazol. Posledně jmenovaný je na ministerský dovoz dostupný i v injekční formě pro případnou tyreotoxickou krizi. Zde mu úspěšně konkuruje dostupný a léty prověřený Lugolův roztok. Určitou renezanci užití lugolizace v klasickém pojetí spatřujeme v situacích, kde je problém rychle a spolehlivě připravit nemocného s hyperfunkční strumou k operačnímu výkonu (nehrozí-li riziko karcinomu štítné žlázy) a tyreostatická léčba se májí efektem nebo je na ni nemocný alergický. Typickým příkladem jsou nespokojivě spolupracující pacienti. Musíme však zajistit, aby nemocný skutečně tyreidektomií do 2–3 týdnů podstoupil. Pro léčbu neochotně reagujících tyreotoxikóz, zvláště těch, kde je na vině přesycení organismu jódem, lze uspět kombinací s lithium carbonicum, je však třeba pečlivě sledovat terapeutickou hladinu v krvi. Dříve užívaný kalium perchlorát, lék s vyšším rizikem závažných krevních poruch, rezervovaný pro těžké tyreotoxikózy, už není na trhu dostupný. Pro diagnostické účely si jej magistraliter

nechávají lékárnu připravit oddělení nukleární medicíny. Místo v portfoliu mají rovněž betablokátory, většinou sáhneme po metoprololu, který nahradil trimepranol.

Co nabízí vyšetření TSH v graviditě i po jejím skončení

Ne za všech okolností musí být snížení hladiny TSH nezbytně projevem choroby štítné žlázy. U žen v produktivním věku je při nálezů nízké hladiny TSH nutno brát v potaz účinek lidského choriového gonadotropinu (HCG), jehož vliv se uplatňuje od prvního trimestru gravidity a s nímž má TSH společnou podjednotku a. Hladina TSH, pro těhotné v prvním trimestru původně doporučovaná ve výši pod $< 2,9$ mIU/l by měla být dle současných představ ještě nižší, $< 2,5$ mIU/l. Hladiny TSH tedy reálně využíváme ke kontrole funkce štítné žlázy, respektive substituce levotyroxinem v průběhu těhotenství. Suprimovaná hladina TSH je ovšem průvodním jevem i jiných chorobných stavů, například hyperemesis gravidarum, a zvyšuje se také u trofoblastové nemoci (mola hydatidóza, chorioidální karcinom). Mužskou variantou je hypertyreóza u mužů trpících karcinomem ze zárodečných buněk varlat, která se spouští přímou stimulací TSH receptoru. Endokrinolog zde intervenuje β -blokátorem, prospěšná jsou thionamidová tyreostatika, ale klíč k definitivnímu řešení je ve všech případech v ruce porodníka, resp. gynekologa anebo onkologa. Tím ovšem nechceme popřít, že i v graviditě se můžeme setkat s typickou tyreotoxikózou působenou imunogenní strumou. Není žádoucí, aby žena s hypertyreózou otěhotněla. Na druhé straně je třeba říci, že stane-li se tak, není to indikace k přerušení gravidity. V prvním trimestru přednostně léčíme propylthiouracilem, zbytek těhotenství pak thiamazolem. Oba léky podáváme v nejnižší, titrační efektní dávce. Útočná léčba není v této situaci žádoucí. Období kojení se překryje thiamazolem v minimální dávce 10–20 mg prakticky s nulovým rizikem nežádoucích účinků při přechodu tyreostatika do mléka. Tam, kde situaci komplikuje rozvoj orbitopatie, neváháme na rozhraní mezi druhým a třetím trimestrem, bez rizika pro matku či plod, indikovat tyreoidektomii.

Do 6 měsíců po porodu se může objevit poporodní tyreoiditida, která příznivě reaguje na léčbu betablokátorem a často, i když ne vždy, se hojí bez poruchy funkce. Samostatnou jednotkou je tzv. bezbolestná, silentní tyreoiditis. Její vznik úzce souvisí s lymfocytární, chronickou tyreoiditidou, evidentní příčinou je autoimunitní reakce na přítomnost tkáně štítné žlázy.

Subakutní tyreoiditis

Ne zcela jasný je spouštěcí mechanismus subakutní granulomatózní tyreoiditidy de Quervain. Bolesti krku, při polykání i při pohmatu, vzestup sedimentace, CRP a neutrofilní leukocytóza s teplotou dosahující ke 38°C , jsou důvodem, proč ženy, většinou ve středním věku, přicházejí z terénu zbytečně přeléčeny několika cykly antibiotik pro scestnou diagnózu tonzilitidy. Charakteristický, mapovitý vzhled strumy v sonografickém obraze a neochota štítné žlázy akumulovat radionuklid jen fakticky doloží klinické podezření. V terapii jsou preferována nesteroidní antirevmatika, u řady žen, které byly po řadu týdnů léčeny zcela bez efektu, můžeme být okolnostmi přinuceni (dyskomfort při polykání či spontánní bolest krku) sáhnout k prednisonu v sestupné dávce, přičemž léčbu začínáme 40 mg a snažíme se o postupné vysazení v horizontu 3–4 týdnů.

Amiodaron (na rozdíl od kardiologů) nemají endokrinologové rádi

Závažný problém přinesla s sebou léčba amiodaronem, vynikajícím lékem s antiarytmickými účinky. Z klinické praxe víme, že léčba, která je téměř vždy dlouhodobá, ovlivní prakticky u všech nemocných parametry funkce štítné žlázy. Příčinu lze spatřovat ve skutečnosti, že struktura molekuly amiodaronu je velmi podobná stavbě molekuly hormonů štítné žlázy. Komplikace je důsledek skutečnosti, že amiodaron obsahuje v molekule 39 % jódu. Je proto třeba si uvědomit, že přesycení organismu jódem přetrvá nejméně 4 měsíce. Amiodaronem navozená tyreotoxikóza je podstatně méně častá než hypotyreóza. Upozorní na to například návrat síňových arytmií. Hladina TSH klesá pod detekovatelnou hranici, u subklinických stavů může tuto změnu signalizovat vzestup hladiny SHBG či feritinu. Je třeba pamatovat na klinicky eufunkční nemocné trpící jinou, netyreoidální nemocí. V těchto případech se suprimovaná hladina TSH v horizontu 6 týdnů spontánně upraví. V praxi rozlišujeme 2 varianty amiodaronem indukované tyreotoxikózy. Pro typ I je charakteristická některá z forem chronických strukturálních změn štítné žlázy, kterou odhalí USG. Lze nalézt obraz chronické tyreoiditidy a nebo uzlovou strumu s průkazem masivní syntézy hormonů štítné žlázy. Je to specifický důsledek přesycení jódem, přičemž hladina interleukinu-6 (IL-6) zůstává v normě nebo se jen lehce zvyšuje. Pro typ II je charakteristický zcela normální USG obraz struktury i prokrvení štítné žlázy. Vzestup periferních hladin hormonů štítné

žlázy je důsledek toxického vlivu amiodaronu na buňky štítné žlázy, což se projevuje vyplavením hormonů štítné žlázy. Ataka hypertyreózy se u takových postižených, paradoxně, může objevit i řadu měsíců poté, co léčba amiodaronem skončila. Diagnostický význam má nález markantního zvýšení IL-6. Možnost rozlišení mezi typem I a II může přinést scintigrafie štítné žlázy. Výsledek má rozhodující vliv na volbu léčebného postupu. Přestože obě příhody vznikají jako důsledek přetížení organismu jódem, setkáváme se zde se 2 zcela rozdílnými situacemi. Pro typ I je patrná normální či paradoxně dokonce zvýšená akumulace, typ II je charakterizován mimo jiné neschopností radionuklid akumulovat. Existují ovšem výjimky, překryvné obrazy, a je třeba proto zdůraznit, že popsané rozhraní nemusí být zcela ostré, jednoznačné. Terapie se bude lišit podle toho, zda lze amiodaron vysadit či nikoliv. Nemocní s typem I většinou dlouhodobě, někdy až 9 měsíců, nereagují na vysazení amiodaronu a léčbu je třeba podpořit, byť s nevelkým úspěchem podáváním tyreostatika s výhodou v kombinaci s litiem. Je-li struma schopna akumulace radiojodu, lze v typických případech užít eliminace strumy radionuklidem, ^{131}I . Typ II častěji příznivě reaguje na ukončení léčby amiodaronem a nemocný se dostává do spontánní remise. Řešení významně ovlivňuje nemožnost ukončit léčbu amiodaronem. V léčbě lze v řadě případů použít s efektem glukokortikoidy. Tam, kde není možné ukončit léčbu amiodaronem nebo nepomohou glukokortikoidy, zůstává jedinou další volbou totální tyreoidektomie. Pokud by nemocného celková anestezie nebezpečně zatížila, je doporučována dokonce lege artis, podle literárních pramenů, operace štítné žlázy v lokálním znecitnění.

Hypotalamo-hypofyzární osa a TSH

Nízká, subnormální hladina TSH nemusí být vždy spolehlivým důkazem zvýšené funkce štítné žlázy v klasickém pojetí hypertyreózy, tedy důsledek autonomní suprese. Může představovat subklinický laboratorní ukazatel svědčící pro poruchu na úrovni hypotalamo-hypofyzární osy. Jinými slovy, může se jednat o nedostatečnou dostupnost hypotalamického TRH či neschopnost mozkového podvěsku, hypofýzy, odpovídat na TRH stimulaci (stres) tak, jak se s tím setkáváme u nemocných například s nádory v oblasti tureckého sedla, po traumatech hlavy nebo po neurochirurgických výkonech. Patologických procesů, které se mohou manifestovat obdobnými důsledky, je uváděna dlouhá řada. Nejsou to nálezy každodenní běžné

praxe, málo obvyklé, ale přesto je třeba na ně myslet. Hodnoty volných hormonů štítné žlázy se u těchto pacientů většinou pohybují při dolní hranici normy a dobrý diagnostik může tak přispět k včasnému odhalení patologie v této oblasti. Autoprotitilátky zde nehrají diagnostickou roli, jejich nálezy může být spíš zavádějící a neschopnost hypofýzy tvořit TSH potvrdí TRH test, jehož provedení (kromě nutnosti mít k dispozici testační látku) si vyžádá sérii 3 krevních odběrů na TSH před, za 30 a 60 minut po podání TRH.

Nízká hladina TSH jako průvodní laboratorní příznak primární hypertyreózy může rovněž signalizovat neúplnou rekonvalescenci z hypertyreózy. Mohou se takto manifestovat také některé vzácnější klinické stavy, jako jsou například kostní metastázy folikulárního karcinomu štítné žlázy anebo ektopická, ovariální struma.

S klinickým obrazem hypertyreózy se setkáváme i u nemocných s tyreotropinomem, hypofyzárním adenomem produkujícím TSH. Je pro něj charakteristické to, že vysoké hladiny periferních hormonů štítné žlázy provází zvýšená hladina TSH. Nádor, který patří k těm vzácnějším, se může chovat agresivně a většinou bývá diagnostikován v lokálně pokročilém stavu, operovatelný velmi často jen paliativně. Nemocným s touto diagnózou přinesla naděje léčba somatostatinovými analogy, kterými bývá po operaci možné efektivně potlačit nadprodukcí TSH.

Rezistence k hormonům štítné žlázy

Výčet poruch by nebyl úplný, kdybychom se v kontextu s centrální hypertyreózou nezmínili o hraničních stavech, vzácnějších klinických jednotkách, kdy je porucha funkce štítné žlázy daná některou z řady variant rezistence k hormonům štítné žlázy s předpokládanou prevalencí 1:40 000–50 000. Asi 85 % všech případů to bývá důsledek mutace receptoru pro hormony štítné žlázy v buněčném jádru řízeného β genem (TR β). V 15 % se mutaci nedaří identifikovat (nonTR β -RTH). Nemocné, kterým vysoká hladina TSH dostatečně nahrazuje poruchu receptorové funkce, neléčíme, jsou-li eufunkční, v opačném případě je substituujeme obdobně jako nemocné s hypertyreózou. V literatuře je popsáno léčebné užití derivátu T3, konkrétně 3,5,3' trijodotyreoctová kyselina, s nejistým výsledkem. Pacienti mají drobnou až hypoplastickou štítnou žlázu, laboratorně stav charakterizuje vysoká hladina TSH a různá, častěji nízká hladina volných periferních hormonů štítné žlázy. Obecně vzato, většina těchto nemocných by měla být detekována už dříve pediatrem.

Multifaktoriální etiologie

Z praxe víme, že choroby štítné žlázy jsou doménou ženského pohlaví, ale poznatky posledních let ukazují na další faktory, evidentně odpovědné za rozvoj hypertyreózy v klasickém slova smyslu. Vliv má faktor věku, saturace jódem a selénem, význam se přičítá emočnímu stresu, kouření, těhotenství, sexagenům, bakteriální, virové infekci či alergiím. Některé práce zmiňují spojení s faktorem růstu plodu a fetálním mikrochimerismem. Souvislost s rozvojem hypertyreózy potvrzují pozorování z posledních let, kdy se rozšířilo užití biologické léčby hluboce zasahující do řady buněčných procesů probíhajících na receptorové úrovni. V tomto kontextu jsou zmiňovány alemtuzumab, interferon alfa, ipilimumab, tremelimumab, inhibitory tyrosinkinázy, denileukindifitox nebo thalidomid, lenalidomid. Opomenout nelze vliv aktinoterapie, případně kontakt s radioaktivním spadem. Náš výčet by nebyl úplný, kdybychom nakonec nezmínili genetické faktory, které jsou nacházeny v souvislosti s tyreotoxikózou. Konkrétně bývá upozorňováno na vazbu s HLA-DR3, CD40, CTLA4, PTPN22, FOXP3, CD25 a množství specifických genů odpovědných cestou receptoru pro TSH za hyperfunkci štítné žlázy, konkrétně například gen řídící tvorbu tyreoglobulinu, nebo změny v G (s) alfa.

Závěr

Problematika diagnostiky a terapie tyreotoxikózy může být nad očekávání komplikovaná. Léčebné schéma ovlivňuje velikost štítné žlázy, krajové zvyklosti (konzervativní léčba, těhotenství, operační léčba x terapie J131), případně přidružené choroby. Příliš razantní přístup může, v kombinaci s neuspokojivým, demotivujícím operačním zázemím poškodit nemocného stejně jako nepřiměřené protahování medikamentózní léčby či tolerování nespolečné spolupráce nemocného. Významným faktorem ovlivňujícím rozhodování je rovněž údaj o kontaktu s cigaretovým kouřem. Je na nás, abychom pro každého nemocného vytvořili individuální léčebné schéma, které mu zajistí pokud možno trvalé vyléčení a funkčnost do budoucích let. Odměnou nám zůstane pocit uspokojení z dobře odvedené práce.

Literatura

1. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17: 610.
2. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC). *J Endocrinol Invest* 1983; 6: 217.

3. Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014 Feb 15; 89(4): 273–278. Review
4. Duprez L, Parma J, Van Sande J, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Genet* 1994; 7: 396.
5. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun; 170 (6): R241–52. doi: 10.1530/EJE-14-0047. Epub 2014 Mar 7. Review.
6. Farid NR, Kascir V, Balazs C. The human thyrotropin receptor is highly mutable: a review of gain-of-function mutations. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 25.
7. Golsman J, Wietecha K, Rock J. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: Reduction of tumor size by octreotide therapy into the sellar confines allows surgical cure by transsphenoidal hypophysectomy. 10th Internat Cong Endocrinol, San Francisco, 12–15 June 1996, abstr. no. P2–482.
8. Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, Springer D, Zamrazil V. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Vnitř Lek*. 2013 Oct; 59(10): 909–931. Czech.
9. Chanson P, Weintraub BD, Harris AG. Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. *Ann Intern Med* 1993; 119: 236.
10. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J*. 2013 Jun; 2(2): 83–92.
11. Jiskra J, Límanová Z. Resistance to thyroid hormones. *Cas Lek Cesk*. 2014; 153(3): 137–141.
12. Jiskra J. Thyreopatie po amiodaronu Kapitoly z kardiologie pro lékaře v praxi. 2003, Roč. 5, č. 3, s. 110–114. ISSN: 1212-5342.
13. Límanová Z, Jiskra J. Contemporary theories concerning chronic lymphocytic thyroiditis.
14. Losa M, Giovanelli M, Persani L, et al. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3084.
15. Péter F, Muzsai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Oct; 58 (5): 1099–1115. Review.
16. Potluková E. Štítná žláza a těhotenství. *Medicina pro praxi* (komentář). 2012, 13(2): 55–56. ISSN: 1212-9445
17. Rösler A, Litvin Y, Hage C, et al. Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotropin secretion successfully treated with triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 76.
18. Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, Ojomo KA, Chen H, Jaume JC, Elson DF, Perlman SB, Sippel RS. Failure of Radioactive Iodine in the Treatment of Hyperthyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul 8. *Vnitř Lek*. 2006 Oct; 52 (10): 947–953.
19. Weinstein LS. G (s) alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res*. 2006 Dec; 21(Suppl 2): p120–124.
20. Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Dec; 16(Suppl 2): S150–152.
21. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug; 79(2): 145–151. doi: 10.1111/cen.12222. Epub 2013 May 11. Review.
22. Wynne AG, Gharib H, Scheithauer BW, et al. Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. *Am J Med* 1992; 92: 15.

Článek přijat redakcí: 4. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2014

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.
3. interní klinika-nefrologie,
revmatologie a endokrinologie
FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
fysakz@fnol.cz

