

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Huy Robert Nguyen

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Huy Robert Nguyen

Studijní obor: Zdravotní laborant 5345R020

**OPTIMÁLNÍ INDIKACE K VYŠETŘENÍ FUNKCE ŠTÍTNÉ
ŽLÁZY**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

PLZEŇ 2021

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta zdravotnických studií

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Huy Robert NGUYEN**
Osobní číslo: **Z18B0136P**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Optimální indikace k vyšetření funkce štítné žlázy**
Zadávající katedra: **Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví**

Zásady pro vypracování

- Zpracovat seznam odborné literatury
- Stanovit cíl kvalifikační práce
- Zpracovat teoretickou a praktickou část práce dle požadavků FZS
- Popsat metodiku praktické části
- Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce
- Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS
- Dodržet citační normu

Rozsah bakalářské práce:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

- ZIMA, Tomáš a Univerzita Karlova. *Laboratorní diagnostika*. Praha: Galén, c2007. 906 s. ISBN 978-80-7262-372-3.
- BRUNOVÁ, Jana a Josef BRUNA. *Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií*. Praha: Maxdorf, c2009. 456 s. ISBN 978-80-7345-190-5.
- SCHNEIDERKA, Petr a Univerzita Karlova. *Kapitoly z klinické biochemie*. Praha: Karolinum, 2004. 365 s. ISBN 80-246-0678-X.
- LÍMANOVÁ, Zdeňka. *Štítná žláza*. 1. vyd. Praha: Galén, 2006. 371 s. ISBN 80-7262-400-8.
- NOTAS, George et al. Implementation of thyroid function tests algorithms by clinical laboratories: A four-year experience of good clinical and diagnostic practice in a tertiary hospital in Greece. *European Journal of Internal Medicine* [online]. August 2018, s. 81-86. ISSN 0953-6205. Dostupné prostřednictvím Science Direct. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.03.012>

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.**
Katedra záchranářství, diagnostických oborů
a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce: **1. června 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **31. března 2021**

PhDr. Lukáš Štich, MBA
děkan



Mgr. Stanislava Reichertová
vedoucí katedry

V Plzni dne 29. ledna 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 31.3.2021.

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Nguyen Huy Robert

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Optimální indikace k vyšetření funkce štítné žlázy

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Počet stran – číslované: 46

Počet stran – nečíslované: 23

Počet příloh: 2

Počet titulů použité literatury: 30

Klíčová slova: štítná žláza, TSH, fT4, fT3, anti-TPO, hypotyreóza, hypertyreóza

Souhrn:

Bakalářská práce je zaměřena na optimalizaci vyšetření funkce štítné žlázy a vypracování podkladů pro doporučený postup a je jedním z podkladů při vypracovávání doporučeného postupu diagnostiky funkce štítné žlázy na Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň. Bakalářská práce je rozdělena na dvě části - teoretickou a praktickou. Teoretická část se zabývá anatomii a fyziologií štítné žlázy, popisuje jednotlivá onemocnění štítné žlázy, jejich příčiny, klinické projevy a laboratorní diagnostiku. Poslední kapitola teoretické části se dále zabývá popisem jednotlivých doporučení pro diagnostiku poruchy funkce štítné žlázy. Praktická část se zabývá statistickým vyhodnocováním vyšetřovaných parametrů funkce štítné žlázy. Pro toto vyhodnocení byly využity výsledky vzniklé během 3 let na Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň. Laboratorní výsledky byly korelovány s klinickým stavem pacienta. V závěru bakalářské práce je navržen optimální systém diagnostiky funkce štítné žlázy a důraz je kladen na nejčastěji se vyskytující chyby v rutinní praxi.

Abstract

Surname and name: Nguyen Huy Robert

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Optimal assesment of thyroid function tests

Consultant: prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Number of pages – numbered: 46

Number of pages – unnumbered: 23

Number of appendices: 2

Number of literature items used: 30

Keywords: thyroid gland, TSH, fT4, fT3, anti-TPO, hypothyroidism, hyperthyroidism

Summary:

The bachelor thesis is focused on optimizing the examination of thyroid function and developing the basis for the recommended procedure and is one of the sources for developing the recommended methods for diagnosing thyroid function at the Department of Immunochemical Diagnostics - University Hospital in Pilsen. The bachelor thesis is divided into two parts, theoretical part and practical part. The theoretical part deals with the anatomy and physiology of the thyroid gland, their causes, clinical manifestations and laboratory diagnostics. The last chapter of the theoretical part depicts recommendations for the diagnosis of thyroid dysfunction. The practical part deals with statistical evaluation of the examined parameters of thyroid function. The results, that were collected for 3 years at the Department of Immunochemical Diagnostics - University Hospital in Pilsen, were used for this evaluation. At the end of the bachelor thesis, an optimal system for diagnosing thyroid function is proposed and the most common mistakes are emphasized.

Předmluva

Téma bakalářské práce jsem zvolil vzhledem k tomu, že vyšetření poruch funkce štítné žlázy tvoří plnou jednu třetinu všech vyšetření prováděných na Oddělení imunochemické diagnostiky (OID). Jedná se přibližně o 60 000 vyšetření ročně. Hlavním cílem bakalářské práce je tedy optimalizovat diagnostiku funkce štítné žlázy na základě podrobného rozboru vyšetření prováděných na OID v letech 2018-2021.

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, CSc. za odborné vedení práce, poskytování cenných rad, materiálních podkladů a čas, který mi věnoval. Dále bych rád poděkoval své rodině za podporu a trpělivost.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ	12
SEZNAM OBRÁZKŮ	13
SEZNAM TABULEK	14
SEZNAM ZKRATEK	15
ÚVOD.....	17
TEORETICKÁ ČÁST.....	18
1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA	18
1.1 Anatomie.....	18
1.2 Fyziologie	19
1.2.1 Syntéza hormonů štítné žlázy	20
1.2.2 Regulace	21
1.2.3 Metabolismus jodu	22
1.3 Další látky související s hormony štítné žlázy	23
1.3.1 Transportní bílkoviny	23
1.3.1.1 Thyroxin-binding globulin (TBG)	23
1.3.1.2 Transthyretin (TTR).....	23
1.3.1.3 Albumin.....	23
1.3.2 Autoimunitní protilátky	24
1.3.2.1 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO).....	24
1.3.2.2 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg)	24
1.3.2.3 Protilátky proti TSH receptorům (TRAK, anti-TSH TRAb)	24
2 ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	25
2.1 Eufunkční struma.....	25
2.2 Poruchy funkce štítné žlázy	26
2.2.1 Hypotyreóza.....	26
2.2.1.1 Centrální hypotyreóza	28
2.2.1.2 Periferní hypotyreóza	28
2.2.1.3 Subklinická hypotyreóza	29
2.2.1.4 Diagnostika hypotyreózy.....	29
2.2.1.5 Terapie hypotyreózy.....	30
2.2.1.6 Myxedémové kóma	30
2.2.2 Hypertyreóza (tyreotoxikóza).....	31
2.2.2.1 Diagnostika hypertyreózy	32
2.2.2.2 Terapie hypertyreózy.....	33
2.2.2.3 Gravesova-Basedowova choroba	34

2.2.2.4	Toxický adenom štítné žlázy a toxická polynodózní struma	34
2.3	Záněty štítné žlázy	35
2.3.1	Akutní infekční tyreoiditida.....	35
2.3.2	Subakutní de Quervainova tyreoiditida	36
2.3.3	Chronická lymfocytární tyreoiditida	36
2.4	Nádory štítné žlázy	37
2.4.1	Primární nádory	37
2.4.1.1	Papilární karcinom	37
2.4.1.2	Folikulární karcinom	38
2.4.1.3	Anaplastický karcinom.....	38
2.4.1.4	Medulární karcinom	38
2.4.2	Sekundární nádory	38
3	DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	40
3.1	Indikace k vyšetření funkce štítné žlázy	40
3.2	Vyšetřovací postup při podezření na tyreoidální dysfunkci	41
3.3	Vyšetřovací postup pro pacienty s potvrzenou primární hypotyreózou	41
3.4	Vyšetřovací postup pro pacienty s potvrzenou tyreotoxikózou.....	42
	PRAKTICKÁ ČÁST	43
4	CÍL A ÚKOLY PRÁCE	43
4.1	Hlavní cíl.....	43
4.2	Dílní cíle.....	43
5	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY	44
6	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU.....	45
7	METODIKA PRÁCE	46
7.1	Automatický analyzátor Unicel DxI 800 (Beckman Coulter)	46
7.1.1	Stanovení TSH v séru	47
7.1.2	Stanovení fT4 v séru.....	48
7.1.3	Stanovení fT3 v séru.....	48
7.1.4	Stanovení anti-TPO v séru.....	48
7.2	Referenční meze	49
8	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ	50
8.1	Pohlaví vyšetřovaných pacientů	50
8.2	Vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy.....	50
8.3	Parametry TSH, fT4 a fT3	51
8.3.1	Četnost poruch funkce štítné žlázy při vyšetření TSH + fT3 a TSH + fT4 + fT3	
	52	
8.4	Protilátky anti-TPO.....	53

8.5	Anti-TSH TRAb	54
8.6	TSH, fT4, fT3 a anti-TSH TRAb.....	55
8.7	Stanovení parametrů TSH, fT4 a fT3 při nízkých hodnotách TSH	55
8.8	Typické hodnoty u hypertyreóz	56
8.9	Typické hodnoty u hypotyreóz	57
	DISKUZE	58
	ZÁVĚR.....	61
	SEZNAM LITERATURY.....	63
	SEZNAM PŘÍLOH	67
	PŘÍLOHY	68

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Zastoupení pohlaví ve sledovaném souboru	50
Graf 2 Počet vyšetření TSH, TSH + fT4, TSH + fT4 + fT3, TSH + fT3	51
Graf 3 Četnost poruch funkce štítné žlázy při vyšetření TSH + fT3	52
Graf 4 Četnost poruch funkce štítné žlázy při vyšetření TSH + fT4 + fT3	53
Graf 5 Počet pacientů s vyšetřením anti-TPO více než 1 za 2 roky vzhledem k celkovému počtu vyšetření anti-TPO	53
Graf 6 Počet provedených vyšetření anti-TSH TRAb vzhledem k celkovému počtu vyšetření	54
Graf 7 Porovnání počtu pacientů s podezřením na hypertyreózu vzhledem k počtu vyšetření anti-TSH TRAb	54
Graf 8 Porovnání počtu vyšetření TSH, fT4, fT3 bez stanovení anti-TSH TRAb a TSH, fT4, fT3 se stanovením anti-TSH TRAb	55
Graf 9 Počet vyšetření s parametrem fT3 a bez parametru fT3	56

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Štítná žláza	19
Obrázek 2 Hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidální osa.....	22
Obrázek 3 Analyzátor Unicel DxI 800	47

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Charakteristika hormonů štítné žlázy – Trijodtyronin (T3) a Tyroxin (T4).....	21
Tabulka 2 Podíl navázaných tyreoidálních hormonů na transportní bílkoviny.....	23
Tabulka 3 Zjednodušená klasifikace tyreopatií.....	25
Tabulka 4 Souhrn symptomů hypotyreózy.....	27
Tabulka 5 Laboratorní hodnoty u hypotyreózy.....	30
Tabulka 6 Příčiny hypertyreózy.....	32
Tabulka 7 Laboratorní hodnoty u hypertyreózy.....	33
Tabulka 8 Referenční meze vyšetřovaných parametrů štítné žlázy.....	49
Tabulka 9 Počet vyšetření parametrů štítné žlázy a jejich procentuální hodnota z celkového počtu vyšetření.....	51
Tabulka 10 Typické hodnoty u pacientů s hypertyreózou.....	56
Tabulka 11 Typické hodnoty u pacientů s hypotyreózou.....	57

SEZNAM ZKRATEK

ALP	alkalická fosfatáza
anti-Tg.....	protilátka proti tyreoglobulinu
anti-TPO.....	protilátka proti tyreoidální peroxidáze
anti-TSH TRAb.....	protilátka proti TSH receptorům
ATC	anaplastický karcinom
CRP	C-reaktivní protein
DIT	dijodtyrozin
ECT	extracelulární tekutina
FNAB.....	fine needle aspiration biopsy (aspirační biopsie tenkou jehlou)
ft3.....	volný trijodtyronin
ft4.....	volný tyroxin
FTC	folikulární karcinom
GB.....	Gravesova-Basedowova choroba
HIV	Human Immunodeficiency Virus (lidský virus imunitní nedostatečnosti)
hTSH.....	lidský tyreotropin
I ⁻	jodid
LT4.....	levothyroxin
MIT	monojodtyrozin
MTC.....	medulární karcinom
Na ⁺	kation sodný

NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu)
OID	Oddělení imunochemické diagnostiky
PTC	papilární karcinom
rT3.....	reverzní trijodtyronin
SHypo	subklinická hypotyreóza
T3	trijodtyronin
T4.....	tyroxin
TBG	tyroxin vázající globulin
Tg.....	tyreoglobulin
TPO.....	tyreoidální peroxidáza
TRAK.....	protilátka proti TSH receptorům (TSH-Rezeptor-Antikörper)
TRH	tyreoliberin
TSH.....	tyreotropin
TT3.....	celkový trijodtyronin
TT4.....	celkový tyroxin
TTR.....	transthyretin
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

ÚVOD

Štítná žláza je jedním z nejdůležitějších endokrinních orgánů, jejíž hormony zasahují a významně ovlivňují funkci ostatních orgánů. Onemocnění štítné žlázy je bohužel také nejčastějším endokrinologickým onemocněním – v České republice se odhaduje výskyt onemocnění štítné žlázy asi na 5 % populace. Charakter onemocnění je také ovlivňován různými faktory, které určují stupeň závažnosti onemocnění. Onemocnění štítné žlázy naštěstí jen vzácně způsobují smrt, ale dokážou život člověka velmi zkomplikovat (Šterzl, 2003).

Hypotyreóza či hypertyreóza (u obou onemocnění s možným lokálním nálezem strumy) bývají obvyklou diagnózou onemocnění štítné žlázy. Diagnostika onemocnění štítné žlázy byla v minulosti zakládána hlavně na subjektivních (únava, spavost, zácpa, padání vlasů u hypotyreózy) a objektivních příznacích (oční příznaky u Gravesovy-Basedowovy choroby, hypomimie nebo myxedém u hypotyreózy). Odlišností byl také postup při laboratorní diagnostice, kdy se na rozdíl od současnosti kombinovalo vyšetření bazálního metabolismu se stanovením cholesterolu. V současnosti se však v praxi tento způsob vyšetření laboratorních parametrů již neprovádí, jelikož je nahrazen využitím imunoanalytických metod, které jsou významně přesnější a spolehlivější – takovým příkladem je například ultracitlivé stanovení tyreotropinu (TSH) či stanovení volných hormonů a protilátek. Imunoanalytické metody jsou tedy velmi významné metody pro odhalení poruchy funkce štítné žlázy. Velkou výhodou imunoanalytických metod je také možnost lepší indikace a monitorace průběhu onemocnění. V dnešní klinické praxi se stanovení laboratorních parametrů pomocí imunoanalytických metod využívá nejen při screeningu ale dokonce i v primární a sekundární prevenci (Karlíková, 2013).

TEORETICKÁ ČÁST

1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

1.1 Anatomie

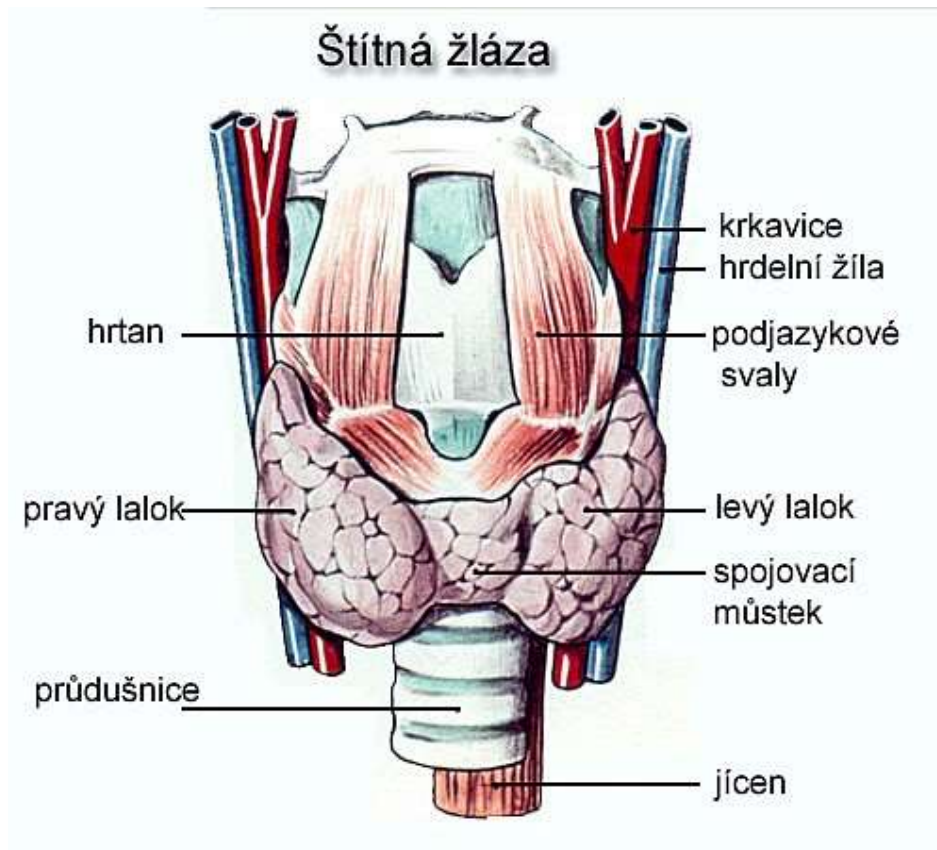
Štítná žláza (*glandula thyroidea*) je žláza s vnitřní sekrecí, jelikož hormony, které produkuje se vylučují přímo do krevního řečiště. Nalézá se na přední straně krku paratracheálně před hrtanem a jícnem. Štítná žláza je tvořena ze dvou laloků – pravý a levý lalok – propojené můstkem (*isthmus*). Oba laloky jsou 3-4 cm dlouhé a 15-20 mm široké. *Isthmus* štítné žlázy je 12-20 mm dlouhý a 20 mm široký a je umístěn pod prstencovou chrupavkou a jugulární jamkou. Tvarem připomíná motýla s otevřenými křídly nebo písmeno H. Štítná žláza je fyziologicky u dospělého člověka široká 6-7 cm a dlouhá 3-4 cm. Fyziologická hmotnost štítné žlázy je u dospělého člověka přibližně 15-25 g (u žen v dospělosti bývá žláza větší než u mužů). Štítná žláza je obecně asymetrická, kdy pravý lalok může být až dvakrát větší než levý lalok. Je zajímavé, že u pacientů s dextrokardií (stav, při kterém se srdce nachází v pravé části hrudníku) je poloha laloků obrácená, což naznačuje, že asymetrie v lalocích štítné žlázy může být ovlivněná polohou srdce (De Felice, 2016).

Štítná žláza je na povrchu kryta tenkým vazivovým pouzdem, které je tvořeno zevním listem a vnitřním listem. Mezi oběma listy se nachází cévní pletěň. Štítná žláza je velmi bohatě krevně zásobena pomocí *a. thyroidea superior* (větev *a. carotis ext.*), *a. thyroidea inferior* (větev *truncus thyrocervicalis*) a malá *a. thyroidea ima* (nekonstantní), která se převážně větví z *truncus brachiocephalicus* nebo přímo z oblouku aorty. Žilní odtok je zajištěn povrchovými žilami *vv. thyroideae superiores a mediae*, které ústí do *v. jugularis interna*, a *vv. thyroideae inferiores*, které ústí do *v. brachiocephalica sinistra*. Průtok krve štítnou žlázou je 50-100 mL/min, což je jedno z největších krevních průtoků v těle člověka (Grim, 2005; Límanová, 1995).

Štítná žláza se skládá ze skupin folikulů (váčků), které jsou různě velké. Folikuly jsou tvořeny jednovrstevnatou řadou buněk (tyreocytů), které produkují do nitra folikulu tekutinu, tzv. koloid. Koloid obsahuje z velké části glykoprotein tyreoglobulin (Tg), který se podílí hlavně na tvorbě hormonů štítné žlázy (T3 – trijodtyronin a T4 – tyroxin). Syntéza trijodtyroninu a tyroxinu probíhá na rozhraní buňky a koloidu. Folikuly jsou tedy funkční

jednotkou štítné žlázy. Kromě folikulárních buněk obsahuje štítná žláza také parafolikulární buňky neboli C-buňky. Tyto buňky produkují hormon kalcitonin, který se podílí na regulaci metabolismu iontů vápníků a fosfátů v krvi (Gardner, 2011; Grim, 2005; Límanová, 1995).

Obrázek 1 Štítná žláza



Zdroj: http://pro1.szs-tabor.cz/projekt/som/Obrazovy_pruvodce/tema/t14/1414.jpg

1.2 Fyziologie

Štítná žláza je endokrinní orgán, ve kterém probíhá nejen aktivní vychytávání jodu z krevního oběhu, ale také jeho koncentrace. Ve štítné žláze dochází k syntéze thyreoidních hormonů (hormony štítné žlázy), které jsou důležitou součástí regulace metabolismu u dospělých a hrají důležitou roli ve správném vývoji a diferenciaci centrální nervové soustavy u plodů. Thyroidní hormony jsou skladovány v thyreoglobulinu (Tg). Nedostatek thyreoidních hormonů (např. T4) může mít za následek neúplný vývoj plodu. Hlavní hormony štítné žlázy – trijodtyronin (T3) a tyroxin (T4) – jsou tvořeny v buňkách folikulů. Oba hormony obsahují dvě molekuly tyrozinu (aminokyselina). Rozdíl mezi trijodtyroninem a tyroxinem spočívá v počtu navázaných atomů jodu, kdy trijodtyronin (T3) má 3 atomy jodu,

zatímco tyroxin (T4) má 4 atomy jodu. Metabolickou přeměnou (dejodací) tyroxinu (T4) v periferních tkáních vzniká trijodtyronin (T3), ale také malé množství reverzního trijodtyroninu, který je metabolicky neúčinný. Dalším hormonem produkovaným štítnou žlázou (parafolikulárními buňkami) je kalcitonin, který ovlivňuje metabolismus iontů kalcia a fosfátů (Gardner, 2011; Ganong, 2005).

1.2.1 Syntéza hormonů štítné žlázy

Produkce trijodtyroninu (T3) a tyroxinu (T4) ve štítné žláze probíhá v několika krocích. V prvním kroku jsou jodidy (I^-) aktivně vychytávány ve folikulárních buňkách – tyreocytech – prostřednictvím Na^+ / I^- kotransporteru. Ve folikulární buňce dochází k oxidaci jodidu na aktivní jod, který je inkorporován do tyrozinových zbytků tyreoglobulinu (Tg). Enzym, který provádí oxidaci a vazbu jodidu, se nazývá tyreoidální peroxidáza (TPO) a působí za současného vlivu peroxidu vodíku (H_2O_2). Tyreoglobulin je glykoprotein, který poskytuje hlavní řetězec polypeptidu pro syntézu a skladování hormonů štítné žlázy. Posledním krokem je spojení 3-monojodtyrozinů (MIT), které vznikly navázáním jodu na 3. pozici tyrosinového zbytku Tg, a 3,5-dijodtyrozinů (DIT), které vznikly jodací MIT na 5. pozici tyrosinového zbytku. Spojením dvou molekul DIT vzniká tyroxin (T4). Spojením jedné molekuly DIT a jedné molekuly MIT vzniká trijodtyronin (T3). Vytvořené hormony jsou uskladněny v koloidu štítné žlázy jako součást tyreoglobulinu. (Tg). Stimulací štítné žlázy tyreotropinem (TSH) je Tg včleněn zpět do folikulární buňky, kde působením lysozomálních enzymů (proteázy, endopeptidázy, fosfatázy a další) dochází k hydrolytickému štěpení Tg a uvolnění T4, T3, DIT, MIT, I^- . Tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3) jsou secernovány do krve. Většina T4 a T3 se naváže na transportní bílkoviny (tyroxin binding globulin nebo albumin) a velmi malá část zůstává ve volné formě, tzv. free T3 (fT3) nebo free T4 (fT4). Procentuální zastoupení volných frakcí (fT4 a fT3) je u fT4 asi 0,01 % z celkového T4 a u fT3 0,1 % z celkového T3. Odštěpené molekuly MIT a DIT jsou dejodovány intratyreoidální dejodázou a uvolněný jodid je recyklován pro další syntézu tyreoidálních hormonů. V periferních tkáních dochází ke přeměně T4 na T3 pomocí enzymů dejodáz. Tyto selenodependentní enzymy konvertují z T4 metabolicky aktivní T3, ale i neaktivní formy rT3 (reverzní T3) (Pillai, 2020; Gardner, 2011; Límanová, 2011; Límanová, 1995).

Trijodtyronin (T3) je základním účinným hormonem v organismu. Jeho metabolická aktivita je více než 3 krát vyšší než T4. T3 navíc vzniká především v periferních tkáních přeměnou T4, jelikož štítná žláza secernuje převážně tyroxin (T4) a jen zhruba 20 %

trijodtyroninu (T3). Distribuční objem T3 je vyšší a jeho biologický poločas je 7 hodin (biologický poločas T4 je 6,5 dne). V tabulce 1 je uvedeno porovnání charakteristik hormonů štítné žlázy (Karlíková, 2013).

Tabulka 1 Charakteristika hormonů štítné žlázy – Trijodtyronin (T3) a Tyroxin (T4)

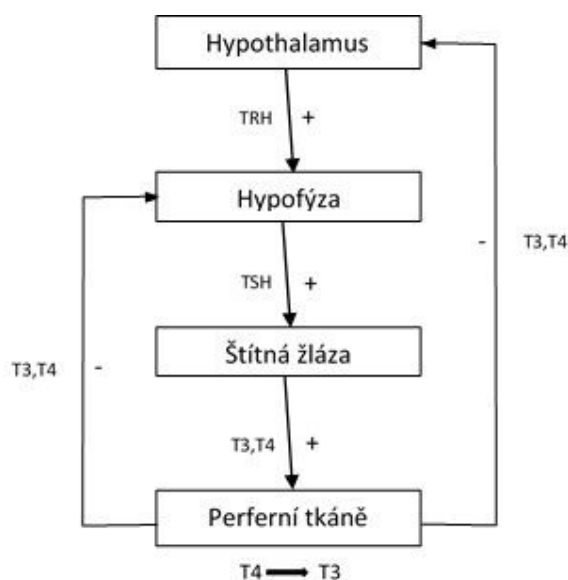
	Trijodtyronin (T3)	Tyroxin (T4)
Produkce ve štítné žláze (%)	20	100
Relativní metabolický efekt	1,0	0,3
Vázaná frakce (%)	99,9	99,99
Volná frakce (%)	0,1	0,01
Distribuční objem (L)	40	10
Buněčná frakce (%)	64	15
Biologický poločas (dny)	0,7	6,5

Zdroj: (Karlíková, 2013)

1.2.2 Regulace

Funkce štítné žlázy je regulována hlavně hypothalamo-hypofyzárně-tyreoidální osou (Obrázek 1). Adenohypofýza produkuje tyreotropin (TSH), který je v podstatě hlavním faktorem v regulaci syntézy hormonů štítné žlázy. Stimuluje proliferaci folikulárních buněk (tyreocytů) a především tím zvyšuje tvorbu hormonů T3 a T4 ve štítné žláze. Hypotalamický tyreoliberin (TRH) stimuluje syntézu a uvolňování TSH v adenohypofýze. Celá hypothalamo-hypofyzárně-tyreoidální osa je řízena zpětnovazebným systémem (znaménka + a - znázorňují pozitivní či negativní zpětnovazebnou regulaci.). Přítomnost dejdáz ve tkáních a v hypofýze ovlivňuje efektivitu T4 a T3. Množství jodu také významně ovlivňuje syntézu tyreoidálních hormonů (autoregulace). Posledním mechanismem regulace jsou protilátky stimulující nebo inhibující funkci štítné žlázy (Karlíková, 2013; Gardner, 2011).

Obrázek 2 Hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidální osa



Zdroj: vlastní

1.2.3 Metabolismus jodu

Jod (halogen) je nezbytný stopový prvek pro syntézu hormonů štítné žlázy (T3 a T4). Člověk získává jod z potravy nebo z vody. U dospělých je doporučený denní příjem jodu 150 µg. Optimální denní příjem je důležitý pro fyziologické fungování štítné žlázy. Pokud by byl dlouhodobý příjem jodu menší než 50 µg za den, došlo by pak k nedostatečné hormonální sekreci, ke zvětšení štítné žlázy (vznik strumy) nebo někdy i k hypotyreóze. Jodidovaná sůl (kuchyňská sůl), mořské ryby, vitamínové přípravky nebo léky s obsahem jodu jsou jedním z mnoha způsobů jak přijímat jod. Jod je zažívacím traktem (ve střevech) redukován na jodid (I⁻), který se z 90 % vstřebává již v tenkém střevě. Ze zažívacího traktu je absorbován a distribuován v extracelulární tekutině (ECT). Jodidy jsou z ECT vychytávány hlavně štítnou žlázou, ve které probíhá syntéza tyreoidálních hormonů (T3 a T4). Dalším orgánem, který vychytává jodid jsou ledviny (Zamrazil, 2014; Gardner, 2011; Límanová, 1995).

Za normálních okolností přijímá štítná žláza cca 120 µg jodidu za 24 hodin. Z těchto 120 µg využije 80 µg k tvorbě tyreoidálních hormonů (T3, T4), které následně skladuje v tyreoglobulinu (Tg). Zbytek vrací zpět do ECT. Množství organifikovaného jodu ve štítné žláze je cca 8-10 mg. Toto množství organifikovaného jodu představuje zásobárnu, kterou využívá organismus v období nedostatku jodu. Zásobní jodid ve štítné žláze stačí přibližně

na 100 dní. Příjem jodu můžeme snadno diagnostikovat z moči, jelikož je velké množství jodu přijatého z potravy vylučováno do moči (až 80 %) (Ganong, 2005; Gardner, 2011).

1.3 Další látky související s hormony štítné žlázy

1.3.1 Transportní bílkoviny

1.3.1.1 Thyroxin-binding globulin (TBG)

Tyroxin vázající globulin (TBG) je nejvýznamnější vazebný glykoprotein hormonů štítné žlázy. TBG váže zhruba 70 % celkové T3 (TT3 – total T3) a T4 (TT4 – total T4), které cirkulují v plazmě. Síla vazby TBG na T4 je asi dvacetkrát větší než vazba na T3. Zvýšené hodnoty můžeme nalézt při léčbě pomocí estrogenů nebo jsou fyziologicky zvýšené v těhotenství (Karlíková, 2013).

1.3.1.2 Transthyretin (TTR)

Transthyretin (TTR) je transportní protein vázající hormony štítné žlázy v plazmě, v mozkomíšním moku a v mozku. TTR je vázaný v komplexu s retinolem. Afinita TTR s T4 je desetkrát větší než s T3. TTR je také zdrojem rychle potřebného T4, protože je rychlost disociace T4 a T3 z TTR velmi rychlá. Zvýšená hodnota TTR může poukazovat na karcinom pankreatických ostrůvků (Gardner, 2011).

1.3.1.3 Albumin

Albumin je transportní bílkovina s vazebnými místy pro T4 a T3. Přestože je afinita T4 a T3 k albuminu menší, dokáže vázat zhruba 15 % cirkulujících T4 a T3 – důvodem je její vysoká koncentrace v séru. Stejně jako u TTR je disociace navázaných T4 a T3 velmi rychlá. Pro lepší představu jsou v tabulce 2 uvedeny podíly navázaných tyreoidálních hormonů na jednotlivé transportní bílkoviny (Gardner, 2011).

Tabulka 2 Podíl navázaných tyreoidálních hormonů na transportní bílkoviny

Hormon	TBG (%)	TTR (%)	Albumin
Tyroxin (T4)	65-70	10-15	15-20
Trijodtyronin (T3)	75-80	10	10

Zdroj: (Karlíková, 2013)

1.3.2 Autoimunitní protilátky

Při onemocnění reaguje organismus vytvořením protilátek (specifická látka, která se váže na antigen) proti antigenům (látky, které imunitní systém rozpozná a reaguje na ně). Autoimunitní protilátky se uplatňují proti tyreoidálním antigenům (tyreoglobulin, tyreoidální peroxidáza, TSH receptor). Mezi hlavní tyreoidální autoimunitní protilátky patří protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO), protilátky proti TSH receptorům (TRAK) a protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg). Pro laboratorní diagnostiku je výskyt autoproti látek (anti-TPO, anti-TG a TRAK) velmi užitečným markerem přítomnosti autoimunního onemocnění (Gardner, 2011).

1.3.2.1 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO)

Vysoká hladina anti-TPO je častým indikátorem poškození tyreocytů (sekundární odpověď na poškození buněk štítné žlázy), jelikož dochází k uvolnění tyreoidální peroxidázy. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze zpomalují činnost tyreoidální peroxidázy – enzymu, který se účastní oxidace jodidu na jod a jodaci tyrozinového zbytku na tyreoglobulin. Hodnoty anti-TPO jsou zvýšeny u pacientů s autoimunitní chronickou lymfocytární tyreoditidou (Hashimotova tyreoditida) (Límanová, 2011).

1.3.2.2 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg)

Protilátky proti tyreoglobulinu mají při diagnóze menší význam než anti-TPO. Přítomnost anti-TPO je při vyšetření většinou doprovázena pozitivitou na anti-Tg protilátky. Při laboratorní diagnostice nádorového marku je doporučeno stanovit tyreoglobulin (Tg) a anti-Tg zároveň, protože anti-Tg mohou interferovat při stanovení tyreoglobulinu (Tg) (Límanová, 2011).

1.3.2.3 Protilátky proti TSH receptorům (TRAK, anti-TSH TRAb)

Tyto protilátky můžeme rozdělit na dva hlavní druhy, kdy jeden typ protilátky stimuluje činnost štítné žlázy (protilátky TSH stimulační), zatímco druhý typ protilátky naopak inhibuje činnost štítné žlázy (protilátky, které inhibují TSH receptory). Stanovení hodnoty TRAK má důležitý diagnostický a prognostický význam, jelikož jsou TRAK protilátky hlavním markerem Gravesovy-Basedowovy choroby (GB). Díky TRAK tak můžeme sledovat úspěšnost léčby (pokles hladiny) u GB choroby (Límanová, 2011).

2 ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Onemocnění štítné žlázy, neboli tyreopatie, patří stále mezi celosvětově běžné a časté onemocnění. V České republice je tyreopatie velmi častá – odhaduje se, že asi 5 % populace je postiženo různými formami tyreopatie. Ženy jsou postiženy výrazně častěji než muži (až 8 krát častěji). Prevalence u žen nad 50 let je 10-15 %. U žen nad 70 let je prevalence dokonce 30-40 %. Závislost tyreopatií na věku je známo například u zánětů štítné žlázy, které jsou neobvyklé u dětí, ale naopak časté u starších žen jsou. Vlivy z vnějšího prostředí (deficit jodu v potravě, látky ovlivňující metabolismus jodu tzv. strumigeny, nedostatek selenu, infekce, radiace atd.) mohou také významně přispět ke vzniku tyreopatií. Další příčinou vzniku onemocnění štítné žlázy může být genetický původ, jako například ageneze štítné žlázy (vrozené nevyvinutí štítné žlázy) nebo vrozené poruchy receptorů či enzymů. Některá onemocnění štítné žlázy se sdružují s autoimunitními chorobami (diabetes mellitus I. typu, revmatoidní artritida, celiakie atd.) (Karlíková, 2013; Zamrazil, 2003).

Onemocnění štítné žlázy (tyreopatie) můžeme klasifikovat podle morfologické změny štítné žlázy, poruchy v produkci hormonů či etiologie onemocnění. Klasifikace tyreopatií není jednotná, proto se v praxi můžeme setkat se zjednodušenou verzí klasifikace (tabulka 3) (Zamrazil, 2003).

Tabulka 3 Zjednodušená klasifikace tyreopatií

Vrozené vývojové poruchy štítné žlázy	
Nemoci z nedostatku jodu	
Eufunkční struma	
Záněty štítné žlázy	
Poruchy funkce štítné žlázy	Hypotyreóza
	Hypertyreóza (tyreotoxikóza)
Nádory štítné žlázy	

Zdroj: (Zamrazil, 2003)

2.1 Eufunkční struma

Světová zdravotní organizace (WHO) klasifikuje strumu jako jakékoliv zvětšení štítné žlázy, které je patrné při fyzikálním vyšetření (hlavně pohmatem a pohledem) nebo při

objemu štítné žlázy pomocí ultrazvuku. Struma je u dospělých jedinců definovaná jako objem štítné žlázy, který je větší než 18 ml u žen a 22 ml u mužů. Eufunkční struma (neboli prostá struma) označuje stav, kdy je štítná žláza zvětšená, ale její funkce je fyziologicky v normě a je vyloučena spojitost s nádorem, zánětem, poruchou funkce či dalšími patologickými procesy. Z klinického hlediska dělíme strumu na formu difúzní a nodózní (uzlovitá). Difúzní strumu charakterizujeme jako celkové zvětšení štítné žlázy – jedná se o počáteční stadium zvětšení štítné žlázy, jejíž nejčastější příčinou je nedostatek jodu v organismu (jodopenie). Důsledkem nedostatku jodu v organismu je pak zvýšená stimulace růstu folikulárních buněk tyreotropinem (TSH). Nodózní struma je pokročilá fáze zvětšení štítné žlázy, kdy dochází k vytvoření jednoho či více uzlů ve žláze (uninodózní nebo polynodózní struma) (Zamrazil, 2003).

Po vyloučení jiných patologických příčin zvětšení štítné žlázy můžeme eufunkční strumu léčit několika způsoby. Základní léčbou eufunkční strumy, která je ve stadiu difúzní strumy, je podávání thyroxinu (T4) a jodu (konzervativní terapie). K chirurgickému zákroku přistupujeme, pokud je konzervativní terapie neúčinná nebo jde o polynodózní strumu s mechanickým syndromem (problémy s polykáním tuhých soust a případně tekutin). Terapie radiojodem (^{131}I) vede u eufunkční nodózní strumy ke zmenšení (Zamrazil, 2003).

2.2 Poruchy funkce štítné žlázy

2.2.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza (hypofunkce neboli snížená funkce štítné žlázy) je endokrinní onemocnění způsobené nedostatečnou produkcí hormonů štítné žlázy (thyroxinu a trijodtyroninu). Hypotyreózu můžeme podle místa poruchy klasifikovat na centrální a periferní. Periferní hypotyreóza (primární hypotyreóza) je způsobená poruchou funkce štítné žlázy. Centrální hypotyreóza vzniká při nedostatečné stimulaci štítné žlázy hypotalamo-hypofyzárním systémem. Centrální hypotyreózu můžeme dále specifikovat na hypofyzární (sekundární) hypotyreózu (v důsledku nedostatku hypofyzárního tyreotropinu, TSH) a na hypotalamickou (terciární) hypotyreózu, která je způsobená nedostatečnou tvorbou hypothalamického tyreoliberinu (TRH). Přibližně 95 % případů je způsobeno primární hypotyreózou. Celosvětově nejčastější příčinou vzniku hypotyreózy zůstává nedostatek jodu, následovaný Hashimotovou tyreoiditidou. V České republice v dnešní době již není hlavní příčinou hypotyreózy nedostatek jodu, ale chronická lymfocytární tyreoiditida Hashimotova, která je autoimunitního původu. Další příčinou jsou stavy po operacích štítné

žlázy (např. totální tyreodektomii, tj. úplné odstranění štítné žlázy), u kterých se hypotyreóza předpokládá (Sharma, 2020; Zamrazil, 2003).

Výskyt hypotyreózy je výrazně vyšší u žen než u mužů (poměr 8:1) – u žen starších 70 let je prevalence 15-20 % (prevalence s věkem stoupá). Hypotyreóza se vyvíjí pozvolna a často bez povšimnutí. Typickými příznaky hypotyreózy je únava, spavost, tloušťnutí, padání vlasů, snížená výkonnost a nápadná suchost kůže. U úplně vyvinuté periferní hypotyreóze se vytváří myxedém (hromadění hlenových látek v podkožním vazivu). Může se objevit svalová ztuhlost, intolerance chladu či zimomřivost, ale také zažívací potíže, jako zácpa a plynatost. Pacienti si také často stěžují na otoky víček a prstů. Výjimečně si všimnou, že mají hlubší hlas. Symptomy hypotyreózy souhrnně uvádí tabulka 4 (Stárka, 2010; Zamrazil, 2003).

Tabulka 4 Souhrn symptomů hypotyreózy

Subjektivní symptomy	
Tolerance tepla	zimomřivost
Spánek	spavost
Pocit výkonnosti	snížený, hl. psychické
Chuť k jídlu	snížená či normální
Zažívací potíže	obstipace (zácpa), meteorismus (plynatost)
Pohybové potíže	ztuhlost, bolesti kloubů a svalů
Objektivní symptomy	
Změny tělesné hmotnosti	zvýšení
Psychické a nervové změny	zpomalenost
Oběhové změny	bradykardie, tiché ozvy, snížený systolicko-diastolický rozdíl TK
Kožní změny	hrubá suchá kůže, myxedém
Oční změny	otoky víček

Zdroj: (Zamrazil, 2003, s. 38)

2.2.1.1 Centrální hypotyreóza

Centrální hypotyreózy jsou poměrně vzácná onemocnění, která jsou způsobena nedostatkem tyreotropinu (TSH) či nedostatkem tyreoliberinu (TRH). Nedostatek TSH je většinou zapříčiněn vrozenými nebo získanými poruchami hypotalamu či hypofýzy. Etiologie hypofyzárního poškození (neboli sekundární hypotyreózy) může být různorodá. Autoimunní onemocnění hypofýzy je v současné době nejčastější. Ve většině případů je hyposekrece (snížená sekrece) TSH doprovázena také sníženou sekrecí jiných hormonů hypofýzy, která se projeví gonadálními poruchami (vynechání menstruace u dospělých žen, poruchy potence a spermatogeneze u mužů). V pozdější fázi onemocnění se objevuje porucha funkce nadledvin. U dospělých je hypofýza často poškozena adenomem (nezhoubným/benigním nádorem). U dětí se vyskytuje kraniofaryngom – ten můžeme definovat jako intrakraniální benigní nádor, který se zvětšuje a utlačuje ostatní struktury ve svém okolí (např. adenohypofýzu či chiasma opticum – místo překřížení optických nervů). Hypotalamická hypotyreóza (terciární hypotyreóza) je mnohem vzácnější než hypofyzární hypotyreóza. Obvyklou příčinou terciární hypotyreózy jsou záněty mozku nebo demyelinizační procesy (např. při roztroušené skleróze) (Melmed, 2020; Límanová, 1995).

Ve srovnání s periferní hypotyreózou je centrální hypotyreóza většinou bez příznaků nebo s velmi nečetnými charakteristickými příznaky (není myxedém). Gonadální poruchy se vyskytují u periferní hypotyreózy až v pokročilejších stadiích onemocnění (Límanová, 1995).

V laboratorní diagnostice se TSH a volná frakce tyroxinu (fT4) vyšetřuje až po zátěžovém testu tyreoliberinem (TRH) – tímto rozlišíme hypofyzární hypotyreózu od hypotalamické hypotyreózy. Pokud se hladina TSH a fT4 po TRH testu zvýší (podání TRH pacientovi), pak se jedná o hypotalamickou hypotyreózu. U hypofyzární hypotyreózy se hodnoty TSH a fT4 před a po podání tyreoliberinu nemění. Léčba centrální hypotyreózy zahrnuje substituci tyreoidálních hormonů, společně s léčbou základních příčin onemocnění (Karlíková, 2013).

2.2.1.2 Periferní hypotyreóza

Obecnou příčinou periferní (primární) hypotyreózy je poškození štítné žlázy – jedná se o nejčastější typ hypotyreózy. Charakteristickým znakem periferní hypotyreózy je zvýšená hladina TSH v séru, jelikož hypofýza na nižší koncentraci T4 reaguje zvýšením produkce TSH. Nejčastější příčinou periferní hypotyreózy je chronická autoimunitní

tyreoiditida (Hashimotova tyreoiditida). Dalšími příčinami mohou být chirurgické zákroky štítné žlázy (tyreoidektomie), terapie radiojodem (^{131}I), tyreostatika po ozáření oblasti krku či po působení některých léků (např. sulfonamidy, perorální antibiotiky), lithia a psychofarmak. Vzácně může být způsobena vrozenou poruchou, jako ageneze štítné žlázy. V tomto případě jde o kongenitální primární hypotyreózu. V neposlední řadě může vznikat hypotyreóza při nedostatku jodu v oblastech s nízkým příjmem jodu (Huhtaniemi, 2018; Límanová, 1995).

2.2.1.3 Subklinická hypotyreóza

Subklinická hypotyreóza (SHypo) nastává v případě, že jsou hodnoty TSH zvýšené, ale hodnoty fT3 a fT4 jsou v normě. Subjektivní příznaky se nemusí objevit (možná únava, padání vlasů, u žen infertilita). Většinou je subklinická hypotyreóza zjištěna náhodně, když je pacient vyšetřován pro jiné onemocnění. Subklinická hypotyreóza se vyskytuje u 3-16 % dospělé populace s rostoucí prevalencí u starších lidí. Příčiny subklinické hypotyreózy jsou stejné jako u periferní hypotyreózy. Většina pacientů má chronickou autoimunitní tyreoiditidu, zejména Hashimotovu tyreoiditidu (výskyt u 40-67 % pacientů se subklinickou hypotyreózou). Pacienti mívají pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO). Další častou příčinou je léčba hypotyreózy radiojodem nebo lékem indukovaná subklinická hypotyreóza (např. amiodaron, lithium). Subklinická hypotyreóza je spojena se zvýšenou hladinou celkového cholesterolu (Huhtaniemi, 2018; Brunová, 2009).

2.2.1.4 Diagnostika hypotyreózy

Diagnózu hypotyreózy lze rozdělit do dvou fází. Během první fáze zjišťujeme, zda je nedostatek hormonů štítné žlázy. Je-li tomu tak, je cílem druhé fáze zjistit, které onemocnění způsobuje nedostatek hormonů štítné žlázy. Diagnostika hypotyreózy začíná anamnézou pacienta a fyzickým vyšetřením, který je následovaný laboratorními testy v případě, že je podezření na hypotyreózu. Je důležité při diagnostice vyloučit interference (drogy, léky), které mohou zkreslit výsledky vyšetření. Při laboratorní diagnostice se potvrzuje vzestup hladiny tyreotropinu (TSH) a pokles hladiny tyroxinu (T4) u periferní hypotyreózy. Hladina trijodtironinu (T3) je ve většině případů normální nebo snižená, ale pro diagnózu je nepodstatná a rutinně se neprovádí. V praxi se stanovuje volná frakce T4 (fT4), protože její hodnoty nejsou ovlivněny koncentrací transportních bílkovin v séru. U centrální hypotyreózy je TSH snižená (i normální) současně se sníženou hladinou tyroxinu a obvykle i trijodtyroninu. U subklinické hypotyreózy je hodnota TSH zvýšená, ale fT4 je v normě (často se zvýšenými hodnotami lipidogramu). Výskyt protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) ve vyšetření nám potvrdí přítomnost autoimunní tyreoiditidy např.

Hashimotovu tyreoiditidu. Laboratorní hodnoty hypotyreózy jsou uvedeny v tabulce 5. Je důležité také provést ultrazvukové vyšetření (sonografie) krku. Díky tomu můžeme zjistit, jestli je hypofunkce provázena zvětšením štítné žlázy (struma) (Huhtaniemi, 2018; Stárka, 2010).

Tabulka 5 Laboratorní hodnoty u hypotyreózy

Typ	TSH	fT4	fT3	anti-TPO	anti-Tg
Centrální	snížená nebo normální	snížená	(snížená)	negativní	negativní
Periferní	zvýšená	snížená	(snížená)	často pozitivní nález	často pozitivní nález
Subklinická	zvýšená	normální	(normální)		možná pozitivita

Zdroj: (Stárka, 2010)

2.2.1.5 Terapie hypotyreózy

Substituční léčba je v dnešní době základem terapie hypotyreózy. Podává se syntetický levothyroxin (LT4) – Euthyrox nebo Letrox, což je preparát, který obsahuje pouze syntetický tyroxin. Cílem substituční léčby je dosažení eutyreózy a remise onemocnění. Existují také preparáty, kde jsou kombinace T4 a T3 (Thyreotom – poměr 4:1). U mladých pacientů je možnost nasadit plnou dávku, která je účinná při potlačení příznaků hypotyreózy. Naopak u pacientů starších 50-60 let by měla být zahájena substituční léčba nízkými dávkami LT4, kterou postupně navyšujeme (navyšování po 4-6 týdnech) až do doby dosažení normální funkce štítné žlázy. Neléčená hypotyreóza může vést k myxedemovému kómatu (Huhtaniemi, 2018; Zamrazil, 2003).

2.2.1.6 Myxedémové kóma

Konečným stadiem hypotyreózy a život ohrožujícím stavem je myxedémové kóma. Je to život ohrožující stav. Typické případy myxedémového kómatu se projevují u starších osaměle žijících žen, které mají dlouhodobou hypotyreózu. Spouštěčem onemocnění je přidružená infekce nebo chlad. Tato těžká forma hypotyreózy se nejčastěji vyskytuje v zimních měsících, kdy jsou tyto ženy náchylnější k infekcím a podchlazení. V dnešní době se toto stadium díky péči a informovanosti lékařů vyskytuje pouze vzácně (Brunová, 2009).

U nemocného se objevuje hypotermie (tělesná teplota pod 35 °C) spolu s hypoventilací a u komatózního pacienta bradykardie. Objevuje se i hyperkeratóza, což je nadměrné rohovatění kůže. Má suchou chladnou kůži, případně myxedém. Často je přítomen perikardiální a pleurální výpotek, někdy také ascites (zvýšená množství volné tekutiny v dutině břišní). U nemocných nacházíme také hyponatrémii a hypoglykémii. Nemocní často umírají na srdeční arytmii, končící až srdečním selháním. Úmrtnost je vysoká (cca 60 % nemocných umírá) (Brunová, 2009).

2.2.2 Hypertyreóza (tyreotoxikóza)

Hypertyreóza neboli tyreotoxikóza je nadměrná koncentrace hormonů štítné žlázy (T4 a T3) v tkáních. Je způsobena zvýšenou syntézou (nadprodukcí) hormonů štítné žlázy, nadměrným uvolňováním preformovaných hormonů štítné žlázy nebo exogenním příjmem hormonů štítné žlázy (např. nevhodně zvolená léčebná dávka nebo úmyslné předávkování u psychicky nemocných pacientů). Hypertyreózu můžeme taktéž dělit na periferní (primární) a centrální formu (sekundární + terciární). Centrální formy hypertyreózy patří mezi raritní onemocnění, která jsou způsobena poruchou funkcí hypotalamu nebo hypofýzy. Příčinou této formy je například adenom hypofýzy, který produkuje v nadbytečné míře TSH. Periferní (primární) forma je u většiny pacientů (u více než 95 %). Mezi nejčastější příčiny periferní hypertyreózy patří Gravesova-Basedowova choroba, toxický adenom a toxická polynodózní struma. Nejběžnější příčinou pasivní nadprodukce hormonů štítné žlázy je silentní (tichá) tyreoiditida. Při silentní tyreoiditidě se uvolňují preformované tyreoidní hormony do oběhu, což je způsobeno destrukcí folikulů štítné žlázy prostřednictvím autoimunitního mechanismu. Další příčiny hypertyreózy jsou uvedené v tabulce 6. Prevalence hypertyreózy se odhaduje na 0,5-0,8 % v Evropě a 0-5 % v USA. Výskyt hypertyreózy se zvyšuje s věkem a je častější u žen. Záleží též na typu populace, výskytu autoimunitních onemocnění a stavu zásobení jodu v oblasti (Sharma, 2020; Kravet, 2016; Zamrazil, 2003).

Tabulka 6 Příčiny hypertyreózy

Nejčastější příčiny	Méně časté příčiny
Gravesova-Basedowova choroba	Počáteční fáze Hashimotovy tyreoiditidy
Toxický adenom	Poporodní tyreoiditida
Toxická polynodózní struma	Hyperemesis gravidarum
de Quervainova tyreoiditida	Struma ovarii, trofoblastový tumor
Silentní (tichá) tyreoiditida	Metastázy karcinomu štítné žlázy
Iatrogenní příčiny, indukovaná léky	nadměrná sekrece TSH (adenom hypofýzy)

Zdroj: (Brunová, 2009)

Klinické projevy hypertyreózy mohou být rozmanité. Projevy se pohybují od asymptomatických až po kritické (např. tyreotoxická krize), které často končí smrtí pacienta. Rozhodujícími faktory míry projevu hypertyreózy je příčina, výše nadprodukce tyreoidálních hormonů a délka trvání příznaků. Většina pacientů si prvotních příznaků ani nevšimne, protože se koncentrace hormonů štítné žlázy pomalu zvyšuje. Pacienti navíc často přisuzují příznaky jiným příčinám, např. únavu mohou připsat rodinným nebo pracovním povinnostem. Zvýšené množství cirkulujících hormonů štítné žlázy a zvýšená citlivost na cirkulující katecholaminy vede k hypermetabolismu, kdy pacienti často hubnou i při zvýšeném příjmu potravy. Pacienti mívají průjemy, jejich vlasy a nehty jsou jemné a lámavé, může se u nich objevit palpitace, třes končetin, intolerance tepla, struma, úzkost (někdy deprese), svalová slabost nebo nadměrné pocení. Charakteristické je také pálení očí a zvýšené slzení při spánku. Mezi kardiovaskulární příznaky patří tachykardie, arytmie nebo dušnost. U pacientů s dlouhodobě neléčenou hypertyreózou se může vyvinout fibrilace síní (10-15 % pacientů) nebo srdeční selhání (5,8 % pacientů). Mezi patognomické příznaky pro Gravesovu-Basedowovu tyreotoxikózu patří endokrinní orbitopatie pretibiální myxedém a akropachie (De Leo, 2016; Kravet, 2016).

2.2.2.1 Diagnostika hypertyreózy

Diagnostika hypertyreózy se odvíjí od klinických projevů. Stanovení TSH v séru je základním postupem při laboratorní diagnostice. TSH má nejvyšší senzitivitu a specificitu v diagnóze poruch štítné žlázy. Pro diagnózu je charakteristická snížená hladina TSH (u periferní formy je vždy snížená). Je-li hladina TSH nízká, měří se fT3 (volný trijodtyronin)

a fT4 (volný tyroxin), aby se rozlišila subklinická hypertyreóza (hypertyreóza s normální množstvím fT4 a fT3) od periferní hypotyreózy. Způsoby laboratorního vyšetření hypertyreózy se liší v závislosti na charakteristice populace, kultuře a socioekonomické sféře. Pro diagnostiku hypertyreózy je v Americe doporučeno použít test absorpce radioaktivního jodu (¹³¹I). V Evropě se upřednostňuje sonografické (ultrazvukové) vyšetření štítné žlázy a stanovení hladiny protilátek proti TSH receptorům (TRAK). Sonografie štítné žlázy a test absorpce radioaktivního jodu štítnou žlázou mají podobnou citlivost pro diagnostiku Gravesovy-Basedowovy choroby. Výhodou sonografie je, že se pacient nevystaví ionizujícímu záření. Sonografie také přesněji detekuje uzliny štítné žlázy. Při sonografickém vyšetření u Gravesovy-Basedowovy formy se zobrazí difúzně zvětšená hypoechogenní štítná žláza s vysokými průtoky krve při dopplerovském vyšetření. U Gravesovy-Basedowovy formy hypertyreózy jsou také často přítomny protilátky proti TSH receptorům (TRAK). Stanovení TRAK je navíc užitečné k predikci u pacientů s rizikem relapsu po vysazení antityroidních léků nebo pro detekci neonatální tyreotoxikózy u žen s Gravesovou-Basedowovou chorobou (protilátky TRAK procházejí placentou). Pro diagnózu subklinické hypertyreózy je typický pokles TSH a fyziologická hodnota fT4 a fT3. V tabulce 7 jsou uvedené laboratorní hodnoty u hypertyreózy (De Leo, 2016; Stárka, 2010).

Tabulka 7 Laboratorní hodnoty u hypertyreózy

Typ	TSH	fT4	fT3	Anti-TPO	Anti-Tg
Centrální	normální/snížená/ zvýšená	zvýšená	zvýšená	negativní	negativní
Periferní	snížená	zvýšená	zvýšená	často pozitivní nález (GB forma)	pozitivní nález u GB formy
Subklinická	snížená	normální	normální	možná pozitivita	možná pozitivita

Zdroj: (Stárka, 2010)

2.2.2.2 Terapie hypertyreózy

V první řadě je léčba zaměřena na zklidnění pacienta. Pacientům se podávají např. beta blokátory, které zmírní příznaky hypertyreózy (snížení tepové frekvence, zmírnění třesu

končetin atd.). Léčba hypertyreózy se rozděluje na iniciální fázi a definitivní fázi. V iniciální fázi jsou podávána tyreostatika (Thyrozil, Carbimazol nebo Propycil), aby se utlumila nadprodukce hormonů štítné žlázy. Iniciální fáze je upřednostňována jako primární léčba, zatímco definitivní léčba je nutná zvážit u pacientů s perzistentní nebo rekurentní hypertyreózou (např. u GB formy). Definitivní léčba zahrnuje tyreoidektomii (chirurgická léčba), léčbu radiojódem nebo dlouhodobou léčbu tyreostatiky (De Leo, 2016; Stárka, 2010).

2.2.2.3 Gravesova-Basedowova choroba

Nejčastější příčinou hypertyreózy je Gravesova-Basedowova choroba. Prevalence Gravesovy-Basedowovy choroby je odhadováno na 1 %, s převahou ženského pohlaví v poměru 8:1. Gravesova-Basedowova choroba je autoimunitní onemocnění. Hypertyreóza je způsobena autoimunitní reakcí na štítnou žlázu, což vede k produkci protilátek proti receptoru tyreotropinu (TSH) tzv. TRAK. Tyto protilátky stimulují TSH receptor na folikulárních buňkách štítné žlázy. Nekontrolovaná stimulace TSH receptoru způsobuje difúzní zvětšení štítné žlázy a nadprodukci a uvolňování hormonů štítné žlázy, jelikož neexistuje zpětná vazba na produkci protilátek proti TSH receptoru (TRAK). Charakteristické příznaky, jako endokrinní orbitopatie, akropachie nebo pretibiální myxedém, jsou jednoznačným znakem Gravesovy-Basedowovy choroby. Při laboratorním vyšetření jsou protilátky TRAK zvýšené. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) a protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg) mohou být normální nebo zvýšené. Hladina volného tyroxinu (fT4) a volného trijodtyroninu (fT3) bývá zvýšená (Huhtaniemi, 2018; Brunová, 2009).

Léčba Gravesovy-Basedowovy choroby začíná podáním tyreostatik (methimazol). U pacientů se pravidelně sleduje funkce štítné žlázy. Pokud nedojde ke zlepšení nebo se objeví vedlejší účinky, přecházíme k definitivní léčbě (tyreidektomie, léčba radiojódem) (Brunová, 2009).

2.2.2.4 Toxický adenom štítné žlázy a toxická polynodózní struma

Toxický adenom (uzel) je poměrně častou příčinou hypertyreózy, zejména v zemích s deficitem jodu. Toxické adenomy jsou benigní, izolované nádory štítné žlázy, které fungují autonomně. Nodulární tkáň získává schopnost produkce hormonů štítné žlázy nezávisle na stimulaci TSH, tzn. že produkuje hormony štítné žlázy bez ohledu na regulační mechanismy. Toxické adenomy jsou častější u starší populace a u žen. Příznaky jsou typické jako u Gravesovy-Basedowovy choroby, ale chybí endokrinní orbitopatie. Klinický obraz se často

zhoršuje po zátěži jodem (léky obsahující jod např. amiodaron, kontrastové látky při rtg vyšetření). Laboratorně nalézáme zvýšenou hladinu fT3, fT4 a sníženou hladinu TSH. Pomocí sonografie můžeme diferencovat izolovaný uzел od polynodózní strumy. Pro diagnózu je důležitá scintigrafie, která je doplněná biopsií k vyloučení maligního nádoru . (Brunová, 2009; Kostiuk, 2009)

V podstatě totéž platí pro případy hypertyreózy podmíněné toxickou polynodózní strumou, což je mnohočetné postižení štítné žlázy adenomy. Je též častější v zemích s nedostatkem jodu a postihuje primárně starší ženy (medián věku postižených jedinců je 75 let). Jde o důsledek dlouhodobého deficitu jodu, který vedl hlavně u starších žen k rozvoji netoxické strumy (normální funkce). Při náhlém zvýšení přísunu jodu (léky obsahující jod, z potravy apod.) dochází k manifestaci autonomní funkce jednotlivých uzlů a k rozvoji hypertyreózy (Huhtaniemi, 2018; Kostiuk, 2009).

Základem léčby jsou tyreostatika (stejně jako u GB choroby). Definitivní léčbou je buď chirurgické odstranění štítné žlázy (tyreoidektomie) nebo terapie radiojodem. Léčba radiojodem bývá velmi úspěšná jak u toxického adenomu, tak u toxické polynodózní strumy (Brunová, 2009; Kostiuk, 2009).

2.3 Záněty štítné žlázy

Zánět štítné žlázy (neboli tyreoiditida) klasifikujeme podle vývoje příznaků na akutní, subakutní a chronický. Pro upřesnění etiologie a patogeneze onemocnění se používají také termíny akutní infekční tyreoiditida, subakutní de Quervainova tyreoiditida a chronická lymfocytární tyreoiditida. Je však třeba zdůraznit, že jsou příčiny tyreoiditidy rozmanité a jejich klinické projevy mohou být také různorodé (Límanová, 2006).

2.3.1 Akutní infekční tyreoiditida

Akutní infekční tyreoiditida je velmi vzácné onemocnění, které je způsobené hnisavou infekcí štítné žlázy. Akutní infekční tyreoiditida může vznikat kvůli mykotické infekci, tuberkulóze či parazitární infekci – nejčastější příčinou je však bakteriální infekce (např. streptokok, stafylokok, enterobakterie). K infekci může dojít v souvislosti s chirurgickým výkonem na krku při nedodržení zásad asepse a sterility, ale také hematogenní cestou (endokarditida, sepse) nebo z okolí štítné žlázy (hnisavá tonzilitida, hnisavá periodontitida atd.). Osoby s oslabenou imunitou, jako například HIV pozitivní osoby nebo osoby užívající imunosupresivní léky, jsou zvláště ohroženi akutní infekční tyreoiditidou. Onemocnění se projevuje bolestivým zduřením na krku s lokálním erytémem (=zarudnutí).

Mezi příznaky řadíme také horečku a bolestivost štítné žlázy. Jedním z typických laboratorních nálezů je leukocytóza a zvýšená hladina proteinů akutní fáze (CRP). Aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB) je nejlepším laboratorním vyšetřením, protože umožní odběr materiálu na kulturační vyšetření. Tyreoidální funkce je většinou fyziologická. K dosažení nejlepšího léčebného efektu léčíme akutní infekční tyreoiditidu antibiotiky podle kulturačního vyšetření. Infekce štítné žlázy jsou potenciálně život ohrožující, pokud je nemoc pozdě diagnostikována nebo není zahájena vhodná antibiotická léčba (Huhtaniemi, 2018; Límanová, 2006).

2.3.2 Subakutní de Quervainova tyreoiditida

Subakutní tyreoiditida je častější u žen (poměr žen k mužům je 8:1) a její prevalence se odhaduje na 0,01-0,03 %. Předpokládá se, že subakutní tyreoiditida je primárně způsobena virovou infekcí (jako například virus spalniček, coxsackie, příušnice nebo adenoviry). Klinický projev subakutní tyreoiditidy se vyvíjí postupně během několika dní nebo týdnů – typickým projevem je zvýšená teplota (do 38 °C), pocity únavy a bolesti v krku. Stejně jako u akutní tyreoiditidy se projevuje bolestivým zduřením na krku, ale bez viditelného erytému – bolest může zahrnovat část laloku, jeden lalok nebo celou štítnou žlázu. Bolest často vyzařuje do horní části krku, čelisti, ucha nebo dokonce do horní části hrudníku. Během několika týdnů může bolest migrovat z jedné strany laloku štítné žlázy na opačnou stranu jako tzv. migrující tyreoiditida. Tyreotoxikóza s nízkou hladinou TSH a zvýšenými hladinami fT4 a fT3 přibližně u poloviny pacientů se vyskytuje se subakutní tyreoiditidou. Tyreotoxikóza vzniká v důsledku zánětlivého poškození a rozpadu tyreocytů štítné žlázy. V laboratorním nálezu pozorujeme urychlenou sedimentaci erytrocytů a zvýšenou koncentraci C-reaktivního proteinu (protein akutní fáze) při nepřítomnosti leukocytózy. Protilátky anti-TPO a anti-Tg bývají v normě. Sonografické vyšetření prokazuje hypoechogenitu zvětšeného laloku. Při cytologickém vyšetření nacházíme mnohоядерné buňky. Subakutní de Quervainovu tyreoiditidu léčíme nesteroidními antirevmatiky (u lehčích forem). U těžších forem se podávají kortikoidy (Huhtaniemi, 2018; Límanová, 2006).

2.3.3 Chronická lymfocytární tyreoiditida

Chronická lymfocytární tyreoiditida patří mezi autoimunitní choroby štítné žlázy. Klasickou formou chronické lymfocytární tyreoiditidy je Hashimotova tyreoiditida, která se vyznačuje strumou a v České republice je nejčastější příčinou hypotyreózy. Existují i další varianty chronické lymfocytární tyreoiditidy, které jsou dělené dle Volpého na Hashimotovu

tyreoiditidu, poporodní tyreoiditidu, chronickou lymfocytární tyreoiditidu bez strumy a fibrózní variantu chronické tyreoiditidy. Onemocnění postihuje více ženy než muže a výskyt významně stoupá s věkem. Chronické lymfocytární tyreoiditidy jsou častější v zemích s vysokým příjmem jodu. Průběh onemocnění obvykle přechází z hyperfunkce štítné žlázy do eufunkce a končí hypofunkcí. Mezi celkové příznaky patří únavový syndrom. Lokální příznaky zahrnují například pocit cizího tělesa v krku či tlaku na krku. V laboratorním vyšetření nalézáme vzestup protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) až u zhruba 90 % případů a vzestup protilátek proti tyreoglobulinu (anti-Tg) u 60-70 % případů. Diagnózu můžeme potvrdit pomocí aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB) a následně ji cytologicky vyšetřit. Sonografické (ultrazvukové) vyšetření štítné žlázy by mělo být součástí diagnózy kvůli výskytům uzlů. Léčba chronické lymfocytární tyreoiditidy spočívá v hormonální substituční terapii (levothyroxin). Ve výjimečných případech se používají kortikoidy, steroidní nebo nesteroidní antirevmatika (protizánětlivé léky) (Límanová, 2006; Volpé, 1975).

2.4 Nádory štítné žlázy

Nádory (karcinomy) štítné žlázy jsou nejčastější malignitou endokrinního systému. Lze je zařadit mezi vzácné choroby, protože jsou zastoupeny pouze v 1 % mezi všemi karcinomy – roční incidence se pohybuje kolem 50 případů na 1 milion obyvatel. Prognóza onemocnění závisí na mnoha faktorech. Karcinomy štítné žlázy jsou častější u žen než u mužů, avšak muži jsou spojeni s horší prognózou. Věk je také důležitým prognostickým faktorem. Osoby s vyšším věkem mají často horší průběh nemoci. Mezi další rizikové faktory patří rodinná anamnéza a předchozí zevní ozáření krku. Podle etiologie můžeme nádory štítné žlázy dělit na primární a sekundární (Jameson, 2013; Límanová, 2006).

2.4.1 Primární nádory

2.4.1.1 Papilární karcinom

Papilární karcinom (PTC) je nejběžnějším typem maligního epitelového nádoru štítné žlázy s folikulární diferenciací – tvoří přibližně 70-90 % maligních tyreoidálních nádorů. Nejčastěji se vyskytuje mezi 40. a 60. rokem věku. PTC se však typicky může objevit u dětí a dospívajících. Ženy jsou postiženy častěji než muži. Nádor se projevuje jako izolovaný uzel ve štítné žláze, který metastazuje do krčních uzlin a navíc často zakládá mikrometastázy do druhého laloku. Rozšíření metastáz (= druhotné ložisko nádorových buněk) do okolních struktur, jako jsou plíce, jícen, svaly atd., je známkou pokročilého stadia

karcinomu. Agresivita papilárního karcinomu je relativně malá (Jameson, 2013; Límanová, 2006).

2.4.1.2 Folikulární karcinom

Folikulární karcinom (FTC) patří rovněž k maligním epiteliálním nádorům vznikajících z folikulárních buněk. Zaujímá 15 % maligních tyreoidálních nádorů. Výskyt folikulárního karcinomu se v různých částech světa liší, je však častější v oblastech s nedostatkem jodu. Postižené jsou většinou ženy. FTC má tendenci se šířit hematogenními cestami neboli krevními cestami a zakládají vzdálené metastázy hlavně v plicích a kostech. FTC patří mezi karcinomy s vysokou agresivitou. Stejně jako PTC je schopen akumulovat radiojod, ale část z něj recidivuje a metastazuje (Jameson, 2013; Límanová, 2006).

2.4.1.3 Anaplastický karcinom

Anaplastický karcinom (ATC) patří mezi nejagresivnější nádory štítné žlázy, které se vyskytují v lidské populaci. Představuje maligní nediferencovaný nádor. Tvoří přibližně 5 % tyreoidálních nádorů a je tvořen z mnohoaderných buněk, které velice rychle metastazují do okolních struktur. Nejčastěji se vyskytuje u starších nemocných s dlouhodobou anamnézou strumy. ATC velmi špatně akumuluje radiojod. Chirurgický výkon je většinou indikován pouze v urgentních případech, např. při dušení. Před chirurgickou léčbou je doporučeno provést chemoterapii v kombinaci se zevním ozářením krku (Brunová, 2009).

2.4.1.4 Medulární karcinom

Medulární karcinom (MTC) vychází z parafolikulárních buněk (C-buněk) štítné žlázy a tvoří polygonální či vřetenovité buňky. Medulární karcinomy mohou být sporadické (75-80 %) či familiární (20-25%) a představují asi 8 % nádorů štítné žlázy. Familiární formy medulárního karcinomu jsou spojené s autozomálně dominantním typem dědičnosti a má tendenci metastazovat do jater. Jeho nádorovým markerem je zvýšená hladina kalcitoninu, který je produkován parafolikulárními buňkami. V případě objevení okolních metastazovaných uzlin je pacientům většinou indikována totální tyreoidektomie nebo krční disekce (Brunová, 2009; Límanová, 2006).

2.4.2 Sekundární nádory

Sekundární nádory štítné žlázy se vyskytují méně často. Jsou to nádory, které mají jiný původ a do štítné žlázy metastazují. Mezi sekundární nádory řadíme například

metastatický melanom či metastázy nádorů z okolních orgánů (larynx, trachea, farynx...)
(Límanová, 2006).

3 DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

3.1 Indikace k vyšetření funkce štítné žlázy

Poruchy funkce štítné žlázy ovlivňují široké spektrum systémů v lidském těle, proto jsou příznaky nemocí často nespecifické. I nejběžnější symptomy nemusejí být indikací pro vyšetření funkce štítné žlázy. Rozhodnutí pro vyšetření funkce štítné žlázy by mělo být na základě povahy a závažnosti klinických příznaků, rodinné anamnézy, prostředí pobytu, popřípadě výskytu autoimunitního onemocnění (např. Diabetes mellitus I. typu). Diabetes mellitus I. typu (cukrovka I. typu) je často spojována s poruchami funkcí štítné žlázy (asociace s hypotyreózou). Diabetes mellitus II. (cukrovka II. typu) typu nesouvisí s tyreoidální dysfunkcí, proto by se nemělo provádět vyšetření funkce štítné žlázy jen na základě přítomnosti cukrovky II. typu. Pokud se v rodinné či osobní anamnéze objeví informace o přítomnosti výskytu autoimunitního onemocnění (revmatoidní artritidy, diabetes mellitus I. typu, celiakie atd.), pak je doporučeno vyšetřit funkci štítné žlázy. Charakteristické příznaky deprese (např. nekončící únava, spavost apod.) mohou být indikátory k vyšetření funkce štítné žlázy kvůli možné asociaci s hypotyreózou. Další možnou indikací k vyšetření funkce štítné žlázy je abnormální růst nebo atypická změna chování u dětí a mládeže. Vyšetření funkce štítné žlázy by mělo být provedeno jako součást rutinního vyšetření pacientů s podezřením na strumu. Vyšetření funkce štítné žlázy je také doporučeno u pacientů s fibrilací síní, jelikož může být způsobena dlouhodobě neléčenou hypertyreózou (Límanová, 2011; National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Při laboratorní diagnostice tyreoidální funkce bychom měli dbát na akutní netyreoidální nemoci, které by mohly být příčinou falešně zvýšených nebo snížených parametrů a zkreslovat tak výsledky vyšetření. V případě výskytu akutní nemoci u pacienta nebo v době jeho rekonvalescence z akutního onemocnění je doporučeno vyšetření funkce štítné žlázy odložit. Důvodem tohoto je vysoký záchyt falešně abnormálních nálezů (hlavně u parametru TSH). K výjimce dochází v případě, pokud je akutní nemoc přímo spojená s poruchou funkce štítné žlázy. Základním laboratorním testem (screeningovým testem) je stanovení tyreotropinu (TSH). Pokud jsou hodnoty TSH mimo referenční meze, tak se stanoví volný tyroxin (fT4) popřípadě i volný trijodtyronin (fT3). Při podezření na centrální hypotyreózu je doporučeno stanovit rovnou TSH a fT4, protože hodnoty TSH mohou být v rozmezí referenčních hodnot. Laboratorní vyšetření je indikováno u rizikových skupin,

kde se pravidelně stanovuje hladina TSH. Stanovení protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) a protilátek proti tyreoglobulinu (anti-Tg) se u rizikových skupin doporučuje 1x za 1-2 roky. Do rizikových skupin patří těhotné ženy, pacientky s poruchou plodnosti, pacienti s autoimunitním onemocněním (DM I. typu, revmatoidní artritida, celiakie atd.) a pacienti léčení léky indikující poruchy funkcí štítné žlázy (amiodaron, lithium atd.) (Límanová, 2011; National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

3.2 Vyšetřovací postup při podezření na tyreoidální dysfunkci

Zjistíme-li z anamnézy nebo z klinického obrazu podezření na tyreoidální poruchu, pak je obecně doporučeno vyšetřit samostatně tyreotropin (TSH). Další laboratorní vyšetření provedeme pouze v případech, pokud není TSH v normě. Při hypofunkci (TSH je zvýšené) vyšetříme také fT4. Při hyperfunkci (TSH je snižené) vyšetříme navíc fT3 a fT4 (Příloha B – Zjednodušený algoritmus vyšetření funkce štítné žlázy). Tímto způsobem zamezíme zbytečným laboratorním vyšetřením. U pacientů s podezřením na centrální (sekundární) poruchu nebo u dětí a mládeže je nutno vyšetřit najednou TSH a fT4. Vyšetření je třeba opakovat, jestliže se symptomy rozvinou nebo zhorší. Druhé vyšetření by se mělo provádět minimálně 6 týdnů po prvním vyšetření, protože je nepravděpodobné, že by před tímto časovým intervalem poskytlo nové informace (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

3.3 Vyšetřovací postup pro pacienty s potvrzenou primární

hypotyreózou

Laboratorní diagnostika primární (periferní) hypotyreózy potvrzuje zvýšenou hladinu TSH a sníženou hladinu fT4. U potvrzené primární hypotyreózy je užitečné, aby se dodatečně vyšetřily protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO), protože je stanovení protilátek anti-TPO přínosné hlavně při včasné diagnostice příčiny hypotyreózy. Stanovení protilátek anti-TPO tedy slouží k potvrzení, zda jde o autoimunitní chorobu (např. Hashimotova tyreoiditida). U dospělých pacientů je opakované stanovení anti-TPO nadbytečné (doporučeno 1x za 1-2 rok), protože je při stanovení protilátek anti-TPO důležité pouze jestli jsou přítomny nebo nikoliv. Pro děti a mládež může být opakované vyšetření anti-TPO užitečné až v okamžiku, kdy přecházejí od dětské péče k dospělé. Je obvyklé, že je v okamžiku přechodu zavedeno období dočasného vysazení léku a opakované stanovení anti-TPO může sloužit jako potvrzení předchozí diagnózy (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

3.4 Vyšetřovací postup pro pacienty s potvrzenou tyreotoxikózou

Stanovení příčiny tyreotoxikózy (hypertyreózy) je klíčové a důležité, jelikož se léčebný postup k jednotlivým formám tyreotoxikózy liší – například pacienti s Gravesovou-Basedowovou nemocí (GB) vyžadují léčbu s antityreoidálními léky (tyreostatika), které utlumí nadprodukcí hormonů, případně se aplikuje tyreostatická dávka radiojódu. Definitivní léčbou GB je tyreoidektomie (chirurgické odstranění štítné žlázy). Je nepravděpodobné, aby tyreostatika měla léčebný vliv na toxickou nodózní strumu nebo tyreotoxikózu způsobenou tyreoiditidou. Správná diagnóza Gravesovy-Basedowovy nemoci umožní pacientovi, v případě objevení nových příznaků (zánět spojivek, hyperpigmentace kolem očí), vyhledat ihned odbornou pomoc (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Přítomnost protilátek proti TSH receptoru (TRAK) je znakem Gravesovy-Basedowovy nemoci. Podle provedených studií je stanovení protilátek TRAK u dospělých a dětí přesné, proto je stanovení protilátek TRAK doporučeno k odlišení Gravesovy-Basedowovy nemoci od jiných forem tyreotoxikóz. U dětí a mládeže se může stát, že protilátky TRAK budou chybět, ale současně s tím nám přítomnost protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) naznačuje, že tyreotoxikóza se pravděpodobně napraví spontánně. Vyšetření štítné žlázy ultrazvukem je užitečné pro diagnostiku Gravesovy-Basedowovy choroby pouze v případě, že jsou uzliny štítné žlázy hmatatelné (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

PRAKTICKÁ ČÁST

4 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

4.1 Hlavní cíl

Nejčastější problematikou vyšetření parametrů štítné žlázy je nesprávná indikace a nesprávné vyhodnocení vyšetření. Hlavním cílem praktické části bakalářské práce je tedy optimalizovat diagnostiku funkce štítné žlázy a upozornit na špatné indikace.

4.2 Dílčí cíle

1. Statistické vyhodnocení vyšetřovaných parametrů štítné žlázy.
2. Navržení systém nápravy nesprávně indikovaných a nesprávně vyhodnocených vyšetření.

5 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

1. Jaké úpravy musíme zařadit do diagnostiky funkce štítné žlázy, abychom předešli nesprávně indikovaným a nesprávně vyhodnoceným vyšetřením?

6 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Sledovaný soubor v této bakalářské práci byl získán z databáze Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň. Soubor obsahuje 54 951 vyšetření parametrů štítné žlázy (35 258 žen, 19 693 mužů) a to v období od 21. listopadu 2018 do 31. ledna 2021. Jednalo se pacienty z interních klinik FN Plzeň a interního oddělení FN Plzeň požadujícího vyšetření funkce štítné žlázy. Parametry štítné žlázy, které jsou součástí sledovaného, jsou TSH, fT3, fT4, anti-TPO, anti-Tg a anti-TSH TRAb. Pro zhodnocení dat a tvorbu všech grafů byl použit program Microsoft Excel 2016.

7 METODIKA PRÁCE

V popisu metodik jsem se soustředil na základní parametry (TSH, fT4 a fT3), které jsou prováděny na automatickém analyzátoru Unicel DxI 800 (Beckman Coulter). Tg a anti-TSH jsou prováděny jinými metodikami na jiných přístrojích. Vzhledem k rozsahu práce nezabíhám do těchto podrobností.

7.1 Automatický analyzátor Unicel DxI 800 (Beckman Coulter)

Ke stanovení hormonů štítné žlázy (TSH, fT4, fT3) a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) se využívají imunoanalytické metody. K vyšetření těchto parametrů využívá laboratoř imunochemické diagnostiky (Oddělení imunochemické diagnostiky, Fakultní nemocnice Plzeň) automatický analyzátor Unicel DxI 800 od firmy Beckman Coulter. Analyzátor Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, Inc.) je automatický analyzátor, který provádí kvantitativní imunochemické stanovení na principu chemiluminiscence s využitím paramagnetických částic (např. krystaly oxidu železa) potažené monoklonální protilátkou (resp. antigenem). Analyzátor využívá enzym zvaný alkalická fosfatáza – ta je chemickou reakcí působí na chemiluminiscenční substrát za vzniku záření, které je měřeno luminometrem. Systém poté převádí získané údaje k vyhodnocení (Unicel DxI Access Immunoassay System, 2020).

Analyzátor Unicel DxI 800 je klasifikován jako „random access“ analyzátor s výkonem maximálně až 400 testů za hodinu. Jeho největší výhodou je možnost doplňovat reagentie a spotřební materiály za provozu, bez nutnosti zastavení přístroje (Unicel DxI Access Immunoassay System, 2020).

Obrázek 3 Analyzátor Unicel DxI 800



Zdroj: <https://www.beckmancoulter.com/cs/products/immunoassay/dxi-800>

7.1.1 Stanovení TSH v séru

Tyreotropin (TSH) je glykoproteinový hormon skládající se ze dvou podjednotek. Uvolňuje se z adenohipofýzy a jeho význam spočívá ve stimulaci syntézy a uvolňování tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3). Hlavní klinické využití měření TSH je pro hodnocení stavu štítné žlázy. V současnosti vysoká citlivost a specifita metody měření TSH umožňuje klinickým laboratorům schopnost rozlišit různé úrovně suprese TSH spojené s Gravesovou-Basedowovou chorobou nebo subklinickou hypertyreózou (Access TSH 3rd IS, 2020).

Stanovení TSH je založeno na „sendvičovém“ neboli nekompetitivním imunoenzymatickém principu. Do reakční zkumavky se přidá vzorek (antigen) společně s myší protilátkou proti lidskému TSH (hTSH) konjugovanou s alkalickou fosfatázou (ALP) a paramagnetické částice potažené imobilizovanou monoklonální myší protilátkou proti lidskému TSH (hTSH). Lidské TSH (hTSH) se naváže na imobilizovanou monoklonální protilátku proti hTSH v pevné fázi. Alkalickou fosfatázou konjugovaná myší protilátka proti lidskému TSH (hTSH) reaguje s dalšími antigenními místy na lidském TSH (hTSH). Po inkubaci v reakční zkumavce následuje magnetická separace a promytí – tím se odstraní nenavázané látky. Do reakční zkumavky se poté přidá chemiluminiscenční substrát (Lumi-Phos 530) a záření, vzniklé reakcí v reakční zkumavce, se měří luminometrem. Záření, které je vyprodukováno, je přímo úměrné koncentraci TSH ve vzorku (Access TSH 3rd IS, 2020).

7.1.2 Stanovení fT4 v séru

Stanovení volného tyroxinu (fT4) je založeno na dvoukrokovém imunoenzymatickém principu. Vzorek se přidá do reakční zkumavky s monoklonální protilátkou proti tyroxinu (T4) navázanou na biotin, pufovaný roztok bílkoviny a pevnou fází potaženou streptavidinem. Monoklonální protilátka proti tyroxinu s navázaným biotinem se při první inkubaci naváže na pevnou fází a na volný tyroxin ve vzorku. Po inkubaci v reakční zkumavce se látky, které se nenavázaly na pevnou fází odstraní promytím. Dalším krokem je přidání pufovaného roztoku a konjugát trijodtyroninu (T3) s alkalickou fosfatázou (ALP). Tento konjugát se poté váže na prázdná vazebná místa na protilátce proti tyroxinu (T4). Po další inkubaci v reakční zkumavce se látky, které se nenavázaly na pevnou fází znovu odstraní promytím. Poté se přidá do reakční zkumavky chemiluminiscenční substrát (Lumi-Phos 530) a vzniklé záření se měří luminometrem. Záření, které je zde vyprodukováno, je nepřímo úměrné koncentraci volného tyroxinu (fT4) ve vzorku (Access Free T4, 2020).

7.1.3 Stanovení fT3 v séru

Ke stanovení volného trijodtyroninu (fT3) se využívá kompetitivního (soutěživého) principu. Vzorek je přidán do reakční zkumavky s monoklonální protilátkou proti trijodtyroninu (T3) konjugovanou s alkalickou fosfatázou (ALP). Během inkubace reaguje volný trijodtyronin (fT3) s protilátkou proti T3. Do reakční zkumavky se poté přidají částice potažené streptavidinem a biotinylovaný analog trijodtyroninu. Tyto částice se navážou na prázdná vazebná místa protilátky proti T3 prostřednictvím biotinylovanému analogu trijodtyroninu. Poslední krok stanovení je podobný jako v předchozích příkladech stanovení. Po inkubaci v reakční zkumavce se nenavázané látky odstraní promytím. Poté se přidá chemiluminiscenční substrát (Lumi-Phos 530) a záření vzniklé při reakci je měřeno pomocí luminometru. Záření je nepřímo úměrné koncentraci fT3 ve vzorku (Access Free T3, 2020).

7.1.4 Stanovení anti-TPO v séru

Sendvičovou metodou také stanovujeme protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO). Do reakční zkumavky přidáme vzorek a paramagnetické částice potažené tyreoidální peroxidázou (TPO). Protilátky anti-TPO se navážou na tyreoidální peroxidázu a po inkubaci se promytím odstraní nenavázané látky. Do reakční zkumavky se přidá Protein A konjugovaný s alkalickou fosfatázou (ALP), který se naváže na protilátku anti-TPO a znovu se inkubuje. Po inkubaci se znova promyjí nenavázané látky. Poté se přidá chemiluminiscenční substrát (Lumi-Phos 530) do reakční zkumavky. Vzniká záření, které je

měřeno luminometrem. Vyprodukované záření je přímo úměrné koncentraci anti-TPO ve vzorku (Access TPO Antibody, 2020).

7.2 Referenční meze

Referenční meze všech vyšetřovaných parametrů štítné žlázy jsou závislé na použité laboratorní metodě – to znamená, že se rozmezí normálních hodnot liší v jednotlivých laboratořích. Každá laboratoř si tedy musí stanovit vlastní rozmezí normálních hodnot. V tabulce č. 8 jsou uvedeny referenční meze používané na Oddělení imunochemické diagnostiky ve Fakultní nemocnici v Plzni.

Tabulka 8 Referenční meze vyšetřovaných parametrů štítné žlázy

Parametr	Referenční mez
TSH	0,547-3,707 mIU/L
fT4	7,62-16,10 pmol/L
fT3	3,8-6,0 pmol/L
anti-TPO	0-9 kIU/L
anti-Tg	0-30 U/mL
anti-TSH TRAb	0-1,5 IU/L

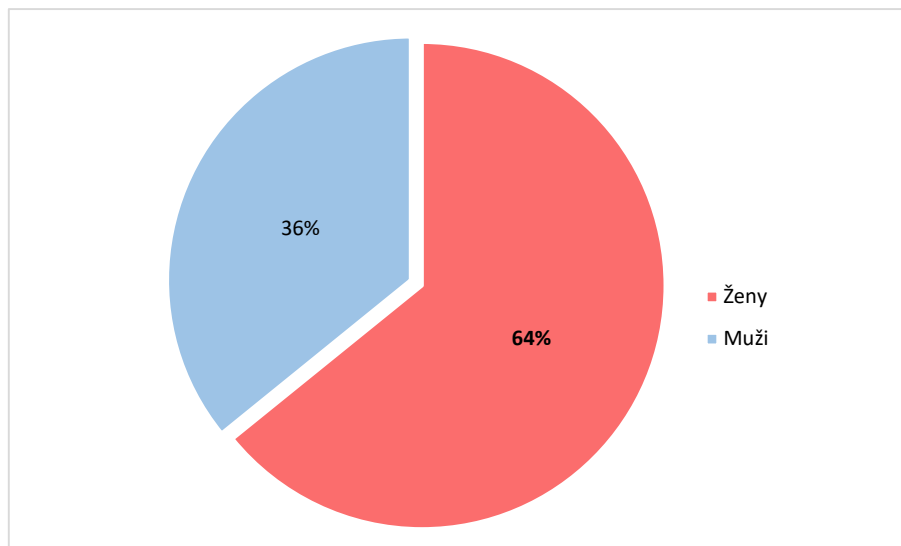
Zdroj: (Katalog laboratorních vyšetření, 2021)

8 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

8.1 Pohlaví vyšetřovaných pacientů

Graf č. 1 uvádí procentuální zastoupení pohlaví ve sledovaném souboru. Za období od 21. 11. 2019 do 31. 01. 2021 bylo vyšetřeno 19 693 (36 %) mužů a 35 258 (64 %) žen z celkových 54 951 vyšetření.

Graf 1 Zastoupení pohlaví ve sledovaném souboru



Zdroj: vlastní

8.2 Vyšetření jednotlivých parametrů štítné žlázy

V tabulce č. 9 jsou uvedeny celkové počty provedených vyšetření jednotlivých parametrů funkce štítné žlázy (TSH, fT4, fT3, anti-TPO, anti-Tg a anti-TSH TRAb) a jejich procentuální hodnota z celkového počtu (54 951) provedených vyšetření funkce štítné žlázy za období od 21. 11. 2018 do 31. 01. 2021. Nejčastějším vyšetřovaným parametrem je TSH, který byl vyšetřen v 53 306 (97 %) případech. Další parametr fT4 byl vyšetřen u 46 977 (85,49 %) pacientů, fT3 u 12 127 (22,07 %) pacientů. Protilátky anti-TPO byly vyšetřeny u 6 501 (11,83 %) pacientů, anti-Tg u 4 311 (7,85 %) pacientů a anti-TSH TRAb u 2 344 (4,27 %) pacientů.

Tabulka 9 Počet vyšetření parametrů štítné žlázy a jejich procentuální hodnota z celkového počtu vyšetření

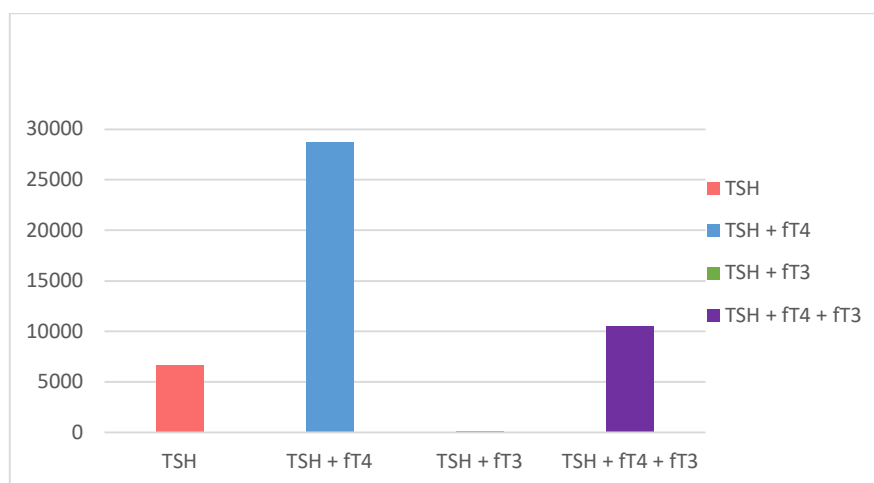
Parametr	Počet vyšetření	% z celkové počtu
TSH	53 306	97,00
ft4	46 977	85,49
ft3	12 127	22,07
anti-TPO	6 501	11,83
anti-Tg	4 331	7,88
anti-TSH TRAb	2 344	4,27

Zdroj: vlastní

8.3 Parametry TSH, ft4 a ft3

Pro screening dysfunkce štítné žlázy stačí stanovit parametr TSH, jelikož je samotný parametr TSH dostatečně citlivý k určení, zda jde u pacienta o hypotyreózu, hypertyreózu či má pacient normální funkci štítné žlázy. Samostatný parametr TSH byl stanoven u 6 674 pacientů. Společné vyšetření parametru TSH a ft4 bylo provedeno u 28 746 pacientů. Vyšetření TSH + ft3 bylo provedeno u 84 pacientů. Vyšetření všech tří parametrů (TSH, ft4 a ft3) štítné žlázy bylo provedeno u 10 528 pacientů. Hodnoty jsou znázorněné v grafu č. 2.

Graf 2 Počet vyšetření TSH, TSH + ft4, TSH + ft4 + ft3, TSH + ft3

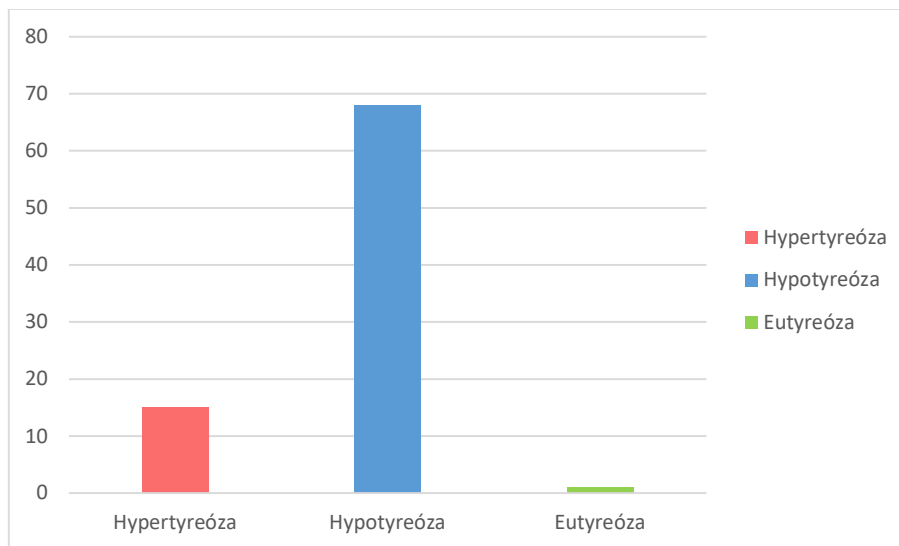


Zdroj: vlastní

8.3.1 Četnost poruch funkce štítné žlázy při vyšetření TSH + fT3 a TSH + fT4 + fT3

Společné vyšetření TSH a fT3 bylo provedeno u 84 pacientů. 68 pacientů mělo normální funkci štítné žlázy (eutyreóza). U 15 pacientů bylo podezření na hypertyreózu a u 1 pacienta bylo podezření na hypotyreózu. Vyšetření fT3 má význam indikovat pouze při podezření na hyperfunkci štítné žlázy (hypertyreózu). V případě vyšetření TSH + fT3 bylo indikováno nadbytečně 69 vyšetření. Hodnoty jsou znázorněné v grafu č. 3

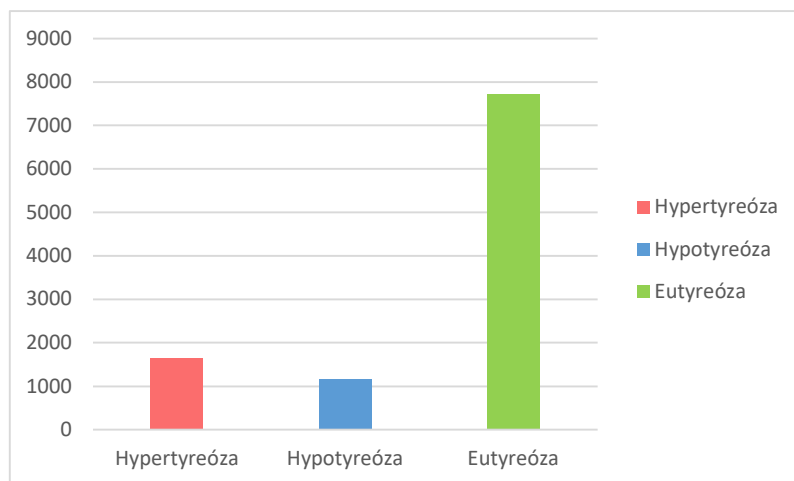
Graf 3 Četnost poruch funkce štítné žlázy při vyšetření TSH + fT3



Zdroj: vlastní

Při společném vyšetření TSH, fT4 a fT3 bylo zjištěno u 1 633 pacientů podezření na hypertyrózu. U 1 173 pacientů bylo podezření na hypoterózu a 7 722 pacientů mělo normální funkci štítné žlázy. Z hodnot a grafu č. 4 vidíme, že se provedlo nadbytečně vyšetření fT3 u 8 895 pacientů.

Graf 4 Četnost poruch funkce štítné žlázy při vyšetření TSH + fT4 + fT3

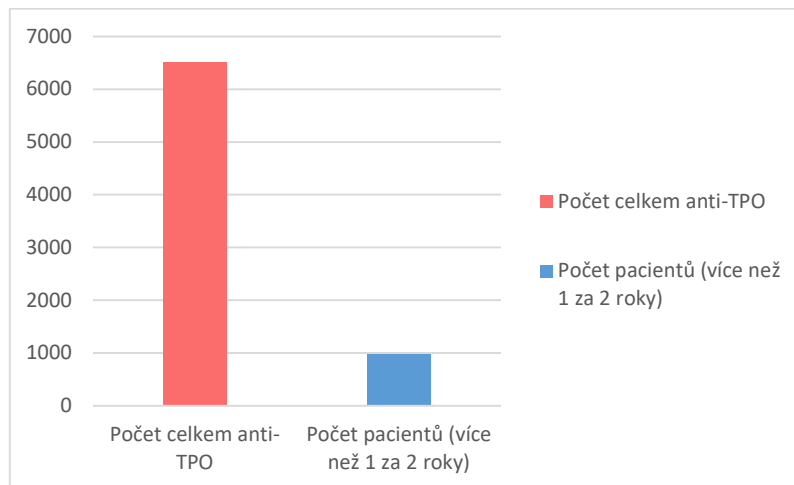


Zdroj: vlastní

8.4 Protilátky anti-TPO

Celkový počet provedených vyšetření anti-TPO za období od 21.11.2018 do 31.01.2021 byl 6 501. Z toho bylo 975 stanovení provedené více než 1 za 2 roky. Opakované stanovení anti-TPO má smysl provádět pouze maximálně 1 za 2 roky, protože nás informuje pouze o přítomnosti autoimunitní choroby štítné žlázy. V grafu č. 5 je znázorněn počet nadbytečných vyšetření (975) v porovnání s celkovým počtem provedených vyšetření anti-TPO.

Graf 5 Počet pacientů s vyšetřením anti-TPO více než 1 za 2 roky vzhledem k celkovému počtu vyšetření anti-TPO

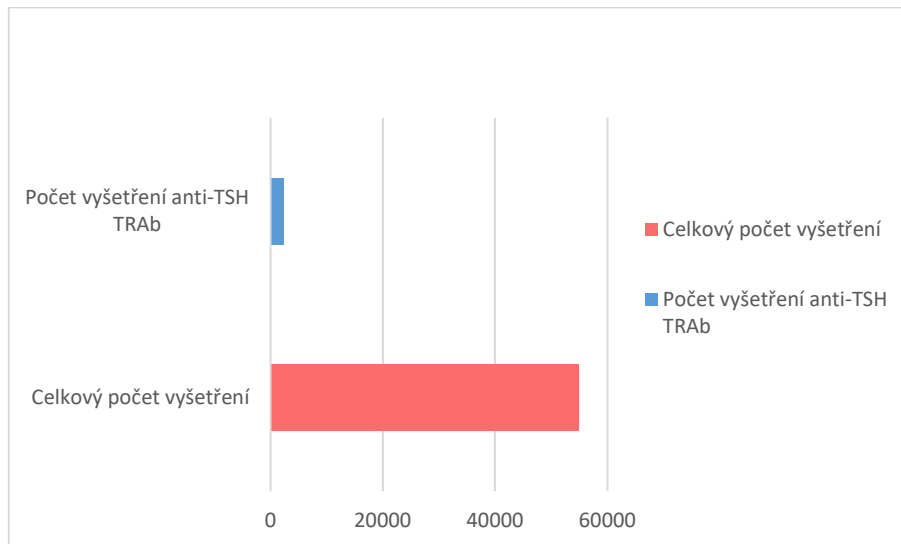


Zdroj: vlastní

8.5 Anti-TSH TRAb

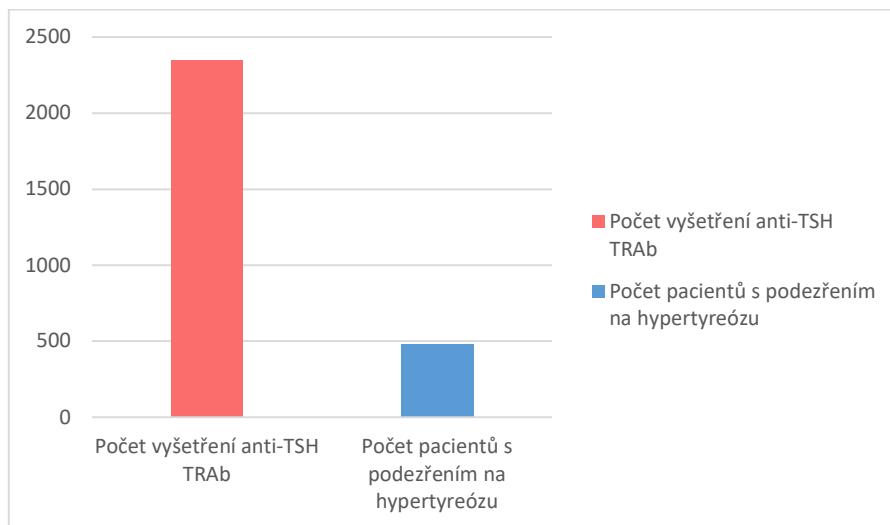
Anti-TSH TRAb se využívá k diferenciální diagnostice hypertyreóz. Za období od 21. 11. 2018 do 31. 01. 2021 bylo provedeno 54 951 vyšetření. Anti-TSH TRAb byl stanoven u 2 344 pacientů (znázorněno v grafu č. 6). Z těchto 2 344 vyšetření na anti-TSH TRAb bylo 480 pacientů s podezřením na hypertyreózu (znázornění v grafu č. 7).

Graf 6 Počet provedených vyšetření anti-TSH TRAb vzhledem k celkovému počtu vyšetření



Zdroj: vlastní

Graf 7 Porovnání počtu pacientů s podezřením na hypertyreózu vzhledem k počtu vyšetření anti-TSH TRAb

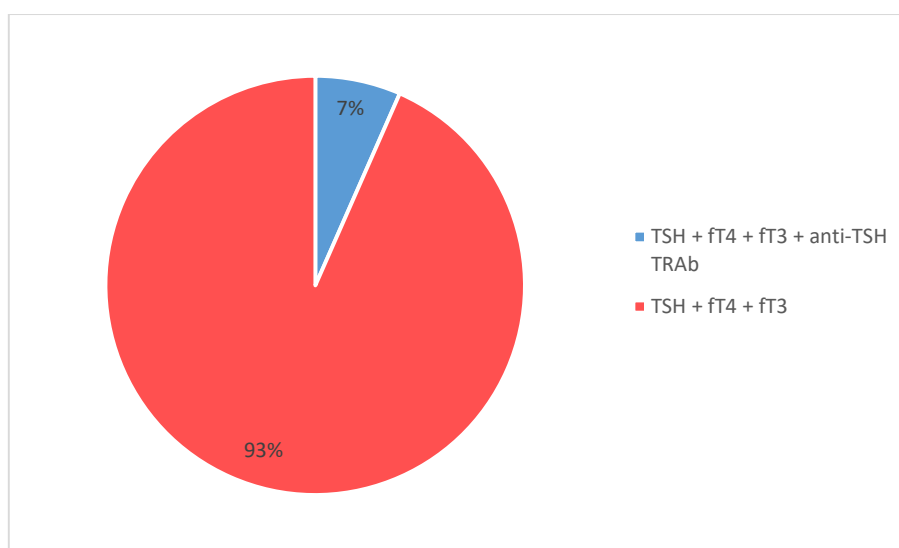


Zdroj: vlastní

8.6 TSH, fT4, fT3 a anti-TSH TRAb

Pacientům, kteří měli nízkou hodnotu TSH (hodnota od 0-0,3 mIU/L), tedy pacientům s hypertyreózou, bylo indikováno vyšetření parametrů TSH, fT4, fT3. Celkový počet vyšetřených pacientů bylo 681. Vyšetření parametrů TSH, fT4, fT3 bez stanovení anti-TSH TRAb bylo provedeno u 636 (93 %) pacientů. U zbylých 45 (7 %) pacientů bylo provedeno vyšetření parametrů TSH, fT4, fT3 společně se stanovením hladiny anti-TSH TRAb. Porovnání počtu vyšetření je znázorněno v grafu č. 8.

Graf 8 Porovnání počtu vyšetření TSH, fT4, fT3 bez stanovení anti-TSH TRAb a TSH, fT4, fT3 se stanovením anti-TSH TRAb

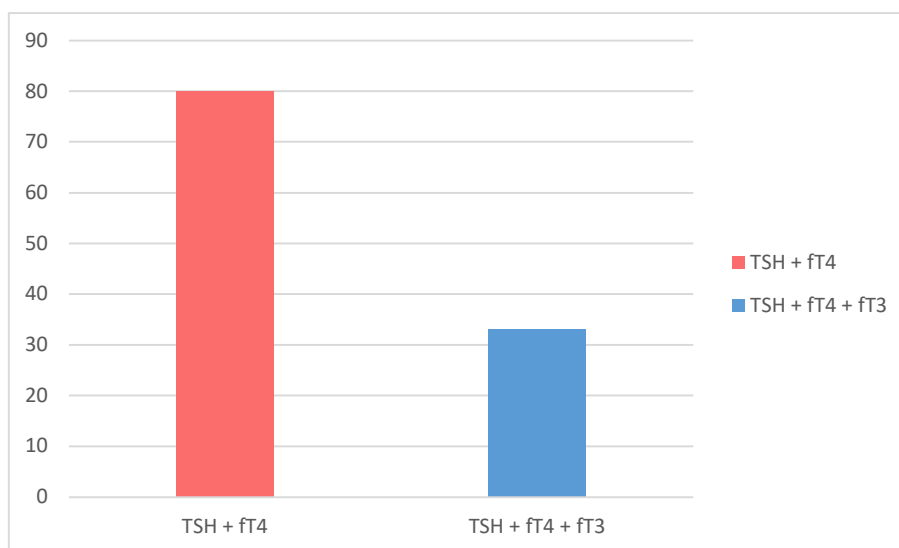


Zdroj: vlastní

8.7 Stanovení parametrů TSH, fT4 a fT3 při nízkých hodnotách TSH

U 113 pacientů s velmi nízkou hladinou TSH (pod 0,01 mIU/L) a vysokou hodnotou fT4 (nad 20 pmol/l) bylo po vyhodnocení výsledků vyšetření zjištěno, že pouze u 33 z nich bylo indikováno vyšetření TSH, fT4, fT3. U zbylých 80 pacientů došlo pouze ke stanovení TSH, fT4. Porovnání počtu indikovaných vyšetření je znázorněno v grafu č. 9.

Graf 9 Počet vyšetření s parametrem fT3 a bez parametru fT3



Zdroj: vlastní

8.8 Typické hodnoty u hypertyreózy

V tabulce č. 10 jsou uvedeny typické hodnoty u pacienta s hypertyreózou.

Tabulka 10 Typické hodnoty u pacientů s hypertyreózou

	TSH (mIU/L)	fT4 (pmol/L)	fT3 (pmol/L)
Pacient č. 1	0,001	47,9	20,8
Pacient č. 2	0,001	53,7	12,1
Pacient č. 3	0,001	56,3	10,9
Pacient č. 4	0,001	28,2	8,5
Pacient č. 5	0,004	51,2	15
Pacient č. 6	0,008	30,3	8,3
Pacient č. 7	0,001	52,8	20,9
Pacient č. 8	0,002	33,9	18,7
Pacient č. 9	0,004	35,2	10,2
Pacient č. 10	0,001	36,8	10,9

Zdroj: vlastní

8.9 Typické hodnoty u hypotyreózy

V tabulce č. 11 jsou příklady typických hodnot, které se vyskytují u pacientů s hypotyreózou.

Tabulka 11 Typické hodnoty u pacientů s hypotyreózou

	TSH (mIU/L)	fT4 (pmol/L)
Pacient č. 1	40,04	5,5
Pacient č. 2	51,93	4,1
Pacient č. 3	43,36	6,8
Pacient č. 4	63,653	4,3
Pacient č. 5	44,876	4,8
Pacient č. 6	35,01	3,4
Pacient č. 7	75,64	3,6
Pacient č. 8	44,69	4,1
Pacient č. 9	71,5	3,5
Pacient č. 10	64,207	3,6

Zdroj: vlastní

DISKUZE

Nesprávně indikované vyšetření, nesprávně vyhodnocené vyšetření či špatně vedená léčba tyreopatie může pacienta závažně poškodit. Také nadbytečné laboratorní vyšetření parametrů funkce štítné žlázy může pacienta nejen zatěžovat, ale také může zvýšit náklady na diagnostiku. V laboratorní praxi se hlavně setkáváme s nadměrným stanovením volných hormonů štítné žlázy (fT3 nebo fT4) – příkladem zbytečně prováděného vyšetření je stanovení volného trijodtyroninu (fT3). Vyšetření parametru fT3 by mělo být indikováno pouze při podezření na hyperfunkci štítné žlázy (hypertyreózu), zejména při diagnostice T3-toxikózy (hypertyreóza, kdy je TSH snižené, fT4 je v normě a fT3 zvýšené). Stanovení fT3 je také indikováno při monitoraci substituční terapie pomocí Levothyroxinu (LT4). V naší práci jsme zjistili, že za období od 21. 11. 2018 do 31. 01. 2021 byl parametr fT3 (kombinace stanovení TSH + fT3 a TSH + fT4 + fT3) vyšetřen nadbytečně u 8 964 pacientů. Vyšetření parametru fT3 bylo totiž provedeno u pacientů, kteří měli normální funkci štítné žlázy (u 7 790 případů) nebo bylo indikováno u pacientů s podezřením na hypotyreózu (u 1 174 případů).

Při screeningu dysfunkce štítné žlázy nebo monitoraci léčby tyreopatií se lékařská zařízení v praxi často spoléhají na volný tyroxin (fT4) jako doplňkové vyšetření k TSH (tyreotropin). U parametru TSH je ale známé, že je velmi citlivé i na mírné změny v séru. To znamená, že abnormální hodnoty TSH jsou detekovatelné mnohem dříve než se detekují abnormality u fT4. Samotný parametr TSH je tedy optimálním testem pro screening dysfunkce štítné žlázy. Z celkového počtu vyšetření bylo TSH stanoveno u 53 306 pacientů, což je 97 % z celkového počtu vyšetření provedené za období sledovaného souboru. Samotný parametr TSH byl stanoven u 6 674 pacientů, tedy je 12,52 % z celkového počtu stanovených TSH. Pro základní dlouhodobé sledování pacienta stačí také jen vyšetření parametru TSH. Stanovení fT4 je pro monitoraci pacienta zbytečné ze stejného důvodu jako při screeningu dysfunkce štítné žlázy. Tato tvrzení jsou porovnatelné s doporučením Národního institutu pro zdraví a klinickou kvalitu (NICE) ve Velké Británii (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

U 113 pacientů s velmi nízkou hladinou TSH (pod 0,01 mIU/L) a vysokou hodnotou fT4 (nad 20 pmol/l) bylo po vyhodnocení výsledků vyšetření zjištěno, že pouze u 33 z nich bylo indikováno vyšetření TSH, fT4, fT3. U zbylých 80 pacientů došlo pouze ke stanovení TSH, fT4. Toto vyhodnocení nám poukazuje na častý omyl mnohých lékařů, kteří u pacientů

s velmi nízkou hodnotou TSH a vysokou hodnotou fT4, opomíjejí důležitost fT3 a jeho vyšetření neindikují. V praxi mohou vzniknout situace, kdy unikají izolované fT3 hypertyreózy, a tím zkomplikovat rozhodování o léčbě.

Vyšetření autoprotilátek (anti-TPO) je též často indikováno v nadměrném množství. Vyšetření anti-TPO je indikováno při podezření na tyreoidální dysfunkci (např. z rodinné anamnézy apod.). Zvýšená hodnota autoprotilátek anti-TPO poskytuje pouze informace o přítomnosti autoimunitní choroby štítné žlázy (např. Hashimotova tyreoiditida). Opakované stanovení hladiny anti-TPO v séru má smysl provádět 1x za 1-2 roky, jelikož jakékoli změny v hodnotách anti-TPO nekorelují s klinickým stavem pacienta a ani s průběhem léčby. Důležité je pouze, zda jsou nebo nejsou autoprotilátky anti-TPO přítomny. Tvrzení jsou porovnatelné s doporučením Národního insitutu pro zdraví a klinickou kvalitu (NICE). NICE (2019) uvádí, že u dospělých pacientů je opakované měření anti-TPO parametru zbytečné, jelikož kromě přítomnosti či nepřítomnosti autoimunitních chorob štítné žlázy neposkytuje další informace nad rámec těch, které jsme získali stanovením TSH. Anti-TPO bylo v našem sledovaném souboru stanoven 6 501x, což představuje 11,83 % z celkového počtu vyšetření za období od 21. 11. 2018 do 31. 01. 2021. V tomto období bylo provedeno 975 nadbytečných vyšetření. Kontrolních vyšetření bylo tedy během 2 let v 975 případech provedeno více než jednou. 975 vyšetření parametru anti-TPO představuje 15 % z celkového počtu vyšetření anti-TPO.

Autoimunitní protilátky proti TSH receptoru (anti-TSH TRAb, TRAK) můžou v některých případech usnadnit diferenciální diagnostiku hypertyreóz. Využívají se například k odlišení autonomního uzlu ve štítné žláze od Basedowovy strumy (Gravesova-Basedowova choroba). Stanovení anti-TSH TRAb je však poměrně často lékaři opomíjené, což vede ke zpomalení diferenciální diagnostiky hypertyreóz. Přestože jsou anti-TSH TRAb optimálním parametrem pro monitorování průběhu léčby Gravesovy-Basedowovy choroby, jelikož jejich koncentrace úzce souvisí s aktivitou onemocnění, nejsou v praxi lékaři dostatečně využívány. Anti-TSH TRAb bylo v našem sledovaném souboru vyšetřeno pouze u 2 344 pacientů, což je 4,27 % z celkového počtu vyšetření. Z celkového počtu vyšetření anti-TSH TRAb bylo vyšetřeno pouze 480 pacientů s podezřením na hypertyreózu. Ze sledovaného souboru jsem také zjistil, že u pacientů s nízkou hodnotou TSH bylo indikováno společné vyšetření parametrů TSH, fT4 a fT3 v 681 případech. Z těchto 681 pacientů bylo pouze 45 (7 %) pacientů vyšetřených na TSH, fT4, fT3, společně se stanovením anti-TSH TRAb.

Tyreoglobulin (Tg) se využívá jako laboratorní nádorový marker po ablaci (odstranění) štítné žlázy u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy. Při zvýšení hladin Tg dochází ke vzniku protilátek proti tyreoglobulinu (anti-Tg), které mohou ovlivňovat stanovení Tg (falešně snižují hodnotu Tg nebo zobrazují nulové až negativní hodnoty Tg). Zvýšené hladiny anti-Tg mohou proto výrazně maskovat výskyt zvýšených koncentrací Tg v séru – např. při hladině Tg 50 musíme počítat se skutečnou hladinou Tg 100, jelikož 50 Tg vylákal (zneutralizoval) anti-Tg. Z tohoto důvodu je proto velmi důležité, aby laboratoře při vyšetření Tg vždy stanovily také protilátky anti-Tg.

ZÁVĚR

Onemocnění štítné žlázy je onemocnění, které pacienta pronásleduje celý život. Onemocnění často probíhá zcela nepoznáno s netypickými příznaky, nemocní bývají nesprávně diagnostikováni a z tohoto důvodu i nesprávně léčeni. Nejčastěji se setkáváme s poruchami funkce štítné žlázy s různou etiologií (hypertyreóza a hypertyreóza). Při screeningu dysfunkce štítné žlázy je doporučeno indikovat pouze parametr TSH, jelikož je dostatečně citlivé na sebemenší abnormální změny. V případě, že jsou hodnoty parametru TSH mimo referenční mez, stanovujeme dodatečně fT4, eventuálně fT3. Pokud máme podezření na hypotyreózu (hodnota TSH je zvýšená), pak stanovujeme dodatečně pouze fT4. Při podezření na hypertyreózu indikujeme obvykle navíc oba parametry fT4 a fT3 (možná diagnostika T3-toxikózy). Stanovení protilátek nám umožňuje prokázat etiologii onemocnění. Tímto vyšetřením buď potvrdíme nebo vyloučíme autoimunní příčinu poruchy funkce štítné žlázy. V případě stanovení anti-TPO je doporučeno jej provádět pouze 1x za rok, protože slouží pouze k informování o přítomnosti autoimunitní choroby štítné žlázy. Změny hladin anti-TPO nekorelují s průběhem onemocnění. Stanovení protilátek proti TSH receptoru (anti-TSH) je doporučeno indikovat při podezření na zvýšenou funkci štítné žlázy na základě autoimunního onemocnění a na rozdíl od anti-TPO anti-TSH je velmi specifický a senzitivní pro diagnózu Gravesovy-Basedowovy choroby. Usnadňuje diferenciální diagnostiku hypertyreóz, ale především její etiologii a současně hladiny protilátek výrazně korelují s úspěchem či neúspěchem léčby. Stanovení Tg (tyreoglobulinu) je indikováno při podezření na nádor štítné žlázy. V klinické praxi je však nejčastěji využíván pro monitoraci průběhu onemocnění po odstranění štítné žlázy. Jeho zvýšení vždy hrozí reopsem nebo progresí onemocnění. Se stanovením Tg je doporučeno současně stanovit i anti-Tg, protože v přítomnosti protilátek může být hodnota Tg snížena nebo dokonce nulová. Jedná se však o falešnou negativitu způsobenou vychytáním Tg anti-Tg protilátkami.

Tato doporučení jsou obecně standardizována endokrinologickými společnostmi, a to jak českou, tak evropskou nebo americkou. Tyto doporučené postupy pro diagnostiku funkce štítné žlázy jsou však dodržovány jen malým procentem lékařů. Lékaři tyto doporučené postupy nedodržují z nejrůznějších důvodů, proto je nutné na tyto postupy neustále upozorňovat, přednášet a publikovat. Smyslem mé bakalářské práce bylo také zjistit zda jsou doporučené postupy pro diagnostiku funkce štítné žlázy jsou v praxi dodržovány – jak se dalo očekávat, není tomu tak. Nejčastějšími chybami jsou nadbytečná vyšetření

parametrů štítné žlázy, ale také opomíjená vyšetření parametrů štítné žlázy, která by lékařům značně zjednodušila diagnostiku poruchy funkce štítné žlázy.

SEZNAM LITERATURY

Access Free T3: Instructions For Use [online], 2020. Beckman Coulter, Inc. [cit. 2021-02-22]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxA33730T-EN_US/A33730T?type=pdf

Access Free T4: Instructions For Use [online], 2020. Beckman Coulter, Inc. [cit. 2021-02-22]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxB01902N-EN_US/B01902N?type=pdf

Access TPO Antibody: Instructions For Use [online], 2020. Beckman Coulter, Inc. [cit. 2021-02-22]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxA83813L-EN_US/A83813L?type=pdf

Access TSH 3rd IS: Instructions For Use [online], 2020. Beckman Coulter, Inc [cit. 2021-02-22]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxB77706K-EN_US/B77706K?type=pdf

BRUNOVÁ, Jana a Josef BRUNA, 2009. *Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-190-5.

DE FELICE, Mario a Roberto DI LAURO, 2016. *Endocrinology: Adult and Pediatric: Chapter 73 - Anatomy and Development of the Thyroid* [online]. Seventh Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, s. 1257-1277.e5 [cit. 2021-02-07]. ISBN 978-0-323-18907-1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00073-1>

DE LEO, Simone, Sun Y LEE a Lewis E BRAVERMAN, 2016. Hyperthyroidism. *The Lancet* [online]. London (England): Lancet, **388**(10047), 906-918 [cit. 2021-02-10]. ISSN 01406736. Dostupné z: [doi:10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)

GANONG, William F., 2005. *Přehled lékařské fyziologie: Dvacáté vydání*. Praha: Galén. ISBN 80-726-2311-7.

GARDNER, David a Dolores SHOBACK, 2011. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. Ninth Edition. United States: McGraw-Hill Education. ISBN 978-0-07-162243-1.

GREENSPAN, Francis S., John D. BAXTER, ed., 2003. *Základní a klinická endokrinologie*. 4. vyd., (1. české vyd.). Praha: H & H, s. 174-245. ISBN 80-86022-56-0.

GRIM, Miloš a Rastislav DRUGA, 2005. *Základy anatomie: 3. Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém*. 1. vyd. Praha: Galén, s. 158-163. ISBN 80-726-2302-8.

HUHTANIEMI, Ilpo a Luciano MARTINI, ed., 2018. *Encyclopedia of endocrine diseases: Thyroid gland, Calcium and Bone*. Volume 4. Second edition. Oxford (England): Academic Press, s. 382-802. ISBN 978-0-12-812199-3.

JAMESON, J. Larry, ed., 2013. *Harrison's endocrinology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 978-0071814867.

KARLÍKOVÁ, Marie a Ondřej TOPOLČAN, ed., 2013. *Hormony a jejich působení*. 1. vydání. [Plzeň]: [Univerzita Karlova, Lékařská fakulta]. ISBN 978-80-260-5640-9.

Katalog laboratorních vyšetření [online], 2021. Plzeň: Oddělení imunochemické diagnostiky, Fakultní nemocnice Plzeň [cit. 2021-03-15]. Dostupné z: <http://www.i-consult.cz/oid.fnplzen.cz/www/>

KOSTIUK, Pavel, 2009. Hypertyreóza: projevy, příčiny, terapie. *Edukafarm MediNews* [online]. Praha: Edukafarm, (12) [cit. 2021-02-10]. ISSN 1213-9866. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/44/hypertzreoza.pdf>

KRAVET, Igor, 2016. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* [online]. **93**(5), 363-370 [cit. 2021-02-10]. ISSN 0002-838X, 1532-0650. Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2016/0301/p363.html>

LÍMANOVÁ, Zdeňka, 2006. *Štítná žláza*. První vydání. Praha: Galén. Trendy soudobé endokrinologie. ISBN 80-726-2400-8.

LÍMANOVÁ, Zdeňka, Richard PIKNER a Drahomíra SPRINGER, 2011. *Klinická biochemie a metabolismus: Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunních onemocnění štítné žlázy* [online]. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, s. 48-61 [cit. 2021-02-09]. ISSN 1210-7921. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2011/2011-1/dop-thyreo.pdf>

LÍMANOVÁ, Zdeňka, Václav ZAMRAZIL a Jan NĚMEC, 1995. *Nemoci štítné žlázy: diagnostika a terapie*. První vydání. Praha: Galén. Folia practica. ISBN 80-858-2425-6.

MELMED, Shlomo, Ronald J. KOENIG, Richard J. AUCHUS, Clifford J. ROSEN a Allison B. GOLDFINE, 2020. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th edition. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division. ISBN 978-0-323-55596-8.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2019. *Thyroid disease: assessment and management: NICE Guideline, No. 145* [online]. London: National Institute for Health and Care Excellence [cit. 2021-02-11]. ISBN 978-1-4731-3595-6. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/resources/thyroid-disease-assessment-and-management-pdf-66141781496773>

PILLAI, Sanesh a Miguel DEBONO, 2020. *Surgery (Oxford): Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands* [online]. Vol. 38, no. 12, s. 763-778 [cit. 2021-02-08]. ISSN 0263-9319. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.10.010>

SHARMA, Manu-Priya a Bartosz CETERA, 2020. Thyroid disease and surgery. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* [online]. **21**(11) [cit. 2021-02-09]. ISSN 1472-0299. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.09.001>.

STÁRKA, Luboslav, 2010. *Endokrinologie*. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-328-8.

ŠTERZL, Ivan a Václav ZAMRAZIL, 2003. Choroby štítné žlázy autoimunitního původu. In: *Zdraví.Euro.cz: Zdravotnictví a medicína* [online]. Praha: Endokrinologický ústav [cit. 2021-02-07]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/choroby-stitne-zlazy-autoimunitniho-puvodu-152992>

Unicel DxI Access Immunoassay System: Reference Manual [online], 2020. California (USA): Beckman Coulter, Inc. [cit. 2021-02-21]. Dostupné z: <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-328519/C48058AA?type=pdf>

VOLPÉ, Robert, 1975. Thyroiditis: Current Views of Pathogenesis. *Medical Clinics of North America* [online]. **59**(5), 1163-1175 [cit. 2021-02-10]. ISSN 00257125. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-7125(16)31965-4

ZAMRAZIL, Václav a Jarmila ČEŘOVSKÁ, 2014. *Jod a štítná žláza: optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku*. První vydání. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3302-2.

ZAMRAZIL, Václav, Václav HOLUB a Petr KASALICKÝ, 2003. *Endokrinologie: postgraduální klinický projekt*. Praha: Triton. Vnitřní lékařství. ISBN 80-725-4380-6.

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A – Povolení sběru informací ve FN Plzeň
- Příloha B – Zjednodušený algoritmus vyšetření funkce štítné žlázy

PŘÍLOHY

Příloha A Povolení sběru informací ve FN Plzeň



Vážený pan
Huy Robert Nguyen
Student oboru Zdravotní laborant
Fakulta zdravotnických studií, Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem a zpracováním anonymizovaných dat z výsledků laboratorních vyšetření, používaných na *Oddělení imunochemické diagnostiky (OID) FN Plzeň*. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „Optimální indikace k vyšetření funkce štítné žlázy“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí zdravotní laborantka *OID* souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- **Sběr informací budete provádět v době Vaší, školou schválené, odborné praxe na *OID*, pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc., primář *OID* FN Plzeň.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

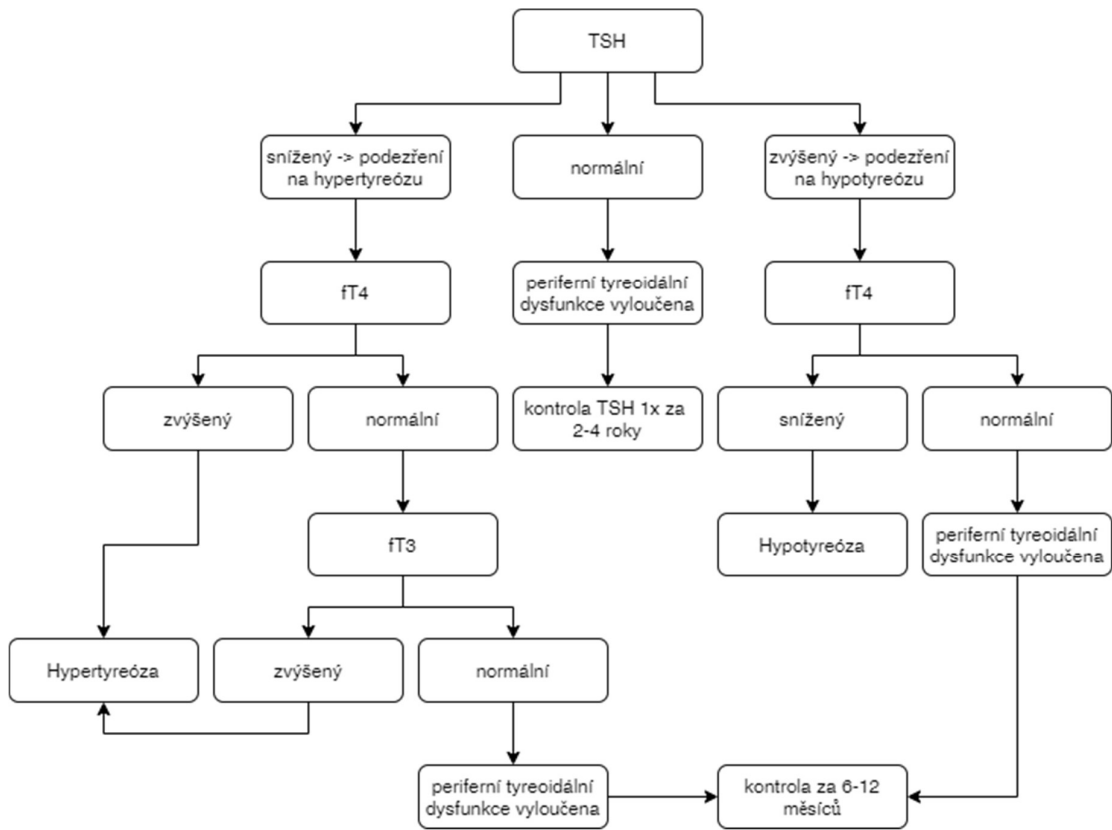
Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel.: 377 103 204, 377 402 207
e-mail: chabrovas@fnplzen.cz

4. 3. 2020

Příloha B Zjednodušený algoritmus vyšetření funkce štítné žlázy



Zdroj: vlastní