

CENTRÁLNÍ TYREOTOXIKÓZA A NON-COMPLIANCE

MUDr. Marek Slaměník

Interní oddělení a radiodiagnostické oddělení nemocnice Teplice

Popis případu 27leté pacientky s neurčitými potížemi přicházející do ordinace s diskrepancí tyreoidálních testů, při dalším vyšetřování zjištěn TSH produkující adenom hypofýzy. Pacientka se k navrženým léčebným modalitám postavila odmítavě.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 358–359

Tyreotropin (TSH) produkující hypofyzární tumory jsou vzácné, tvoří méně než 2 % všech adenomů a způsobují sekundární či centrální hypertyreózu. Typickým laboratorním obrazem je elevace všech tří tyreoidálních parametrů (TSH, fT3 a fT4), i když TSH může být i v normálním rozsahu, nikdy však není suprimované pod 0,5 U/ml, jak to bývá typicky u neléčené tyreotoxikózy jiné etiologie (Gravesova choroba, toxický adenom, polynodózní struma apod.). Rovněž štítná žláza obvykle bývá bez strukturálních změn, nenacházíme zde typický ultrasonografický obraz jako u Gravesovy choroby (hypoechogenní štítná žláza se zvýšenou vaskularizací). Je nutno odlišit syndrom rezistence na tyreoidální hormony, který je způsoben mutací β -receptoru pro tyreoidální hormony v hypofýze (bližší popis tohoto stavu je nad rámec sdělení) a je podobně jako TSH secernující hypofyzární tumory velmi vzácný. Často bývá centrální hypertyreóza jen velmi mírná a pacienti nemívají žádné periferní symptomy. Nadprodukce TSH může být spojena i s nadprodukcí jiných hypofyzárních hormonů, velmi často s růstovým hormonem (GH) či prolaktinem, výjimkou však není snížení produkce ostatních hypofyzárních hormonů, projevující se hypofunkcí periferních žláz, z nichž nejzávažnější je centrální hypokortikalismus. Velké tumory mohou způsobit poruchy vizu, bolesti hlavy či jiné neurologické abnormality, naopak mikroadenomy jsou někdy velmi obtížně detekovatelné současnými zobrazovacími metodami.

K průkazu hormonálně aktivního adenomu je nutno poměrně složité vyšetřovací procedury. Vyšetření tyreoidálního panelu (TSH, fT3 a fT4) je nutné zopakovat a vyloučit laboratorní chybu. Jsou popisovány protilátky, které mohou interferovat s laboratorními sety a dávat tyto neobvyklé výsledky, proto je nutno vyšetřit protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg), proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) a proti TSH receptorům (anti-TSH či TRAK). Pokud jsou protilátky pozitivní, je adenom hypofýzy velice nepravděpodobný a zřejmě se jedná o interakci heterofilních protilátek s laboratorním kitem. Bývá přitom TSH lehce zvýšeno a fT4 abnormální, fT3 bývá v mezích. Odlišení tohoto jevu je poměrně složité

a je důležité na tyto laboratorní diskrepance myslet a stanovit tyreoidální profil v jiné laboratoři včetně vyšetření celkových hormonů. Dále je nutné morfologické vyšetření štítné žlázy, nejlépe sonograficky. Dalším krokem při přetrvávání abnormálních tyreoidálních hormonů jsou dynamické testy a vhodné je rovněž stanovení α -podjednotky hypofyzárních polypeptidů (není v ČR běžně dostupnou metodou). TRH stimulační test prokazuje nedostačný vzestup TSH, stanovujeme také prolaktin, pokud máme možnost rovněž α -podjednotku (v 0. a 20. či 30. minutě po i.v. aplikaci, u nás se test provádí s 200 μ g protirelinu, v USA jsou i protokoly se stimulací 500 μ g). K vyloučení rezistence tyreoidálních hormonů se používá supresní test s T3 (doporučuje se jednorázová aplikace až 300 μ g T3, je možno použít i kombinovaný T4+T3 preparát na noc) a stanovení TSH a α -podjednotky cca za 48 hod. po léčbě. Pokud nedochází k supresi TSH, je tumor hypofýzy pravděpodobný. Nesmíme zapomenout na zobrazení hypofýzy. Jedinou uznávanou metodou je magnetická rezonance (MR) s kontrastem, kdy adenom se jeví jako výpadek ve vysycení hypofýzy kontrastní látkou, alternativně u pacientů s kontraindikací MR vyšetření lze užít CT, i když je výtěžnost menší. Pokud prokážeme adenom hypofýzy, měli bychom vyšetřit ostatní hypofyzární hormony či alespoň ověřit dostatečnou funkci periferních žláz. Obvykle se doporučuje stanovení folikuly stimulujícího hormonu (FSH), luteotropinu (LH), u mužů také testosteronu, dále prolaktinu, GH a IGF-1, ranního kortizolu po klidném spánku, a pokud je hodnota abnormální, také stanovení bazální hodnoty ACTH. Při hladinách ranní kortizolémie pod 80 mg/l je centrální hypokortikalismus více než pravděpodobný a je potřeba dovyšetřit mineralogram, diurnální rytmus kortizolu a event. stimulační synactenový test k vyloučení periferní hypofunkce a zvážit substituční terapii kortikoidy, event. i mineralokortikoidy.

Léčba i nadále zůstává v rukou neurochirurgů či neuroradioterapeutů. Zejména u makroadenomů s rizikem poškození zraku by měla být metodou první volby. Její nevýhodou může být malá účinnost, v několika málo studiích je popisována recidiva produkce

TSH do 1 roku od transfenoidální operace až u 35 % pacientů. Dalším velkým zásahem do kvality života je možný rozvoj panhypopituitarismu s nutností doživotní polyaxiální substituční terapie (kortikoidy, tyroxin, pohlavní steroidy atd.). Záleží na zkušenosti pracoviště a na anatomických poměrech. Také po ozáření hypofýzy gamanosem se může rozvinout hypopituitarismus (u nás prozatím nebylo popsáno), či nemusí být dosaženo úplné eutyreózy, je popisována rovněž zvýšená incidence sekundárních tumorů. U mikroadenomů můžeme vyzkoušet medikamentózní léčbu. V současné době je ekonomicky nejprijatelnější vyzkoušet léčbu bromocriptinem, i když odpověď na ni je méně než u 20 % pacientů. Pozorujeme poměrně častý výskyt nežádoucích účinků. Dále lze vyzkoušet léčbu cabergolinem až do vystupňované dávky 2,5 mg/týden s efektem až u 30 % pacientů. Pokud neuspějeme, lze s úspěchem dle posledních studií (Kuhn 2000, Caron 2001) použít Lancreatid (či jiný retardovaný ekvivalent somatostatinového analogu) v úvodní dávce 30 mg 1x za 4 týdny a dle tolerance a laboratorní odpovědi dávku zvýšit. Léčba je však nesmírně ekonomicky náročná, vyžaduje souhlas revizního lékaře a je běžnější v terapii akromegalie (Čáp 2004), eutyreózy však dosáhneme až u 80 % pacientů. Poslední práce dokazují poměrně dobrý efekt předlčení analogy somatostatinu před chirurgickým výkonem, chybí však pro tuto možnost větší klinická data, zejména v podobě prospektivních randomizovaných studií. Samozřejmě můžeme invazivní a neinvazivní metody mezi sebou kombinovat, často po chirurgickém odstranění makroadenomů přistupujeme ještě k adjuvantní radioterapii.

Po operaci je nutno pacienta pečlivě vyšetřit a zjistit funkčnost reziduální hypofyzární tkáně a schopnost adekvátní reakce na stres. S odstupem cca 4 týdnů provádíme multiaxiální stimulační test s rychle působícím inzulinem (cca 0,1 U/kg tělesné hmotnosti, nutná hypoglykemie alespoň 2,2 mmol/l a méně), 200 μ g protirelinu a 100 μ g gonadorelinu i. v. a dle protokolu stanovujeme glykemii a hormony (obvykle v 0., 20., 60, 120. a 180. min., často jsou patrné regionální rozdíly). Vyšetření je lépe provádět za hospitalizace, zejména kvůli inzulinovému testu,

a mít zajištěn kvalitní žilní přístup. Podle výsledku event. hypopituitarismus substituujeme. Je nutná celoživotní dispenzarizace pacienta s pravidelnými MR kontrolami hypofýzy. Recidivy tumorů nejsou výjimečné a podle rozsahu a neurologického nálezu volíme pak adekvátní terapii. Z neinvazivních metod se popisuje efekt tyreostatika, pokud je přítomna manifestní tyreotoxikóza, samozřejmě s rizikem růstu tumoru (předpokládá se podobný princip jako u Nelsonova syndromu po bilaterální adrenalektomii). Je-li lokální nález nevhodný k ozáření a reoperace by byla riskantní, jsou zcela na místě analoga somatostatinu, ekonomická náročnost tohoto postupu je však značná (roční léčba průměrnou dávkou je přes 300 tisíc Kč).

Kazuistika

Pacientka 27 let, přichází k odbornému vyšetření pro patologické laboratorní hodnoty hormonů štítné žlázy, které byly stanoveny pro občasné palpitace. Z anamnézy: pacientka nikdy vážněji nestonala, v dětství jen běžné choroby, žádný úraz hlavy. Menses měla pravidelný, neužívala hormonální antikoncepci. V rodině nebyly tyreopatie ani jiné závažné choroby. Jedná se o studentku vysoké školy s dobrým socioekonomickým zázemím. TSH 6,5 U/ml (norma 0,5–4,5), fT4 28,4 pmol/l (norma 10,6–25,5), vyšetření bylo zopakováno v jiné laboratoři a byly dovyšetřeny protilátky a prolaktin: TSH 7,34 U/ml (norma 0,5–5,0), fT4 27,6 (norma 9,6–24,9 pmol/l), fT3 7,3 (norma 2,8–6,6 nmol/l), anti Tg neg., anti TPO neg., TRAK 3 j (norma do 9 j), prolaktin 14,6 mg/l (norma do 23), dále byla provedena sonografie štítné žlázy, která neprokázala patologii, nebyla zjištěna zvýšená vaskularizace při vyšetření doplerem. Bolesti hlavy ani diplopii pacientka nezjišťovala. Vyšetření na perimetru bylo bez výpadku zorného pole. Vzhledem k malým symptomům periferním byl předepsán jen metoprolol 12,5 mg při palpitacích a kontrolní odběry za 2 měsíce. Během této doby byla pacientka bez potíží i bez váhového

úbytku, TSH 6,35, fT4 27,8, bylo vysloveno podezření na centrální hypertyreózu. Bylo doporučeno vyšetření MR hypofýzy, kde se podařilo prokázat mikroadenom (dynamické testy nejsou v našich podmínkách dobře realizovatelné a vzhledem k zachytu na MR vyšetření bylo od nich upuštěno). Jednalo se o 8 mm veliký mikroadenom. Byly dovyšetřeny ostatní hormony, zjištěna elevace IGF1 435 mg/l lehce nad normu a bylo vysloveno podezření na adenom s kombinovanou nadprodukcí. Proto bylo doplněno kardiografické vyšetření, kde byl nález zcela normální bez známek hypertrofie. Byl nasazen bromocriptin, ale již po týdnu pacientka od léčby ustoupila pro výrazné nežádoucí účinky. Z tohoto důvodu byl nasazen cabergolin v úvodní dávce 1 mg/týden s relativně dobrou tolerancí, po třech měsících však nedošlo k úpravě ani jednoho parametru, pacientce byl navržen radikální postup. Ani jednu metodu však neakceptovala a nechtěla ani další dovyšetření ve specializovaném centru (navrženo předání na III. interní kliniku VFN), proto se dávka cabergolinu zvýšila na 2 mg/týden. Po dalších třech měsících byla provedena kontrola MR, nález bez progresu a změn, bohužel laboratorní nález bez regrese. Po dohodě s pacientkou byla vyzkoušena terapie octreotidem (Sandostatin LAR 20 mg), (jednalo se o pacientku pojištěnou u zaměstnanecké pojišťovny, proto byla léčba schválena bez výhrad), ale již po 1. injekci se opět projevovaly neurčité nežádoucí účinky, kvůli kterým již další aplikaci odmítla. S pacientkou byla znovu podrobně probrána celá situace, vysvětleny rizika neléčené centrální tyreotoxikózy a možné mírné akromegalie (vzhledem k horší spolupráci již dále nevyšetřováno), přesto nyní žádnou léčbu nechce, zůstává v dispenzarizaci, je kontrolována laboratorně cca 1–2x ročně. Osud pacientky co se týče prognózy je jistě nejistý.

Závěr

Centrální hypertyreóza je raritní onemocnění, jehož příčinou je buď syndrom rezistence hypofýzy

na tyreoidální hormony, nebo tumor hypofýzy produkující TSH. Léčba obou stavů je odlišná, proto je nutná pečlivá anamnéza, a zejména vyšetření hypofýzy kvalitní zobrazovací metodou (MR, jen při kontrastní CT). Před vyšetřením raději s terapií vyčkáme, zejména pokud nejsou plně vyjádřeny symptomy tyreotoxikózy. V literatuře jsou popisovány i možnosti terapie tyreostatiky, které lze využít k překání doby do chirurgického výkonu a navození eutyreózy, nejedná se však o terapii kauzální s rizikem nežádoucích účinků a možností progresu růstu adenomu. Jistě efektivnější je ovlivnění tvorby TSH přímo v hypofýze buď analogem dopaminu, či analogem somatostatinu. Budoucnost jistě ukáže další možnosti neinvazivní léčby těchto vzácných, ale závažných stavů, kdy se i nadále ve většině případů bez neurochirurgů neobejdeme.

Zcela svérázný je ovšem přístup relativně vzdělané pacientky s velkým negativizmem a nedůvěrou v agresivní léčebné postupy (radioterapie či neurochirurgie). Otázkou non-compliance se naše zdravotnictví příliš nezabývá a nejsou známy údaje o tomto zřejmě velice častém problému v ČR. V ordinacích se velmi často setkáváme s pacienty léčenými pro hypotyreózu, kteří mají trvale TSH zvýšeno i přes zvyšování dávky. Často nám tvrdí, že léčbu užívají pravidelně, ač obě strany vidí, že to není pravda. Bohužel nemáme možnost pacienta nějakým prostředkem mírně postrašit a více jej motivovat k léčbě. Otázka této konkrétní pacientky je extrémem s velice zajímavou diagnózou a čas ukáže, zdali se nechá k radikální terapii přesvědčit.

Literatura u autora

MUDr. Marek Slaměník

Interní oddělení a radiodiagnostické oddělení
nemocnice Teplice, Duchlovská 2378
e-mail: slamenik@bluetone.cz