

Subklinické tyreopatie

V. Zamrazil^{1,2}

¹ Endokrinologický ústav Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

² Subkatedra endokrinologie IPVZ Praha, přednosta prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Souhrn: Subklinické tyreopatie patří mezi nově definované stavy, jimž je v poslední době věnována zvýšená pozornost. Nejdůležitější z nich jsou funkční poruchy, které jsou definovány jako nepoměr mezi normálními hladinami tyreoidálních hormonů (tyroxin a trijodotyronin) a změnou hodnotou TSH. Při jejím zvýšení se jde o subklinickou hypotyreózu, při snížení o subklinickou hypertyreózu (tyreotoxikózu). Oproti názvu jde definici čistě laboratorní, na klinické symptomatologii přitom nezáleží. Do této kategorie je možno zařadit subklinické autoimunitní tyreoiditidy (přítomnost autoimunitního procesu bez poruchy funkce a klinické symptomatologie), zvětšení štítné žlázy zjištěné sonograficky a přítomnost ložisek papilárních struktur (tj. ložisek papilárního mikrokarcinomu ve štítné žláze). Subklinická hypotyreóza a hypertyreóza se vyskytují minimálně stejně často jako klinicky manifestní formy poruchy tyreoidální funkce. Do jaké míry ohrožují postiženou osobu, nebylo dosud bezpečně zhodnoceno. Může k tomu dojít přechodem do klinicky manifestní formy (mohou se ale i normalizovat). Samotná subklinická hypotyreóza zvyšuje riziko aterosklerózy a jejích orgánových komplikací. Subklinická hypertyreóza klinickými projevy zvýšené elektrické instability myokardu, rozvojem osteoporózy (zejména u peri- a postklimakterických žen) a snad zvýšeným výskytem degenerativních chorob CNS. Není shody o indikacích léčby. Existují názory o pouhé nutnosti sledování, a naopak o vhodnosti léčit všechny zjištěné formy. Pravděpodobně bude nutno najít východisko mezi těmito dvěma extrémy, léčit rizikové skupiny a v případě subklinické hypotyreózy jednoznačně a včas gravidní ženu. Do zhodnocení výsledků rozsáhlejších prospektivních studií nelze rozhodnout o indikacích léčby a optimálním léčebném režimu.

Klíčová slova: hypotyreóza – hypertyreóza – subklinické tyreopatie – diagnostika – léčba

Subclinical thyroids disease

Summary: Subclinical thyroids disease (STD) is recently defined term in clinical thyroidology, which includes mainly functional disorders. Basic diagnostic signs are: normal values of thyroid hormones (fT_4 , fT_3) and elevated TSH level (subclinical hypothyroidism) or suppressed TSH level (subclinical hyperthyroidism). In a category of STD may be included subclinical autoimmune thyroiditis (elevated level of thyroid antigens antibodies and/or hypoechogenicity in sonographic screen, increased volume of the thyroid without clinical symptoms and/or autoimmunity) and microscopic lesions of papillary thyroid carcinoma. Subclinical hypothyroidism may be dangerous for tendency to development of manifest hypothyroidism and for risk of disorders of lipid profile and development of atherosclerosis and its organ complication (esp. myocardial infarction). Subclinical hyperthyroidism is a risk factor of cardiac arrhythmias and probably can increase a risk of cardiovascular mortality) as well for osteoporosis (esp. in peri- and post-climacteric women), and last but not least for degenerative diseases of brain (?). Indication of treatment of STD is a matter of controversies. Recommendations of experts, varied from „no therapy, monitoring only“ to „treat always“. Treatment of risk groups (esp. pregnant women) is probably nowadays a most rationale recommendations since results of sophisticated prospective studies will be available.

Key words: hypothyroidism – hyperthyroidism – autoimmune thyroid disease – diagnosis – therapy

Úvod

Pro řadu lékařů je překvapující, že v oblasti, podle jejich názoru „zavedené“ klinické tyreoidologie se objevují problematické otázky. Ty vyplývají jednak ze zpřesnění diagnostických metod, jednak z prohlubování celkových znalostí regulačních a metabolických dějů a jednak pravděpodobně související s celkovými změnami výskytu a klinického obrazu celého spektra in-

terních chorob během posledních desetiletí. Mezi řadu nejasností patří zejména široká problematika tzv. subklinických tyreopatií, kterým je věnováno toto sdělení.

Definice pojmu subklinických tyreopatií [5–7,9,17,18,22,23,27]

Již sama definice je ve své podstatě zmatečná. Nevychází totiž vůbec z klinického obrazu (takže termín subkli-

nická neodpovídá skutečnosti), ale z laboratorních nálezů. V podstatě vznik této diagnostické entity umožnilo použití nových vysoce senzitivních metod na stanovení TSH.

Subklinické tyreopatie jsou definovány jako nepoměr laboratorních nálezů tyreoidálních hormonů (tyroxinu a trijodotyroninu, preferenčně jejich volné frakce tzn. fT_4 a fT_3) a hodnoty TSH.

Základní kritérium je:

1. normální hladina tyreoidálních hormonů,
2. abnormální (změněná) hladina TSH [11]:
 - a) TSH je zvýšeno nad horní limit uznávaných preferenčních hodnot (nad 4,2–5 mIU/l) – pak se jedná o *subklinickou hypothyreózu*,
 - b) Hodnota TSH je snížena pod dolní limit uznávaných preferenčních hodnot (0,25–0,30 mIU/l). Pak jde o *subklinickou hypertyreózu* (tyreotoxikózu).

Tyto funkční subklinické tyreopatie jsou obecně uznávány. K nim je možno volně přiřadit další skupinu, kterou tvoří:

1. *Subklinické tyreoiditidy* [7,27] – diagnostikujeme u osob, u nichž nacházíme občas nebo trvale zvýšené hodnoty protilátek proti tyreoidálním antigenům, tj. proti tyreoglobulinu a zejména proti tyreoidální peroxidáze TPO (dříve označovaný jako mikrozomální antigen). Tato pozitivita svědčí pro přítomnost autoimunitního procesu ve štítné žláze stejně jako sonografický nálezy hypoechogenních ložisek. Pozitivní protilátky se vyskytují u 5–7 % „normální“ (náhodně vybrané) populace a hypoechogenní ložiska až u 20–25 % sonograficky vyšetřených štítných žláz.

2. *Nález zvětšené štítné žlázy při sonografickém vyšetření* [7,27]. Velikost štítné žlázy je značně variabilní. Hlavními určujícími faktory jsou: stav zásobení jodem, tělesné rozměry (hodnocené obvykle jako tělesný povrch), rasové vlivy, genetické faktory a celá řada zatím nebezpečně zhodnocených vlivů.

3. *Mikrokarcinomy štítné žlázy*. Při standardním histologickém vyšetření resekovaných nebo autopsií získaných štítných žláz se nacházejí ložiska papilárních struktur v různých regionech až ve 20–30 %. Přítomnost papilárních struktur je považována za známku papilárního karcinomu štítné žlázy. Tato ložiska jsou zřejmě klinicky bez-

významná, otázkou je pouze to, zda může při působení různých zevních vlivů dojít k jejich progresi.

Zcela odlišnou otázkou je přítomnost mikrokarcinomů onkologicky definovaných. Jedná se již o nádorová ložiska převážně papilárního karcinomu štítné žlázy o průměru do 10–15 mm (na jaké velikosti se zatím experti zcela neshodli). Tato otázka přesahuje náplň tohoto sdělení a patří do tyreoidální onkologie.

V dalším se budeme věnovat podrobněji pouze subklinickým tyreopatiím v klasickém pojetí, tzn. subklinické hypothyreóze a subklinické hypertyreóze (tyreotoxikóze).

Subklinická hypothyreóza [1,15,19,25]

Patří mezi choroby častého výskytu. Podle současných dat se vyskytuje přinejmenším stejně často (pravděpodobně častěji), než klinicky manifestní hypothyreóza, tj. postihuje 2–5 % celkové populace s výraznou převahou žen (poměr 5–8 : 1) a s jasným věkovým nárůstem. Takže ve skupině žen ve věku nad 45–50 let může postihnout až 20–25 % této subpopulace.

Klinický význam nálezu subklinické hypothyreózy

Současné nálezy svědčí pro to, že se nejedná pouze o bezvýznamný laboratorní nálezy, ale jde o abnormální stav s klinickým dopadem (chorobu). Je nutno přiznat, že dosud reálný klinický význam není možno bezpečně zhodnotit. Hlavními problémy jsou:

1. *Jak se subklinická hypothyreóza chová v dalším časovém průběhu*. Bohužel zatím nejsou k dispozici výsledky dlouhodobých prospektivních studií na velkých souborech osob. Dosaďované nálezy svědčí pro tyto možnosti vývoje:

- přejde do klinicky manifestní hypothyreózy (odhaduje se, že u 3–5 % osob za rok). Známku zvýšeného rizika tohoto zhoršení je přítomnost aktivního autoimunitního procesu a podávání látek, které

ho ovlivňují (např. interferon) a zejména gravidita

- upraví se do eutyreózy (tzn. normalizuje se hladina TSH): odhad tohoto trendu je v současné době 3–5 % za rok
- u většiny nemocných zůstává poměrně dlouhou dobu stav nezměněn, tzn. hladina TSH je zvýšena a hladina tyreoidálních hormonů je normální

2. *Jaký je klinický význam samotné subklinické hypothyreózy* [2,3,12,13]. Dostupná data svědčí pro vliv na celkový lipidogram – vede ke zvýšení celkového cholesterolu, jeho LDL frakce a také triacylglycerolů. Hodnota HDL-cholesterolu se mění nekonstantně.

Jako důsledek těchto změn (ale i dalších nepříznivých vlivů, např. na vlastnosti cévního endotelu) stoupá riziko vývoje aterosklerózy a jejích orgánových následků (zejména infarktu myokardu). Pro to svědčí řada průřezových studií, nejsou zatím k dispozici závěry z prospektivních sledování. Nesporný je i vztah k poruchám glukózové tolerance [10,15,21]. Diskutuje se vztah k demenci [14,27,28].

Zásadní otázkou (na které se odborníci zatím neshodli) je, kdy a jak subklinickou hypothyreózu léčit [6–8,17,27]. Nabízí se několik možností:

- léčit vždy, vzhledem k možným rizikům uvedeným výše
- léčit při výrazných poruchách lipidogramu. Existují studie, které ukazují, že po nasazení tyreoidálních hormonů dochází k poklesu patologických hodnot, ale nikoli k jejich plné normalizaci,
- léčit při prokázané autoimunitní aktivitě, tj. opakovaně zvýšených hodnotách protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO) a snad při typickém sonografickém nálezu ložiskové (výjimečně difuzní) hypoechogenity
- nemocnou osobu pouze sledovat v intervalech asi 6 měsíců a léčbu zahájit při poklesu tyreoidálních hormonů

(eventuálně při růstu již přítomné strumy)

– nasazení léčby tyreoidálními hormony u osob s laboratorním obrazem subklinické hypotyreózy a frustrními klinickými známkami manifestní hypotyreózy (únava, zimomřivost, snížená psychická výkonnost, růst hmotnosti atd.) je zcela závislé na zkušenostech a osobních názorech ošetřujícího lékaře, v řadě případů může vést k ústupu potíží i změněného objektivního nálezu.

Jednotný je názor na nutnost podávání tyreoidálních hormonů u žen se subklinickou hypotyreózou v graviditě, během níž obvykle dochází k poklesu tyroxinémie, což ohrožuje vývoj plodu (zejména jeho CNS) [4,21].

Pokud léčbu zahájíme, je nutno podávat takové dávky L-tyroxinu, které vedou k úpravě hladiny TSH. Objevil se názor, že subklinickou hypotyreózu je vhodné léčit pouze tehdy, když hodnota TSH přesáhla 10 mIU/l (neplatí pro graviditu!). Zejména ve vyšším věku je nutno dbát na to, aby léčba nevyvolala supresi TSH nebo zvýšení hladiny fT₄.

Subklinická hypertyreóza (tyreotoxikóza) [5,7,14,26]

Stejně jako klinicky manifestní tyreotoxikóza je méně častá než subklinická hypotyreóza, ale přinejmenším stejně častá jako klinicky manifestní tyreotoxikóza, tj. postihuje podle různých údajů 0,2–1 % celkové populace. Je rovněž podstatně častější u žen, ale vliv věku je méně výrazný než u subklinické hypotyreózy.

Mezi nejčastější příčiny patří u nás autoimunitní tyreopatie, tj. Gravesova-Basedowova choroba a hyperfunkční stadia tyroiditid. Dále se uplatňují lékové vlivy, nejčastěji asi předávkování tyreoidálními hormony používaných v substituční léčbě (je samozřejmě nutno odlišit podávání takových dávek tyreoidálních hormonů, které sekreci endogenního TSH suprimují, což je indikováno především u nádorů

štítné žlázy). Z dalších léků se uplatňuje amiodaron, jodová zátěž při použití RTG kontrastních látek, eventuálně další zátěž jodem. Další vzácnější příčiny jsou obdobné jako u manifestní tyreotoxikózy.

Se subklinickou tyreotoxikózou jsou spojeny podobné nejasnosti jako se subklinickou hypotyreózou.

Otázka dalšího vývoje

- přechod do manifestní formy (udává se v hodnotě několika procent za rok). K tomu může přispět zátěž jodem, amiodaronem a další lékové vlivy. I když klinicky přesně nezhodnocený je dále nesporný vliv různých stresů (operace, úraz, závažná akutní onemocnění), ale i psychická traumata.
- úprava stavu, tj. normalizace snížené hladiny TSH. Dlouhodobě k ní dochází u 20–30 % osob.
- zůstává po delší dobu stabilní, tzn. TSH je suprimované a tyreoidální hormony v normálním pásmu.

Jaký je klinický význam samotné tyreotoxikózy [2,16,20,24]

- vede k elektrické instabilitě myokardu. Tento vliv byl prokázán experimentálně i klinicky. Průřezové klinické studie svědčí pro častější výskyt arytmií oproti eutyroidním osobám a podle některých studií ke zvýšené mortalitě na kardiovaskulární choroby.
- zvýšené riziko osteoporózy. Podobně jako u manifestní tyreotoxikózy se uvádí zejména u peri- a postklimakterických žen. Jeho závažnost pro následné fraktury nebyla zatím bezpečně zhodnocena.
- zvýšené riziko degenerativních chorob CNS včetně Alzheimerovy choroby. Patří zatím k nejméně jasným a prokázaným důsledkům, vzhledem k závažnosti těchto chorob mu bude nutno věnovat zvýšenou pozornost. Otázka léčby subklinické hypertyreózy (tyreotoxikózy) je ještě komplikovanější než u subklinické hypotyreózy [7,17,27].

Při předávkování tyreoidálními hormony se obecně doporučuje snížit jejich dávkování. Jinak se názory na indikaci léčby liší:

- existují názory, že se jedná o stav se zvýšeným rizikem úmrtí, tak že je nutné jí léčit vždy
- léčbu zahájit při klinických projevech elektrické instability srdce, tj. při výskytu arytmií, eventuálně na základě kardiologických vyšetření
- při klinických příznacích tyreotoxikózy (kromě popsaných arytmií neklid, nervozita, nespavost, pocení, termofobie atd.)
- při známkách osteoporózy, zejména u rizikové skupiny žen
- při hodnotách TSH pod 0,1 mIU/l

Dosavadní nálezy nespovídají o nepříznivém vlivu na průběh gravidity a na vývoj plodu. Pro to většina autorů nedoporučuje zahájit farmakoterapii vzhledem k jejím možným nepříznivým vlivům na plod.

- samozřejmě je monitorování nemocné osoby a zahájení léčby při přechodu do klinicky manifestní formy

Jaké jsou možnosti léčby subklinické hypertyreózy:

- **podávání betablokátorů.** Může ovlivnit nepříznivé vlivy na kardiovaskulární systém. Pravděpodobně příliš nezáleží na typu použitého betablokátoru, výběr kardioselektivních je ovlivněn především omezením extrakardiálních vlivů (např. astma), nikoli účinností na kardiální postižení. Tato léčba nesnižuje riziko osteoporózy ani eventuálně nepříznivého vlivu na CNS.
- **podávání tyreostatik.** Je indikováno zejména při závažnějších kardiovaskulárních projevech a při současné neúčinnosti betablokátorů. Pravděpodobně nejsou rozdíly v účinnosti různých tyreostatik, dávkování je přísně individuální, řídíme se spíše klinickými efekty než plnou normalizací hodnot TSH (stačí pravděpodobně jeho zvýšení nad 0,1 mIU/l).

- vzácně, tj. především při intoleranci tyreostatik a výrazném kardiovaskulárním riziku se provádí zejména v USA *léčba radiojodem*, u nás vzácně indikujeme *totální tyreoidektomii*.

Celkově nejsou v současné době zcela spolehlivé podklady pro hodnocení klinického významu subklinických tyreopatií, není shody v názorech špičkových odborníků. Pravděpodobně k vyřešení nejasností může zásadní měrou přispět zhodnocení dostatečně početných souborů prospektivním sledováním. Do té doby zůstává zejména léčba subklinických tyreopatií otázkou názorů a klinických zkušeností jednotlivých lékařů, jde tedy zatím bohužel převážně o „state of art“, nikoli o dnes tolik propagovanou „evidence based medicine“.

Literatura

1. Biondi D, Palmieri EA, Klein M et al. Subclinical hypothyroidism. Clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 160: 526–534.
2. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904–914.
3. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033–1041.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells E et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Amer Coll Obstet Gynecol* 2005; 291: 239–243.
5. Coll NF, Surks MI, Daniels GH Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291: 239–243.
6. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or condrum. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 410–412.
7. Drbalová K, Herdová K, Pačesová P et al. Subklinické tyreopatie. *Vnitř Lék* 2006; 52: 963–968.
8. Duntas LH. Subclinical thyroid disorders: the menace of Trojan horse. *J Clin Invest* 2003; 36: 47–48.
9. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HY et al. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction. A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581–588.
10. Heemestra KA, Smit JWA, Eustatia Rutlen CFA et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism a randomized controlled study. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 737–743.
11. Hollowell J, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in The United States population (1988 to 1994): National Health and nutrition Survey (NHA-NESIII). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 484–499.
12. Chueitl VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44: 21–28.
13. Jorde R, Waterloo K, Storhant H et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effects of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 145–157.
14. Kalmijū S, Mehta KM, Pols HAP et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 733–737.
15. Mayer O jr. Je subklinická hypotyreóza rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob? *Cor Vasa* 2004; 46: 123–127.
16. Owecki M, Michalek A, Miksch E et al. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2006; 38: 38–43.
17. Pinchera A Subclinical thyroid disease to treat or not to treat. *Thyroid* 2005; 1: 1–2.
18. Ringel D, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction – can there be a consensus about consensus: editorial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 588–590.
19. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: A meta analysis. *Amer J Med* 2006; 119: 541–551.
20. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–1252.
21. Schroner Z, Lazúrová I. Diabetes mellitus a subklinické poruchy funkce štítné žlázy. *DMEV* 2006; 1: 7–12.
22. Surks MI. Commentary: Subclinical thyroid dysfunction A joint statement of management from the American Association of Clinical Endocrinologists The American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 586–587.
23. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
24. Tauchmanová L, Nizzo V, Fonderico F et al. Reduced bone mass detected by bone ultrasonography and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004; 3: 299–306.
25. Turhan S, Tuhernay C, Cin MO et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3490–3493.
26. Walsh JP, Brenner AP, Bulsera MK et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure a community based study. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 486–491.
27. Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. *Interní medicína pro praxi* 2004; 6: 295–299.
28. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006; 129: 2923–2930.

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

www.endo.cz

e-mail: zamrazil@endo.cz

Doručeno do redakce: 22. 3. 2007