

RACIONÁLNA DIAGNOSTIKA FUNKČNÝCH PORÚCH ŠTÍTNEJ ŽLÁZY V KLINICKEJ PRAXI

doc. MUDr. Juraj Hrnčiar, CSc.

Interná klinika, Nemocnica F. D. Roosvelta, Banská Bystrica

Cieľom tohto článku je na základe vlastných skúseností komentovať, interpretovať a aplikovať na naše podmienky guidelines Americkej tyreoidologickej asociácie (ATA) v diagnostike tyreopatií. V súčasnom období pre diagnostiku hyper- a hypotyreózu sa za najvýznamnejšie považuje stanovenie FT4 a TSH IMA III. generácie a posúdenie ich vzájomného recipročného vzťahu. Tyreoidálne funkčné testy napriek vysokej senzitivite a špecificite môžu však podliehať rôznym biologickým i liekovým vplyvom a metodickým artefaktom, o ktorých musí vedieť, ako o klinickom vyšetrení, indikujúci a laboratórne výsledky interpretujúci lekár, tak aj testy vykonávajúci laboratórny personál.

Kľúčové slová: tyreoidálne funkčné testy – FT4 a TSH-IMA- ich vzájomný vzťah.

RATIONAL DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THYROID GLAND IN CLINICAL PRACTICE

The diagnostic work-up for thyroid disorders became advanced recently. However, it should be conducted, especially in a polymorbid patient, experienced clinician, who needs to communicate and cooperate with a laboratory specialist, because despite high sensitivity and specificity thyroid parameters are under different biological and pharmacological effects and also methodology artifact. These need to be known by indicating and therefore results reading clinician and also by laboratory staff. In the current practice, the relationship of TSH and FT4 has a dominant role, which is diagnosed by a supersensitive III. generation IMA method, in the diagnosis of functional disorders of thyroid gland. It gives 6 characteristic types of functional problems. The detection of autoantibodies against thyroid peroxidase (TPOAb), thyroglobulin (TgAb) and TSH receptor (TRAb) has the unsubstitutable role for the confirmation of the etiology of the thyroid disorders and also routine fine-needle biopsy of the thyroid gland under ultrasound guidance with subsequent cytological evaluation of acquired sample.

Key words: relationship of TSH and FT4, diagnosis of hyper – and hypothyroidism.

Interní Med. 2006; 1: 18–23

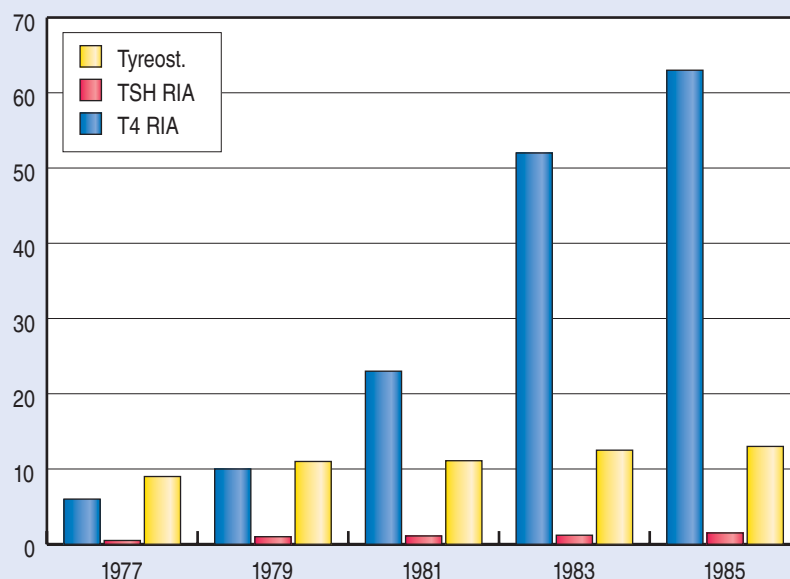
1. Úvod

Tyreopatie sú po cukrovke nepochybne najčastejšie endokrinné choroby, s ktorými sa lekár stretáva v klinickej praxi. V žiadnej oblasti endokrinológie a vlastne ani medicíny nedisponujeme takou paletou vysoko špecifických a senzitivných testov ako v diagnostike tyreopatií. Zvádza to k tendencii diktovať diagnózy tyreopatií na dialku, z laboratória, bez riadneho klinického vyšetrenia pacienta skúseným lekárom. Rovnako to vedie k tendencii sledovať prevažne laboratórne aj efekt akejkoľvek zahájenej terapie tyreopatií. Všetko to má za následok neúmerený nárast počtu indikovaných tyreoidálnych laboratórnych testov na jednu skutočne liečenú tyreopatiu. Diagnostika tyreopatií sa tým nielen môže predlžovať, ale aj veľmi predražovať. Väčšinu tyreoidálnych testov totiž ambulantne stále indikujú neendokrinológovia. Aj u nás sa v sedemdesiatich, a najmä v devädesiatich rokoch minulého storočia tyreoidálne testy začali slobodne a extenzívne indikovať a vyšetřovať prakticky v každej nemocnici a poliklinike, čo spôsobilo ich veľký nárast, ale bez podstatného súčasného nárastu liečených pacientov, ako o tom svedčila takmer súčasne nemiencia sa spotreba tyreostatík, či tyreoidálnych hormonálnych preparátov na substitučnú terapiu za toto obdobie (1). Počet vykonaných tyreoidálnych testov stúpol

za 10 rokov takmer 30krát na 1 liečenú tyreopatiu (obrázok 1). Je preto nevyhnutná racionalizácia indikácie a výberu tyreoidálnych testov. Tomu účelu by mali poslúžiť opakovane vydávané odporúčania (guidelines) na racionálnu diagnostiku tyreopatií renomovanými medzinárodnými tyreoidologickými

spoločnosťami, ako je Európska tyreoidologická spoločnosť (ETA) a Americká tyreoidologická spoločnosť (ATA). Cieľom tohto článku je na základe vlastných skúseností komentovať, interpretovať a aplikovať na naše podmienky posledné odporúčania ATA (3).

Obrázok 1. Ukazuje vzostup najčastejšie indikovaných tyreoidálnych testov za obdobie r. 1977–1985 v rajóne stredoslovenského kraja. Z obrázku 1 je vidieť, že napriek vzostupu počtu vyšetření T4-RIA úmerne nestúpali indikácie TSH a spotreba napr. tyreostatík, takže testy sa indikovali neuvážene! Začal sa robiť vlastne akýsi necielený nemocničný skrining tyreopatií

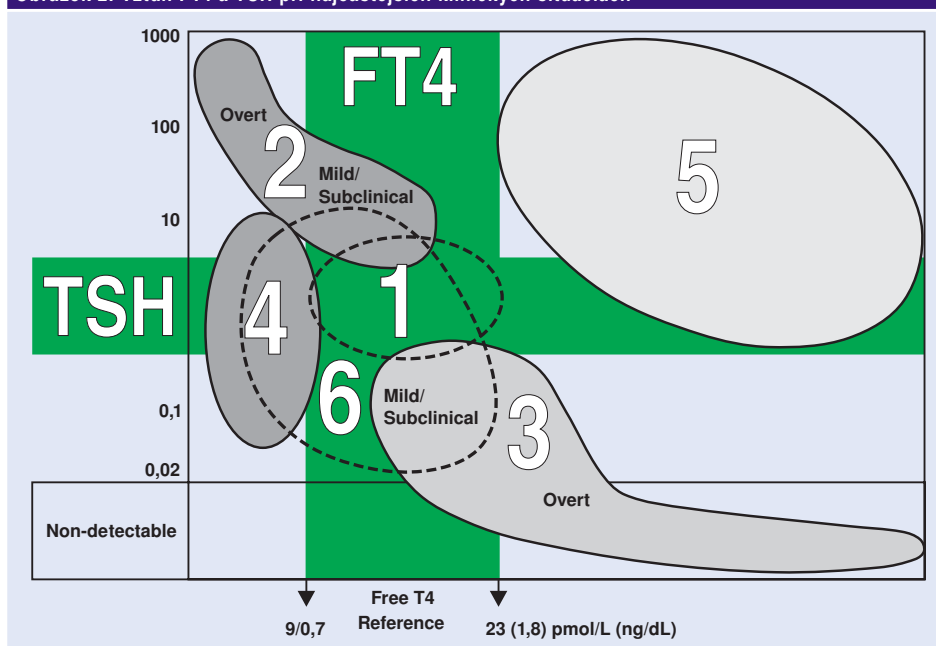


Počet vyšetrení TSH v sledovanom období nestúpá podobne ako T4-RIA preto, lebo vtedy uživaná klasická RIA metodika na stanovenie TSH (normálne rozmedzie 0–5 mIU/l) nedovoľovala identifikovať chorých so zníženými hodnotami TSH pod 0,2 mIU/l, čo je charakteristické pre tyreotoxikózu, a TSH bolo použiteľné prevážne len na dôkaz prítomnosti hypotyreózy. Súčasné supersenzitívne IMA metódy III. generácie na stanovenie TSH sú naopak najvhodnejším solo-parametrom na identifikáciu ako hyper- tak aj hypotyreózy. Inverzný vzťah TSH a FT4 je pre podopretie klinickej diagnózy hypo- a hypertyreózy v súčasnosti najvýznamnejší. Aj na monitorovanie substitučnej terapie u hypotyreózy a supresnej terapie tyroxínom u diferencovavých karcinómov štítnej žľazy je sledovanie hladín TSH najvýznamnejšie. Ako normálne rozpatie pre TSH sa udáva 0,4–4 mIU/l (v budúcnosti sa zrejme horný limit ešte zníži na 2,5 mIU/l). Hodnoty 0,4–0,1 mIU/l pri ešte normálnom FT4 (9–23 pmol/l) charakterizujú subklinickú hypertyreózu, kým hodnoty TSH 0,1 mIU/l a nižšie pri už zvýšenom FT4 nad 23 pmol/l sú typické pre 80 % klinicky manifestných hypertyreózy. Stanovenie celkového trijódtyronínu (T3) a jeho voľnej frakcie (FT3) má doplnkovú a spresňujúcu hodnotu (3).

2. Súčasné laboratórne metódy na potvrdenie klinickej diagnózy hyper- a hypotyreózy

Inverzný vzťah FT4 a TSH ATA sa považuje v súčasnosti za diagnosticky najvýpovednejší (3). Ako normálne rozmedzie pre celkový T4 sa udáva 58–160 nmol/l (4,5–12,6 µg/100 ml) a pre T3 1,2–2,7 nmol/l (80–180 µg/100 ml). Celkový T4 i T3 má však najviac nešpecifických výkyvov z netyreoidálnych príčin, ako to dokumentuje napr. častý výskyt tzv. syndrómu nízkeho T3/T4. Sami sme tento syndróm pri trojmesačnom nemocničnom skriningu tyreopatií identifikovali na internom oddelení u 20 % hospitalizovaných pacientov, z toho u 40 % kardiakov s chronickým srdcovým zlyhaním a u vyše 60 % pacientov prijatých na JIS (11) so závažnými netyreoidálnymi ochoreniami. V patogenéze low T3/T4 syndrómu u hospitalizovaných sa uplatňuje nešpecifické pôsobenie stresu závažnej netyreoidálnej choroby a vplyv rôznych aplikovaných liekov na metabolismus hormónov štítnej žľazy. Stanovenie celkového T4 sa preto menej hodí na diagnostiku hyper- a hypotyreózy počas hospitalizácie i počas gravidity (pretože hladiny T4 i T3 sú tu zvýšené stimulačným účinkom placentárnych estrogénov na tvorbu TBG i určitým tyreotropným efektom choriongonadotropínov), alebo u polymorbidného polyfarmakologicky ovplyvneného pacienta počas závažného interkurentného netyreoidálneho ochorenia. Do popredia odporúčania ATA (2) sa preto dnes dostalo

Obrázok 2. Vzťah FT4 a TSH pri najčastejších klinických situáciách



stanovenie voľného FT4 a stanovenie TSH supersenzitívnou IMA metódou 3. generácie a zhodnotenie ich vzájomného inverného vzťahu (3, 4, 16, 19, obrázok 2)).

Každá situácia (1–6) na obrázku 2 je vyznačená plochou, ktorá zobrazuje rozsah obvykle nameraných referenčných hodnôt u daného typu tyreopatie podľa jej funkčného stavu:

Situácia č. 1 v strede je ohraničené pomerne úzke rozmedzie pre **eutyreózu**. Normálne referenčné rozmedzie pre FT4 je 9–23 pmol/l (0,7–1,8 ng/100 ml), pre TSH 0,4–4 mIU/l.

Situácia 2 predstavuje **subklinickú** (FT4 v norme, TSH 5–10 mIU/l) **a zjavnú primárnu hypotyreózu**, kde je TSH zvýšené už nad 10 mIU/l pri zníženom FT4 (pod 9 pmol/l). Frekvenciu subklinickej hypotyreózy udáva u nás Zamrazil na 2–5 % populácie (21).

Situácia 3 predstavuje zase **subklinickú hypertyreózu** (TSH 0,4–0,2 mIU/l pri ešte normálnom FT4). Jej výskyt sa odhaduje na 0,2–0,5 % populácie (21). **Pri zjavnej hypertyreóze** je TSH znížené pod 0,2 mIU/l pri zvýšenom FT4 nad 23 pmol/l. Podrobnosti o diagnostike a význame subklinickej hyper- a hypotyreózy viď citovanú a iné práce Zamrazil na túto tému (21).

Situácia 4 vyznačuje oblasť **centrálnej hypotyreózy**. Tu by sa hodnoty TSH očakávali znížené. Sú však v pomerne širokom rozmedzí pod i nad normálnym referenčným rozmedzím. Očakávané nízke hodnoty TSH tu teda nemusia byť vždy prítomné, pretože pri centrálnej hypotyreóze sa zvýšene produkuje biologicky neúčinná, abnormálna izoforma TSH, ktorú nevieme od normálnej laboratórne odlišiť, takže tu môžeme identifikovať normálne, ba paradoxne aj mierne zvýšené hladiny

TSH. Prítomnosť centrálnej hypotyreózy sa dá potvrdiť **TRH testom**. U centrálnej hypotyreózy hladina TSH stúpne za 20 min. po i.v. podaní 0,2 mg TRH nedostatočne, menej než dvakrát proti bazálnej hodnote a oneskorene. U zdravých a primárnych hypotyreózy je tento vzostup vyšší (3–5násobný) a rýchlejší s vrcholom už v 20.–30. minúte po podaní TRH (8, 15, 17, 20). Inak TRH test v súčasnosti pri vysokej senzitivite a špecificite TSH IMA 3. generácie a FT4 tiež stratil svoj pôvodný význam.

Situácia 5 zobrazuje zriedkavú formu **hypertyreózy, ktorá je podmienená nadmernou autonómnou nadprodukciou TSH** tumorom hypofýzy, prípadne výnimočne aj ektopickou paraneoplastickou produkciou TSH či TRH. Hodnoty TSH sú tu enormne vysoké pri relatívne nižšom vzostupe FT4. Aj túto situáciu charakterizuje chýbanie odpovede TSH na TRH stimuláciu. Zvýšené sú relatívne hladiny α -podjednotiek TSH a pomocou NMR sa súčasne často zistí tumor (3).

Situácia č. 6 zobrazuje častý **syndróm nízkeho T3/T4** (low T3/T4 syndrome, non thyroid illness syndrome, euthyroid sick syndrome), ktorý vzniká v tyreoidálnych parametroch ako nešpecifická reakcia na stres akejkoľvek ťažkej netyreoidálnej choroby. O tomto syndróme je nutné zmieniť sa podrobnejšie, pretože je zdrojom najčastejších diagnostických rozpakov a omylov. Ako na obr. č. 2 vidieť „low T3/T4 syndrome“ môže zasahovať vo svojich rôznych vývojových fázach do oblasti ako subklinickej hyper-, tak aj hypotyreózy. Existencia low T3/T4 syndrómu je dokladom, že diagnostiku funkčných porúch štítnej žľazy nemožno robiť z laboratória na diaľku bez riadneho klinického vyšetrenia pacienta skúseným lekárom, ktorý zvolí typ testov a aplikuje ich výsledok na konkrétneho pa-

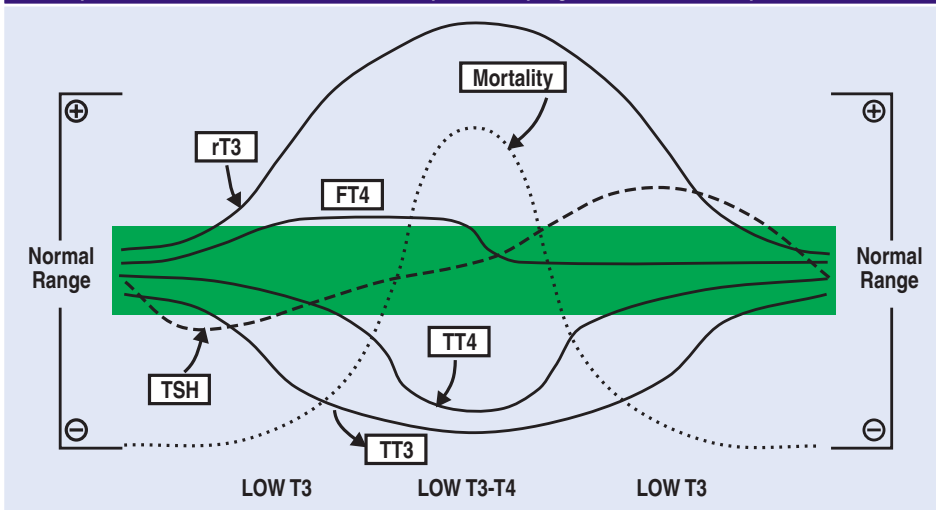
cienta. Preto sa aj nemocničný skrining tyreopatií ukázal neefektívny klinicky i ekonomicky (1, 11, 13, 18, 20)! Pohyb tyreoidálnych parametrov u low T4 syndrómu možno dokonca vhodne použiť ako všeobecného, nešpecifického markera na odhad rizika a prognózy napr. CHSZ alebo aj u inak kriticky chorých. Takýmto markerom predovšetkým môže byť stanovenie poklesu celkového T3 (trijódtironínu) a menej súčasne aj T4. Low T3/T4 syndróm je často prítomný u hospitalizovaných pacientov na bežnom internom oddelení (1, 11, 18, 20). Pritom FT3 a FT4 (voľný, biologicky aktívny T3 a T4), ale najmä TSH ostávajú viac blízko eutyreoidných limitov, čím sa low thyroxine syndróm odlišuje od skutočnej subklinickej hyper- či hypothyreózy (obrázok 3).

3. Low T3/T4 syndróm

V endokrinológii je low T3/T4 syndróm známy už viac rokov (18). Jeho podstata, význam a mechanizmy vzniku sú však v klinickej praxi stále relatívne málo známe, ale v skutočnosti aj nedostatočne etiopatogeneticky objasnené. Rozporuplnosť etiopatogenézy a liečby low T3/T4 syndrómu popisuje u nás aj Langer v poslednom vydaní Všeobecnej a klinickej endokrinológie z r. 2004 (12).

Ako vidieť z obrázku 3, low T3/T4 syndróm má tri arbitrárne fázy. V prvej fáze akéhokolvek silného stresu, pôsobením najmä zvyšujúcich sa hladín voľných masných kyselín (VMK) a ďalších faktorov ako napr. pôsobením cytokínov, vrátane u hospitalizovaných vplyvom rôznych liekov, uvoľňuje sa z väzby na plazmatické bielkovinné nosiče veľa T4. Inicialne preto stúpa FT4, ktorý však súčasne zvýšene preniká do tkanív, kde by sa mohol nadmerne konvertovať na biologicky aktívny, výkonný tyreoidálny hormón-FT3. Mohlo by to spôsobiť metabolickú (tyreotoxickú) krízu. K tomu však obvykle u eutyreózy nedojde, pretože sa súčasne zablokujú tkanivové dejodázy typu I (DI) a aktivujú sa naopak dejodázy typu 3 (D3). Nadmerne ponúkaný FT4 sa preferenčne v tkanivách konvertuje alternatívnou dejodáciou na vnútornom kruhu tetrajódtironínu na **biologicky neučinný, reverzný T3- tzv. rT3**, ktorého hladina potom súčasne obvykle výrazne stúpa, a naopak hladina celkového T3 a neskôr aj T4 klesá. Na inicialne stresom zvýšene uvoľňovaný FT4, ale aj stresovú blokádu hypotalamického výdaja a tvorby TRH spätnou väzbou reaguje aj TSH tým, že jeho hladina zpočiatku často klesá na i mierne pod 0,2 mIU/l (ale prakticky nikdy nie na 0,1 mIU/l a nižšie, ako u manifestnej, skutočnej tyreotoxikózy), takže stav tyreoidálnych parametrov v tejto prvej fáze low T3/T4 syndrómu môže imitovať **subklinickú hypertyreózu**. V druhej fáze low T3/T4 syndrómu klesá úmerne s intenzitou a dĺžkou stresu a prognózou netyreoidálnej choroby po T3

Obrázok 3. Syndróm nízkeho T3/T4 (low T3/T4 syndrome, euthyroid sick syndrome) u kriticky netyreoidálne chorých. Legenda: rT3 = reverzný trijódtyronín, FT3 a FT4 = voľný, biologicky účinný T3 a T4, TT4 a TT3 = celkový tyroxín a trijódtyronín. Úmerne s poklesom celkového T3/T4 stúpa aj mortalita chorých. Postupná úprava T3/T4 v poslednej fáze low T3/T4 syndrómu je znakom dobrej prognózy. Sama úprava deficitu T3/T4 substitučnou terapiou však prognózu chorého nezlepší!



aj T4, ale upravuje sa pôvodne mierne zvýšený FT4. Na túto situáciu zareaguje hypotalamo-hypofyzárny systém, ak nie je blokovaný farmakologickými dávkami napr. glukokortikoidov, dopamínom ap. postupným zvyšovaním výdaja TSH, takže stav v tejto II. fáze pri zníženom T3 a menej T4, ale zvyšujúcom sa TSH laboratórne môže imitovať naopak **subklinickú hypothyreózu**. Hladiny FT4 sú však blízko normálu! Týmto regulačným zásahom TSH, ak je stresujúce netyreoidálne ochorenie úspešne zvládané, sa postupne hladina T3 a T4 v III. fáze low T3/T4 syndrómu normalizuje ako signál zlepšujúcej sa prognózy (12, 13, 18). Práve neznalosť existencie a dynamiky low T3/T4 syndrómu a jeho fáz, častá indikácia tyreoidálnych, inak vysoko špecifických a senzitivných testov u hospitalizovaných, počas závažnej interkurentnej netyreoidálnej choroby a pri častom súčasnom ovlivnení pacienta rôznymi liekmi bez predchádzajúceho pečlivého klinického zhodnotenia chorého, viedla u nás nie len k neúčelnému plytvaniu tyreoidálnymi testami a k ich až 30násobnému vzostupu za 10 rokov na jednu skutočne liečenú hyper-alebo hypothyreózu, ale neraz aj k nesprávnym diagnostickým záverom (subklinickej hyper-alebo hypothyreózy) a potom aj k následnej neindikovanej liečbe domnejšej tyreopatie (1, 2, 11, 14).

Už na tomto mieste treba ale konštatovať, že farmakologická úprava poklesu T3 pri syndróme nízkeho T3/T4 podávaním exogenného T4 a ešte menej T3 prognózu závažne netyreoidálnej choroby nezlepší, skôr naopak, takže **low T3/T4 syndróm nie je indikáciou k hormonálnej substitučnej terapii** tyroxínom a ešte menej T3-preparátmi, hoci existujú aj opačné názory! Vyšetrenie inak špecifických tyreoidálnych parametrov, akými je FT4 a FT3, ale najmä T3 a T4 sa musí preto interpretovať počas interkurentnej nety-

reoidálnej choroby len podmienene vo vzťahu k zisteným hladinám TSH. Takýmto kombinovaným hodnotením hladín TSH a FT4 relatívne najskôr možno odlíšiť syndróm nízkeho T3/T4 od skutočnej funkčnej poruchy štítnej žľazy. Postup je nasledovný:

a) Ak je prítomná abnormálna hladina FT4, okrem vyšetrenia TSH je vhodné doplniť stanovenie aj celkového T4. Ak sú deviacie FT4 a T4 rovnakého smeru a podporuje to aj pokles hladiny TSH, možno usudzovať na skutočnú hypertyreózu, pretože pri low T3/T4 syndróme pri mierne zvýšenom FT4 a mierne potlačenom TSH (1. fáza) býva súčasne (najmä v druhej fáze) znížený T4, najmä však T3 a zvýšený rT3, ktorý sa ale v klinickej praxi bežne nestanovuje.

b) Vzostup celkového T3 a FT3 pri zníženom TSH je dobrým ďalším indikátorom hypertyreózy aj u hospitalizovaných, ale normálne, či dokonca znížené hladiny T3 tyreotoxikózu nevylučujú.

Vysoká incidencia syndrómu nízkeho T3/T4 robí nemocničný skrining funkčných porúch štítnej žľazy pomocou stanovenia T4 pochybným, nákladným a teda málo efektívnym, pretože sa tu súčasne uplatňuje často ešte aj vplyv rôznych aplikovaných liekov (3, 10, 11)!

4. Vplyv liekov na výsledok tyreoidálnych funkčných testov

Najvýznamnejšia z liekov je častá aplikácia **antiarytmika-amiodarónu a jodových rtg kontrastných látok v kardiológii**. Ich efekt na funkčný stav štítnej žľazy závisí od:

- dlhodobého prísunu jódu v danej oblasti
- od charakteru prítomnej strumy
- od prv prítomného alebo amiodarónom indukovaného autoimunitného procesu v štítnej žľaze
- od dĺžky aplikácie a dávok amiodarónu.

Podľa rôznych štúdií výskyt amiodarónom indukovaných tyreotoxikóz sa udáva v 1–23 % a hypotyreózu v 1–32 % dlhodobe amiodarónom liečených pre dysrytmie. Podľa metaanalýzy 13 randomizovaných štúdií zahrňujúcich 6500 pacientov, liečených dlhodobe amiodarónom, indukovaná hypotyreóza sa vyskytla u liečených v 7,0 %, kým u kontrol len v 1,1 % ($P < 0,0005$, $RR=7,3$). Hypertyreóza sa našla v 1,4 % liečených, kým u kontrol len v 0,5 % ($P < 0,0043$, $RR=2,5$). V kanadskej štúdii CAMIAT sa hypotyreóza napr. našla v 3,3 %, hypertyreóza v 0,6 %, kým v európskej štúdii EMIAT sa hypertyreóza vyskytla v 1,5 % (čo bol proti kontrolám štatisticky významný vzostup), ale hypotyreóza bola rovnako častá ako v kontrolnej skupine. **Skutočné zmeny vo funkčnom stave štítnej žľazy u pacientov liečených amiodarónom sú teda relatívne zriedkavé, ale zmeny vo výsledkoch tyreoidálnych testov sú naopak veľmi časté a pozorujú sa u výše 50 % pacientov dlhodobe liečených amiodarónom (3, 10, 11).** Napriek tomu väčšina z nich (cca u 98 % pacientov) ostáva fakticky eutyreoidných a má aj TSH v eutyreoidnom rozmedzí. Spotreba antiarytmika amiodarónu v EÚ, USA, Latinskej Amerike pritom výrazne stúpa!

Tyreotoxikóza sa môže vyskytnúť kedykoľvek v priebehu liečby amiodarónom, kým hypotyreóza je v prvých 18 mesiacoch liečby relatívne zriedkavá. V prvých 6 mesiacoch terapie amiodarónom často vidíme vzostup hladiny TSH i T4, vrátane FT4 pri zníženom T3 a FT3. Amiodarón totiž blokuje tkanivové dejodázy a tým konverziu T4 na T3 v tkanivách, takže hladina T4 i FT4 sa zvyšuje, ale T3 naopak klesá. Súčasne podobne ako pri low T3/T4 syndróme stúpa aj hladina biologicky neúčinného rT3 následkom alternatívnej dojdácie T4. Pravdepodobne preto, že aj v hypotalame a hypofýze vzniká nedostatok výkonného T3, ktorý spätnou väzbou riadi výdaj TRH-TSH. Stúpa preto aj TSH ako u hypotyreózy napriek zvýšeným hladinám T4 a FT4, pretože pretrvávajú hypotalamický deficit T3 in situ. Zvýšenie hladín TSH na hodnoty 5–20 mIU teda u amiodarónom liečených nesvedčí pre amiodarónom indukovanú včasnú hypotyreózu, čomu nasvedčuje obvyčajne aj normálny T4 a FT4, hoci T3 a FT3 je obvykle znížený. U skutočnej hypotyreózy je tomu naopak. Najprv klesá celkový T4 a až potom FT4 a nakoniec T3, FT3. Úmerne s poklesom FT4 stúpa aj TSH, ale hladiny T3 a FT3 ostávajú relatívne ešte dlhodobe normálne, takže ich stanovenie sa na včasnú diagnózu hypotyreózy u zdravých, ani u amiodarónom liečených nehodí. Po asi 6 mesiacoch terapie amiodarónom sa TSH postupne obvyčajne u eutyreoidných normalizuje, takže sa stanovenie TSH pri neskorších 6 mesačných kontrolách funkčného stavu štítnej žľazy u pacientov na dlhodobej liečbe amiodarónom stáva

najreprezentatívnejšie. Možno teda konštatovať, že mierne zvýšenie TSH v prvých mesiacoch liečby amiodarónom nemôžeme považovať za dôkaz skutočnej hypotyreózy, ale naopak ak je TSH znížený pod 0,1 mIU/l pri súčasne zvýšenom FT4 a súčasne aj T3, či FT3, svedčí to o možnosti vzniku nadbytkom jódu včasne indukovanej skutočnej tyreotoxikózy.

Pred zahájením terapie amiodarónom okrem vyšetrenia TSH a FT4 je preto vhodné vyšetriť aj auto-protilátky aspoň proti tyreoidálnej peroxidáze-TPO. Ak sú pozitívne alebo sa objavujú počas dlhodobej terapie amiodarónom, svedčí to pre indukciu alebo exacerbáciu prv existujúcej Hashimotovej tyreoidity s pravdepodobným neskorším vývojom skutočnej hypotyreózy. Znížený TSH naopak v tejto fáze, ako sme uviedli, svedčí pre možnosť prítomnosti jódom indukovanej tyreotoxikózy, pri ktorej ale T3 a FT3 často ostávajú v norme alebo sú dokonca mierne znížené. Popisujú sa dva typy amiodarónom či jódomými preparátmi indukovanej hypertyreózy, ale asi 20 % je zmesou I. a II. typu a ťažko ich od seba odlišiť (2, 3):

Typ Ia jódom indukovaných tyreotoxikóz sa pozoruje u nodózných strúm v regiónoch s deficitným príjmom jódu (skôr Európa).

Typ Ib predstavuje Gravesovu chorobu, ktorá sa častejšie indukuje jódomými preparátmi v krajinách s dostatočným prísunom jódu (USA, Japonsko).

Typ II s doplerovsky zníženým prietokom krvi v štítnej žľaze a s pozitívnymi TPO-AL a zvýšeným IL-6 predstavuje jódom novoindukovanú alebo exacerbovanú deštruktívnu autoimunitnú tyreoiditídu so „selflimitujúcim“ priebehom a z funkčného hľadiska aj s možným fázovitým priebehom (úvodná hasitoxikóza s prechodom do eutyreózy až hypotyreózy).

5. Vplyv rôznych ďalších liekov na výsledky tyreoidálnych testov

a) Aplikácia estrogénov. Hormonálna substitučná terapia u klimakterických žien, ale aj antikoncepcná hormonálna terapia a najmä gravidita zvyšujú tvorbu a väzobnú kapacitu TBG, takže stúpa hladina celkového T4, ale hladina FT4 a potom aj TSH sa podstatnejšie nemení. Aplikácia androgénov a anabolík môže mať opačný efekt.

b) Farmakologické dávky glukokortikoidov majú mechanizmom spätnej väzby na sekréciu nie len CRH a ACTH, ale aj TRH a TSH z hypotalamo-hypofýzárneho systému blokádny efekt.

c) Dopamín aplikovaný napr. v infúziách tiež blokuje sekréciu TRH–TSH a oba lieky môžu znížiť prv zvýšené hladiny TSH aj u klinicky zjavnej primárnej hypotyreózy a laboratórne maskovať tak jej prítomnosť.

d) Propranolol a iné β -blokátory, ktoré sa často aplikujú u floridných tyreotoxikóz ako doplnková liečba hyperadrenergného stavu, ale aj u hyper-

tenzie a pri chronickom srdcovom zlyhaní čiastočne, tiež inhibujú konverziu T4 na T3 v tkanivách. U eutyreoidných môžu týmto mechanizmom β -blokátory mierne zvyšovať hladiny aj TSH.

e) Salicylany, sodanton, carbamazepím, furosemid, zvýšené VMK môžu vytesňovať z väzby T4 na TBG a ostatné plazmatické nosiče, čím sa zvyšuje hladina FT4, následne klesá aj TSH a únikom FT4 do tkanív, neskôr klesá aj hladina najmä celkového T3, ale aj T4. Môže to podobne ako v prvej fáze low thyroxine syndrómu imitovať (subklinickú) tyreotoxikózu, v druhej fáze hypotyreózu.

f) I. v. aplikovaný heparín stimuluje lipoproteínovú lipázu, ktorá uvoľňuje VMK, ktoré potom tiež vytesňujú T4 z väzby na TBG, čím sa môže zvýšiť hladina FT4 aj v laboratóriu uschovávaných vzorkách krvi, odobraných pacientom na diagnostiku tyreopatií, liečených infúziou heparínu alebo inj. fraxiparínu.

g) Liečba lítom u depresie môže podobne ako aplikácia jódomých preparátov asi u 10 % pacientov indukovať skutočnú hyper- alebo hypotyreózu, hlavne u tých, ktorí mali alebo majú pozitívne autoprotilátky TPO.

Z povedaného vyplýva, že tyreoidálne parametre by sa preto cielene a individuálne mali indikovať a interpretovať skúseným klinikom len po pečlivom komplexnom klinickom vyšetrení pacienta podľa možnosti mimo stresu závažnejšieho interkurentného netyreoidálneho ochorenia a mimo intenzívnej komplexnej farmakoterapie (3, 11)! Sú však možné aj ďalšie na obr. č. 2 nevyznačené situácie nesúladiu vzťahu TSH a FT4, ktoré zhrňuje tabuľka 1.

Existujú ešte aj ďalšie na obr. č. 2 a na tab. č. 1 nevyznačené, hoci zriedkavé, situácie nesúladiu FT4 a TSH, ako je napr. **kongenitálna rezistencia na tyreoidálne hormóny**. Vyskytuje sa 1:50 000 živonarodených detí. Stav je podmienený mutáciami beta-receptora pre tyreoidálne hormóny. Klinické prejavy sú rozmanité, ale laboratórne sa stav prezentuje až 2–3násobne zvýšenými hodnotami FT4 a FT3 pri súčasne normálnych, alebo dokonca ľahko zvýšených hladinách hybridných izoforiem TSH, v tomto prípade so zvýšenou biologickou aktivitou, ktoré nestúpajú po TRH stimulácii. Na udržanie normálneho metabolického stavu sú tu totiž potrebné zvýšené hladiny voľného T3 a T4. Postihnutí majú obvyčajne strumu, ako následok dlhodobej hyperstimulácie TSH, ktorou sa organizmus snaží udržať klinicky eutyreoidný stav. Laboratórne nevieme vzájomne rozlíšiť biologicky menej alebo viac účinné **izoformy TSH**, čo môže byť príčinou stavu zdanlivo neprimeranej sekrécie TSH vo vzťahu k zisteným hodnotám FT4. Interferencie metodík môžu vznikáť aj u autoimunitných tyreopatií s pozitívnymi autoprotilátkami proti tyreoidálnej peroxidáze (TPO-Ab), tyreoglobulínu (Tg-Ab) a najmä TSH-receptorom (TR-Ab, 3, 5).

Tabulka 1. Príčiny možného nesúladu vo vzťahu FT4/TSH za neprítomnosti tyreopatie

Test	TSH	FT4	Pravdepodobná príčina nesúladu	Odporúčané doplnkové vyšetrenia
FT4	Zvýš.	Nor.	1. Neliečená-mierna hypotyreóza 2. Podliečená hypotyreóza alebo zlá compliance pacienta	1. Zmerať TPO AL, opakuj TSH po 6 týž. 2. Zvýš dávku T4 a prever compliance liečeného pacienta!
FT4	Zniž.	Norm. alebo Zniž.	1. Mierna (subklin.) hypertyreóza 2. Nadmerná substitúcia preparátmi s obsahom T3	1. Autonómne fungujúci uzol (uzly) 2. Stanov T3 na vylúčenie T3-toxikózy!
FT4	Nor.	Zvýš.	1. Často počas liečby T4 preparátmi 2. Abnormita väzob.proteínu- FDH 3. Interferencia autoprotilátok (AL proti T4, HAMA alebo reumatoid. f.)	1. Očakávané vyššie FT4 s L-T4 pre hypotyreózu 2. Vyšetri FT4 inou alternatívnou metódou (ekvilibračnou, dialyzačnou)
FT4	Nor.	Zniž.	1. Lieky interferujúce s väzbou T4 na plazmatické nosiče 2. Gravidita	1. Stanov FT4 s minimálnou dilúciou! 2. Stanov FT4 alternatívnou albumín insenzitívnu metódou, prever štádium gravidity a normy metódy!
TSH	Zvýš.	Nor.	1. Prvé týžne substit. liečby hypotyr. 2. HAMA alebo iné interferencie	1. Znovu vyšetri TSH pred úpravou dávky. TSH môže perzistovať zvýšené mesiace u ťaž. hypotyreóz na liečbe T4 2. Vyšetri TSH znovu alter. metodikou!
TSH	Zniž.	Nor.	1. Prvé mesiace liečenia tyreotoxikóz 2. Podávanie glukokortik., dopamínu	1. Využi stanovenie FT4 a T3 na monitoring terapie, zníž. TSH môže perzist.
TSH	Nor. alebo Zvýš.	Zvýš.	1. TSH secernujúci pituitárny adenóm	1. Vyšetri TSH alternatívnou metódou! 2. TRH test, alebo T4 supresný test 3. Secernovaná TSH alfa subjednotka 4. Zobraz sellu (NMR, CT)!
TSH	Nor.	Zniž.	1. Centrálna hypotyreóza	1. Znížená bioaktivita, či imunoakt. TSH 2. Hľadaj iné príznaky hypopituitarizmu 3. Znížená odpoveď na podanie TRH

Napriek týmto skutočnostiam sa stanovenie TSH IMA metódami s citlivosťou pod 0,2 mIU najčastejšie odporúča ako jednotlivý parameter na diagnostiku a skrining funkčných porúch štítnej žľazy za ambulantných podmienok, pretože výkyvy TSH sú omnoho výraznejšie a rýchlejšie ako výkyvy T4 a FT4 i FT3. Pri pochybnostiach je vhodné však k TSH doplniť FT4 alebo obligátne súčasne stanovovať hneď oba parametre. Stanovením samotného TSH sme schopní odhaliť nie len klinické, ale aj subklinické formy hyper- a hypotyreózy, ktorých počet stúpa s vekom. Na vyvíjajúcu sa subklinickú hypotyreózu pri ešte normálnom FT4, ale už zvyšujúcom sa TSH upozorní najmä prítomnosť autoprotilátok TPOAb, prípadne aj nevyjasnená porucha menštruačného cyklu a sterilita (5). Na subklinickú hypertyreózu pri potlačenom TSH pod 0,5 mIU/l možno myslieť za prítomnosti uzlovej strumy, alebo pri solitárnom adenóme s nevysvetlenou, osamotenou paroxysmálnou alebo trvalou tachyibriláciou predsení najmä vo vyššom veku. Podobne pri laboratórne subklinických formách hyper- a hypotyreózy je potrebné vylúčiť predovšetkým vplyv rôznych liekov a vplyv stresu netyreoidálnych chorôb na tyreoidálne parametre (fázy low T3/T4 syndrómu), ktoré často znehodnocujú výsledky nemocničného skriningu tyreopatií u dospelých (3, 10, 11).

6. Kedy je klinicky užitočné k FT4 a TSH doplniť stanovenie aj FT3 a T3?

Chovanie sa T3 a FT3 kopíruje obvykle pohyby T4 a FT4, a preto stanovenie T3 a FT3 obvyčajne prináša len obmedzené nové informácie, ale zvyšuje náklady na diagnostiku. Pre diagnostiku hypotyreózy T3 má všeobecne nižšiu senzitivitu ako

T4, pretože T3 sa udržiava dlhodobe v normálnom rozmedzí zvyšujúcimi sa hladinami TSH a klesá až u pokročilejšej hypotyreózy. Naopak pacienti s low T3/T4 syndrómom majú skôr a hlbší pokles práve T3 ako T4 a vzostup rT3. Za určitých situácií však doplnkové stanovenie T3 a FT3 spolu s FT4 a TSH určitý význam má (3). Sú to tieto situácie:

- ako včasný signál recidivy hypertyreózy Gravesovho-Basedowho (GB) typu
- ako včasný signál úspešnosti terapie GB choroby tyreostatikami
- zvýšený T4 alebo paradoxne normálny T3 s potlačenou hladinou TSH pod 0,01 mIU/l u low T4/T3 syndrómu poukazuje na možnosť súčasne prítomnej, skutočnej hypertyreózy
- zvýšený alebo paradoxne normálny T3 v sére svedčí u amiodarónom liečených pre skutočnú hypertyreózu
- pacienti s uzlovitou strumou z jóddeficitnej oblasti so zvýšeným T3 pri potlačenom TSH, ale ešte normálnom T4 majú pravdepodobne T3-toxikózu alebo aspoň autonómiu uzlov.
- vzostup T3 u pacientov s nodóznou strumou, užívajúcich jódomé preparáty svedčí pre pravdepodobnosť vzniku jódov indukovaného tyreotoxikózy
- vysoký T3 sa obvykle najde aj u hypofyziálnych tumorov, nadmerne secernujúcich TSH
- vysoký T3 bez príznakov tyreotoxikózy býva aj u syndrómu rezistencie na tyroníny.

7. Použitie TSH na monitorovanie substitučnej hormonálnej terapie u primárnych hypotyreóz

Pomocou stanovenia TSH IMA metódami III. generácie možno regulovať či monitorovať aj

hormonálnu substitučnú terapiu T4-preparátmi u prv dokázanej hypotyreózy. Neplatí to však pre monitorovanie liečby tyreotoxikózy, kde TSH ostáva neraz dlho znížené aj v klinickej remisii. Ako cieľové optimálne hodnoty TSH na substitučnej terapii sa považujú 0,5–2,0 mIU/l. Dosahujeme ich však postupne, u detí obvyčajne vyššími počiatočnými dávkami T4 (4 µg/kg telesnej váhy na deň), u dospelých 1,6 µg/kg na deň, kým u starších ľudí je to len 1 µg/kg/ na deň s pozvoľným zvyšovaním v cca 1–2 mesačných intervaloch podľa klinickej tolerance dávky. Plnú substitučnú dávku teda nenasadzujeme ihneď, ale dosahujeme ju pozvoľna a to tým pomalšie, čím ide o vyšší vek pacienta a čím je vyššia pravdepodobnosť prítomnosti ICHS. Hodnotíme najmä stav srdca (prítomnosť ICHS, arytmie), svalstva a kostry (osteoporóza). Dávku zahajujeme u starších pacientov 25 µg/deň (u mladších 50 µg/deň) a zvyšujeme ju každých 6–8 týždňov, až dosiahneme cieľové hodnoty TSH 0,5–2,0 mIU/l, resp. pri intolerancii aj mierne vyššie (0,5–3,0 mIU/l TSH). FT4 sa pri týchto hladinách TSH často nachádza už v hornej tretine normálneho rozmedzia (3)!

Ak má pacient **nedostatočnú compliance**, potrebné je monitorovať adekvátnosť substitučnej terapie súčasným stanovením aj FT4 spolu s TSH. Prítomnosť pretrvávajúceho zvýšeného TSH pri normálnom FT4 svedčí práve pre zlú compliance pacienta, t.j. intermitentné či nepravidelné branie predpísaných denných dávok T4-preparátov, napr. účelove pred plánovanou kontrolou u ošetrojúceho lekára. Hladiny FT4 sa totiž pomerne rýchlo (cca za 9 hodín od podania) dostanú k norme na takejto účelove zvýšenej dávke T4 pred kontrolou, ale

úprava TSH potrebuje najmenej 6 týždňov trvalej pravidelnej medikácie, takže tu TSH slúži na monitorovanie compliance, podobne ako glykovaný hemoglobín A1c na monitorovanie dlhodobej glykémie u liečených diabetikov. Ak je substitučná terapia pravidelná a správne sa dodržiava, stačia po dosiahnutí eutyreózneho stavu ročne 1–2 kontroly TSH (v zime a začiatkom leta). Substitučnú dávku T4-preparátu je vhodné brať v stálom čase, najlepšie ráno nalačno, najmenej 2 hodiny pred jedlom a 4 hodiny pred aplikáciou rôznych liekov. Rôzne lieky sú totiž schopné ovplyvniť absorpciu T4 z GIT (napr. cholestyramín, ferosulfát, sukralfát, antacidá obsahujúce aluminium, antikonvulzanty, rifampicín, sojové proteiny, vitamíny ap.). U týchto stavov obyčajne je nutné dávku T4 mierne zvýšiť, aby sa TSH udržalo v optimálnom rozmedzí. V súčasnosti už sušenú štítnu žľazu s nekonštantným obsahom T4 na substitučnú terapiu hypotyreózy nepoužívame, podobne zriedka používame aj kombinované T4/T3 preparáty a výnimočne, len prechodne, T3-preparáty (napr. ako prechodnú supresívnu liečbu u diferencovaného ca thyreoidae).

8. Testovanie a monitorovanie liečby tyreopatií v gravidite

V gravidite spotreba T4 a potom aj jódu stúpa, a preto dennú substitučnú dávku u liečenej hypotyreózy zvyšujeme o cca 50 µg/deň, aby sme udržali cieľové eutyreoidné hodnoty TSH 0,5–2,0 mIU/l. Na monitorovanie terapie používame aj tu kombináciu TSH a FT4. Ich vyšetrenie indikujeme najmenej každé tri mesiace. Podobne na skrining hypotyreózy u žien v gravidite je najvhodnejšie

použiť TSH, prípadne znovu v kombinácii s FT4 a doplnkove, ak treba, aj stanovenie protilátok TPO-Ab. Ak je TSH zvýšené nad 4,0 mIU a TPO-Ab sú pozitívne, je potrebné zahájiť substitučnú terapiu matky T4-preparátmi. Ak sú autoprotilátky TPO-Ab negatívne, ide skôr len o prehĺbenie maternálneho deficitu jódu v gravidite (v 90%), ktorý stačí substituovať aplikáciou 200 µg KJ per os. Podobne, ak sa zaháji hormonálna substitučná terapia estrogénmi v menopauze, je tiež nutné mierne zvýšiť substitučné dávky T4, aby sa udržalo TSH v eutyreoidnom rozmedzí, pretože na estrogénoch sa zvyšuje hepatálna produkcia a hladina TBG (3).

9. Monitorovanie TSH pri supresívnej terapii u diferencovaného ca štítnej žľazy

Ak T4 aplikujeme u diferencovaného ca štítnej žľazy ako supresívnu terapiu, dávka T4 sa zvyšuje obvykle na 2,1 µg/kg/deň. Cieľom je totiž potlačiť TSH na hodnoty 0,05–0,1 mIU/L u menej rizikových pacientov bez kardiovaskulárnych problémov na zabránenie rekurencie TSH-dependentného ca, pretože normálne a ešte viac zvýšené hladiny TSH pôsobia ako stimulátor rastu, či recidívy týchto diferencovaných ca štítnej žľazy. U viac rizikových prípadov sú dávky T4 ešte vyššie a požadovaná hladina TSH je obyčajne až na či pod 0,01 mIU/l, t.j. na hodnotách, aké vidáme u klinicky manifestnej tyreotoxikózy. K normálnym hodnotám TSH sa vraciame u pacientov, ktorí nemajú detekovateľné hladiny tyreoglobulínu po vykonanej takmer totálnej chirurgickej tyreoidektómii a následnej ablácii zbytkov štítnej žľazy i nádoru následnou

radiojódovou terapiou, kde najmenej 5–10 rokov niet známkov rekurencie či perzistencie nádoru (3).

10. Súhrn

Pre potvrdenie funkčnej poruchy štítnej žľazy má v súčasnosti najväčší význam stanovenie voľného tyroxínu-FT4 a TSH IMA metódou III. generácie a posúdenie ich vzájomného recipročného vzťahu. Pre potvrdenie etiopatogenézy tyreopatie má nezastupiteľný význam aj stanovenie autoprotilátok proti tyreoidálnej peroxydáze (TPOAb), tyreoglobulínu (TgAb) a TSH receptorom (TRAb), ako aj rutinné vykonávanie tenkoihlovej biopsie štítnej žľazy pod sonografickou kontrolou s následným cytologickým zhodnotením získaného vzorku. Cytologické vyšetrenie má najväčší význam v diagnostike tyreoiditíd a karcinómov štítnej žľazy. Rozvojom tyreoidálnych funkčných testov sa zúžilo pole pôsobnosti a význam pôvodných radioizotopových vyšetrení v diagnostike tyreopatií, ako akumulačného testu i gamagrafie. Dominovali v polovici minulého storočia a venovali sme im vtedy samostatnú monografiu (9). Dnes akumulačný test používame prakticky len pri výpočte terapeutickej dávky rádiojódu. Gamagrafiu zväčša nahradila sonografia. Stanovenie autoprotilátok, ultrazvukové vyšetrenie štítnej žľazy, CT, NMR a iné zobrazovacie techniky medzi funkčné testy štítnej žľazy nepatria, a preto sa o nich tu nezmieňujeme.

doc. MUDr. Juraj Hrnčiar, CSc.

Interná klinika, Nemocnica F. D. Roosevelta,
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
e-mail: dsislakova@softip.sk

Literatúra

- Burman KD, Wartovsky L. Thyroid function in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2001; 17: 43–57.
- De Groot LJ. Dangerous dogma in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 151–164.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines, laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 4–104.
- Despers N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44: 440–445.
- Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Rasmussen NG et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 1990; 6: 211–214.
- Gupta MK. Thyropropin-receptor antibodies in thyroid disease: advances in detection techniques and clinical application. *Clin Chem Acta* 2000; 293: 1–29.
- Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women? The Rotterdam study. *Ann Int Med*. 2000; 132: 270–278.
- Heithorn R, Hauffa BP, Reinwein D. Thyroid antibodies in children of mothers with autoimmune thyroid disorders. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 24–28.
- Holan J, Hrnčiar J, Langer P. Choroby štítnej žľazy a radioaktívny jód. *Osveta Martin* 1973.
- Hrnčiar J, a kol. Endokrinné a hormonálne-metabolické choroby, ich racionálna diagnostika a liečba. *CentroMedian Banská Bystrica*, 2000: 308.
- Hrnčiar J. Skrining funkčných porúch štítnej žľazy u dospelých, gravidných žien a novorodencov. *DMEV* 2002; 5: 230–236.
- Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, et al. Všeobecná a klinická endokrinológia, AEP Bratislava 2004: 910.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1573–1575.
- Pearle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-causes and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet* 2001; 358: 861–865.
- Persani L, Ferretti E, Bogato S, et al. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3631–3635.
- Ross HA, Benraad TJ. Is free thyroxine accurately measurable at room temperature? *Clin Chem* 1992; 38: 1327–1331.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chemistry* 1996; 42: 141–145.
- Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem*. 1996; 42: 188–192.
- Wang R, Nelson JC, Weiss RM, et al. Accuracy of free thyroxine measurement across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000; 10: 31–39.
- Wartofsky L, Burman KD. Alteration of thyroid function in patients with systemic illness: the „euthyroid sick syndrome“. *Endocrinol Rev* 1982; 3: 164–217.
- Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. *Interní Medicína pro praxi*. 2004; 6: 295–299.