

Centrální poruchy funkce štítné žlázy

Michal Kršek

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Naprostá většina poruch funkce štítné žlázy má primární (periferní) etiologii v důsledku onemocnění štítné žlázy. Vzácně však může být příčinou hypertyreózy nebo hypotyreózy dysfunkce centrálních regulačních struktur, hypotalamu a hypofýzy. I přes to, že jsou velmi vzácné, je nutné si být možnosti centrálních poruch vědom, aby nebyla jejich etiologie špatně rozpoznána. Časná a správná stanovení etiologické diagnózy je nutné pro správnou léčbu a snížení morbiditu a mortality postižených pacientů. Přehledový článek shrnuje základy a zvláštnosti etiologie centrálních poruch štítné žlázy, jejich klinického obrazu, diagnostiky, diferenciální diagnostiky a léčby.

Klíčová slova: hypertyreóza – hypofýza – hypotalamus – hypotyreóza – tyreotropinom

Central Thyroid Disorders

Summary

Vast majority of thyroid function disturbances have primary (peripheral) etiology due to thyroid gland disorders. Rarely, dysfunction of central regulatory structures, hypothalamus and pituitary, can be a cause of both, hyperthyroidism and hypothyroidism. Despite being very rare, it is important to be aware of them not to misdiagnose their etiology. Early and correct etiological diagnosis is necessary for proper cure and decrease of morbidity and mortality of affected patients. Present review article summarizes basics and specific features of central disturbances of thyroid function, their clinical signs, diagnosis, differential diagnosis and treatment.

Key words: hypothalamus – hyperthyroidism – hypothyroidism – pituitary – thyrotropinoma

Úvod

Naprostá většina poruch funkce štítné žlázy má primární neboli periferní příčinu, jedná se tedy přímo o onemocnění štítné žlázy. Mezi centrální poruchy funkce štítné žlázy řadíme poruchy způsobené poruchou činnosti vyšších regulačních center. Konkrétně se jedná po poruchy na úrovni hypofýzy, tedy tzv. **sekundární**, a poruchy na úrovni hypotalamu, tedy tzv. **terciární**. Přesto, že se jedná o onemocnění vzácná, léčená především ve specializovaných centrech, jejich znalost a především znalost jejich diagnostiky a diferenciální diagnostiky je nezbytná pro včasné určení správné etiologické diagnózy, a tedy pro správnou léčbu. V tomto přehledovém článku budou proto shrnuty základní etiologické jednotky, zvláštnosti jejich klinického obrazu, diagnostické a diferenciálně diagnostické aspekty a současné léčebné možnosti.

Centrální hypertyreóza Příčiny centrální hypertyreózy

Centrální hypertyreóza je vzácným onemocněním a může být způsobená zvýšenou sekrecí tyreotropního hormonu (TSH) na úrovni hypofýzy (**sekundární hypertyreóza**) nebo zvýšenou sekrecí tyreoliberinu (TRH) na úrovni hypotalamu

(**terciární hypertyreóza**). V praxi se můžeme reálně setkat téměř výhradně se sekundární hypertyreózou způsobenou TSH produkujícím tumorem (v naprosté většině adenomem) hypofýzy, tzv. tyreotropinomem. Ostatní příčiny jsou extrémně vzácné.

I tyreotropinomy samotné jsou velmi vzácné. Dochází u nich k autonomii sekrece TSH, která je refrakterní vůči zpětnovazebnému působení tyreoidálních hormonů, a způsobuje tak hyperstimulaci štítné žlázy. První případ tyreotropinomu byl publikován v roce 1960 [1] a Hamilton v roce 1970 popsal první případ tyreotropinomu dokumentovaný měřením TSH pomocí radioimunoanalýzy [2].

Tyreotropinomy jsou vzácnou příčinou hypertyreózy a tvoří méně než 1 % všech případů. Z hypofyzárních adenomů tvoří tyreotropinomy přibližně 0,5–2 % a jejich prevalence v populaci je odhadována na 1–2 případy na 1 000 000 obyvatel. Z publikovaných prací se zdá, že jejich incidence má vzestupnou tendenci. Beck-Peccoz et al publikovali incidenci tyreotropinomů sledovanou v letech 1990–1994, a ta činila 0,05 případů na 1 000 000 obyvatel a 1 rok [3], a později Önnestam et al v práci z let 2005–2009 publikovali incidenci 0,26 případu na 1 000 000 obyvatel a 1 rok [4]. Je však teoreticky možné, že příčinou stoupající

incidence tyreotropinomů může být zlepšení jejich diagnostiky, a tedy zvýšení zachytu.

Tyreotropinomy nejčastěji produkují pouze TSH (70 %), méně často je koprodukcí TSH a růstového hormonu (GH) – 18 %, TSH a prolaktinu (PRL) – 10 % a PRL s gonadotropiny – 2 % [5]. Podle velikosti převažují makroadenomy, často s invazivním růstem, nad mikroadenomy. Incidence mikroadenomů však narůstá z přibližně 15 % publikovaných v roce 1996 na až 30 % odhadovaných v současnosti [6]. Důvodem však pravděpodobně alespoň částečně je zlepšení diagnostiky a zachyt tyreotropinomů v časnějším stadiu vývoje.

Klinický obraz centrálních tyreotropinomů

Klinický obraz tyreotropinomů se může skládat z endokrinologických příznaků a z příznaků z případného invazivního chování tumoru.

Endokrinologické příznaky odpovídají klinickému obrazu hypertyreózy, který se v zásadě neliší od obecných příznaků hypertyreózy. V případě tyreotropinomů je potřebné si být vědom, že klinický obraz hypertyreózy, zvláště pokud je mírný, může být maskován jiným onemocněním, např. akromegalií v případě kosekrece TSH a GH nebo amenoreou a galaktoreou v případě kosekrece TSH a PRL. Proto je potřebné, u všech adenomů hypofýzy vyšetřovat TSH a volný tyroxin (fT_4), případně i trijodotyrnin (T_3). Právě mírný klinický obraz hypertyreózy se u tyreotropinomů vyskytuje poměrně často. Je to způsobeno v některých případech nízkou sekrecí TSH nebo sekrecí defektní molekuly s nízkou biologickou aktivitou. Pro diferenciální diagnostiku je důležité vědět, že u tyreotropi-

nomů je častý výskyt uzlové, ale i difuzní strumy, podle některých studií až více než v 70 % případů. V případě uzlové strumy se může rozvinout i funkční autonomie uzlů, což může dále komplikovat diferenciální diagnostiku [7].

Jak bylo uvedeno výše, podle velikosti mezi tyreotropinomy převažují makroadenomy a časté je jejich invazivní chování a z něj vyplývající **příznaky z útlaku okolních struktur** [8]. Jejich konzistence je často až kamenně tuhá a histologicky je patrná výrazná fibroprodukce, jsou popisovány i kalcifikace. Z tohoto důvodu je obtížné i jejich chirurgické odstranění a časté inkompletní odstranění [9]. Agresivnější chování tyreotropinomů je popisováno u pacientů, u kterých bylo provedeno odstranění štítné žlázy, ať již z důvodu chybné diferenciální diagnostiky, nebo z jiných důvodů.

Diagnostika a diferenciální diagnostika tyreotropinomů

Biochemická diagnostika spočívá v průkazu zvýšených koncentrací volných hormonů štítné žlázy v cirkulaci zároveň při nesuprimovaných (detekovatelných) koncentracích TSH. Je nutné zdůraznit, že až u přibližně kolem 30 % pacientů s tyreotropinomy jsou přítomny koncentrace TSH v mezích normálních hodnot a že u těchto pacientů nenacházíme korelaci mezi koncentracemi volných hormonů štítné žlázy a TSH. Důvodů může být několik a hlavním je pravděpodobně rozdílná biologická účinnost TSH u jednotlivých případů [10].

Ještě složitější než diferenciální diagnostika primární a sekundární hypertyreózy může být biochemická diferenciální diagnostika mezi sekundární hypertyreózou

Tab. 1. Shrnutí diferenciální diagnostiky mezi tyreotropinomy a rezistencí na tyreoidální hormony (RTH).
Upraveno dle [12]

	tyreotropinomy	RTH	významnost
ženy vs muži	1,3	1,4	NS
familiární výskyt	0 %	85 %	< 0,0001
TSH (mIU/l)	3,0 ± 0,4	2,3 ± 0,3	NS
fT_4 (pmol/l)	38,8 ± 3,9	29,9 ± 2,3	NS
fT_3 (pmol/l)	14,0 ± 1,2	11,3 ± 0,8	NS
patologie na CT/MRI	99 %	23 %	< 0,0001
germinální mutace TRβ	0 %	84 %	< 0,0001
vysoká TSH β/I	38 %	90 %	NS
vysoké koncentrace α-GSU	69 %	3 %	< 0,0001
vysoké koncentrace α-GSU/TSH	81 %	2 %	< 0,0001
zvýšený SHBG a/nebo ICTP	90 %	8 %	< 0,0001
plochá křivka TSH po TRH	87 %	2 %	< 0,0001
abnormální odpověď TSH na supresi T_3	100 %	100 %*	NS
normalizace/snížení fT_4/fT_3 při terapii analogy SST	92 %	0 %	< 0,0001

CT – výpočetní tomografie fT_3 – volný trijodotyrnin fT_4 – volný tyroxin GSU – podjednotka glykoproteinových hormonů ICTP – C-terminální telopeptid kolagenu typu 1 MRI – zobrazení magnetickou rezonancí NS – statisticky nevýznamný SHBG – sex hormone binding globulin SST – somatostatin TRβ – receptor pro tyreoidální hormony typu β TSH – tyreotropní hormon

* většina sice reaguje, ale abnormálně, tedy nedostatečně v porovnání s tyreotropinomy

(tyreotropinonem) a rezistencí na hormony štítné žlázy (RTH). Při ní se více než o základní biochemické parametry musíme opírat a dynamické testy. Z nich používáme v praxi test s podáním TRH, po kterém je u tyreotropinomů přítomna oploštěná odpověď koncentrací TSH na podání TRH v porovnání s pacienty s RTH. Druhým používaným testem je supresní test s podáním T_3 , po kterém dochází u tyreotropinomů k poklesu sekrece TSH, u RTH však nikoliv. K diferenciální diagnostice dále používáme parametry biologické aktivity hormonů štítné žlázy, které jsou u pacientů s tyreotropinomy zvýšeny na rozdíl od pacientů s RTH (např. sex hormon binding globulin – SHBG a C-terminální telopeptid kolagenu typu 1 – ICTP). V diferenciální diagnostice tyreotropinomů u RTH je důležitá rovněž osobní anamnéza, která vychází z faktu, že tyreotropinomy se familiárně vyskytují zcela raritně, a naopak že familiární výskyt RTH je častý. V současnosti stále více nabývá na významu genetické vyšetřování mutací genu

pro receptor pro tyreoidální hormony (TR) [11]. Shrnutí klinické a laboratorní diferenciální diagnostiky tyreotropinomů a RTH je uvedeno v tab. 1 [12].

Po laboratorním potvrzení podezření na centrální hyperthyreózu následuje zobrazení oblasti tureckého sedla pomocí zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Výpočetní tomografii (CT) používáme zcela výjimečně při kontraindikaci MRI. Nedílnou součástí vyšetřovacího programu je kompletní posouzení funkce všech hypofyzárních hormonů respektive regulačních os a v případě adenomů v kontaktu se zrakovou dráhou také vyšetření rozsahu zorného pole.

Léčba tyreotropinomů

Léčbou první volby je léčba neurochirurgická, jejímž cílem je odstranění, nebo alespoň zmenšení (tzv. debulking) tumoru hypofýzy [13]. Před provedením chirurgického výkonu je indikována normalizace tyreoidální

Tab. 2. Geneticky podmíněné formy centrální hypotyreózy. Upraveno dle [15]

gen/lokus	fenotyp	sdužené příznaky	dědičnost	biochemické vyšetření
TSHβ	těžká izolovaná CH počátek v novorozeneckém věku		AR	TSH: ↓– αGSU: ↑
THR-R	izolovaná CH počátek v novorozeneckém věku		AR	TSH: ↓– TRH test: plochá odpověď TSH a PRL
PIT1 (POU1F1)	středně těžká/těžká CH kombinovaná s deficitem PRL a GH počátek v novorozeneckém/dětském věku		AD v AR	TSH: ↓–
PROP1	středně těžká/těžká CH kombinovaná s deficitem GH, PRL, LH/FSH, ACTH počátek v novorozeneckém/dětském věku		AR	TSH: ↓–
HESX1	těžká CH s deficitem GH, PRL, LH/FSH, ACTH	septooptická dysplazie	AD v AR	TSH nedetekovatelný
LHX3	těžká CH s deficitem GH, PRL, LH/FSH	rigidita C páteře	AR	TSH: ↓–

ACTH – adrenokortikotropní hormon AD – autozomálně dominantní AR – autozomálně recesivní CH – centrální hypotyreóza
FSH – folikulostimulační hormon GH – růstový hormon LH – luteinizační hormon PRL – prolaktin

Tab. 3. Příčiny získané centrální hypotyreózy. Upraveno dle [15]

SKUPINA	LÉZE
invazivní léze	makroadenomy hypofýzy, kraniofaryngeomy, meningeomy, gliomy, metastázy, karotická aneuryzmata
iatrogenní příčiny	chirurgické výkony, radiace, některá farmaka (např. bexaroten)
úrazy	kraniocerebrální traumata, porodní trauma
imunologické	lymfocytární hypofyzitida
infarzace	postpartální nekróza (Sheehanův syndrom), hypofyzární apoplexie
infiltrativní léze	sarkoidóza, hemochromatóza, histiocytóza X
infekce	tuberkulóza, syfilis, mykózy
idiopatické	alterace transkripčních faktorů, další neznámé příčiny
izolované	mutace genu pro TSHβ
malformace	primární empty sella syndrom

funkce, která vede ke snížení perioperačního rizika. Nejvýhodnější a na nádor cílenou léčbou je injekční léčba dlouhodobě působícími superaktivními analogy somatostatinu, konkrétně lanreotidem nebo oktreotidem, která vede nejen ke snížení sekrece TSH a následně hormonů štítné žlázy, ale může vést až u 50 % pacientů též ke zmenšení tumoru. Alternativně můžeme předoperačně upravit funkci štítné žlázy podáváním tyreostatik, která jsou však kontraindikována u makroadenomů, a především u tumorů s invazivním chováním, pro nebezpečí jejich růstu a vzniku nebo zhoršení příznaků vyplývajících z jejich expanzivního chování.

V případech, v nichž není chirurgická léčba kurativní, máme k dispozici stereotaktické ozáření rezidua a do doby uplatnění jeho účinku léčbu medikamentózní, nebo alternativně pouze léčbu medikamentózní. Medikamentózní léčba dlouhodobě působícími superaktivními analogy somatostatinu lanreotidem nebo okterotidem, která kromě redukce sekrece TSH vede ke zmenšení tumoru či jeho rezidua přibližně v 50 % případů [14]. U malé části pacientů, zejména těch s tumory s kosekrecí TSH a PRL, byla popsána dobrá účinnost léčby kabergolinem.

Centrální hypotyreóza

Příčiny centrální hypotyreózy

Centrální hypotyreóza je vzácnou příčinou hypotyreózy a jejím podkladem je deficitní produkce hormonů štítné žlázy v důsledku nedostatečné stimulace jinak normální štítné žlázy tyreotropinem. Jedná se o vzácnou příčinu hypotyreózy a prevalence v populaci je odhadována na 1 : 80 000–1 : 120 000 [15]. Centrální hypotyreóza se může vyskytovat izolovaně, častěji se však vyskytuje společně s deficitní sekrecí dalších hypofyzárních hormonů. Z hlediska etiologie dělíme příčiny centrální hypotyreózy na geneticky podmíněné, manifestující se nejčastěji po narození nebo v průběhu dětského věku, a příčiny získané, které jsou častější a mohou se vyskytovat kdykoliv během života, ale maximum výskytu je v dospělosti. Příčiny centrální hypotyreózy jsou shrnuty v tab. 2 a tab. 3 [15–18].

Klinický obraz centrální hypotyreózy

Klinický obraz centrální hypotyreózy může být velmi variabilní. Závisí to na mnoha faktorech, jakými jsou etiologie, tíže postižení, počet další hypofyzárních deficitů, věk pacienta v době počátku onemocnění. Obecně lze říci, že průběh kongenitálních forem je těžší, než průběh získaných forem hypotyreózy. Obecné příznaky hypotyreózy jsou podobné těm, jaké známe u hypotyreózy periferní, často jsou méně intenzivní, a pokud není přítomno koincidující jiné onemocnění štítné žlázy, nenacházíme strumu.

Diagnostika a diferenciální diagnostika centrální hypotyreózy

Při laboratorní diagnostice si musíme uvědomit, že nemůžeme vycházet z izolovaného stanovení TSH, které může u centrální hypotyreózy být v mezích normy [19]. Při dia-

gnóze tedy musíme vycházet z kombinovaného stanovení TSH a tyreoidálních hormonů. Pro centrální hypotyreózu jsou charakteristické snížené koncentrace tyreoidálních hormonů (zejména fT_4) a současně koncentrace TSH mohou být snížené, v normálních mezích, nebo i mírně zvýšené, avšak neadekvátně existující hypotyreóze.

Diferenciální diagnosticky může činit obtíže odlišení od tzv. non-thyroidal illness (NTI) u pacientů s jiným závažným onemocněním. Zde nám alespoň částečně pomůže vyšetření koncentrací fT_3 , které jsou u NTI vždy zřetelně sniženy, zatímco u centrální hypotyreózy, zejména její mírné formy, jsou častěji v mezích normy.

V odlišení hypofyzární a hypotalamické etiologie centrální hypotyreózy můžeme použít tyreoliberinový (TRH) test. Křivka koncentrací TSH po stimulaci je u hypofyzárních lézí plochá, zatímco u hypotalamických lézí je hyperergická, případně dochází k opožděné či prolongované stimulaci koncentrací TSH. Toto odlišení však potřebujeme v klinické praxi zřídka [20].

Po stanovení diagnózy centrální hypotyreózy musí následovat vyšetření sekrece dalších hormonů hypofýzy a funkce příslušných regulačních os a vyšetření hypotalamo-hypofyzární oblasti zobrazovacími metodami. Metodou volby je MRI, CT provádíme výjimečně při kontraindikaci MRI.

Léčba centrální hypotyreózy

Léčba centrální hypotyreózy se zásadně neliší od léčby hypotyreózy periferní. V naprosté většině případů k substituční léčbě používáme jednosložkové preparáty obsahující levotyroxin. Zásadně se však liší laboratorní monitorování léčby, při kterém nemůžeme použít TSH a musíme se řídit podle koncentrací periferních hormonů. Používáme stanovení fT_4 , případně kombinaci fT_4 a fT_3 . Důležité je, aby byl odběr proveden před pozitivním ranním dávkou levotyroxinu.

Závěr

Centrální poruchy funkce štítné žlázy jsou vzácné. Musíme je však jejich existenci mít na paměti při diagnostice poruch funkce štítné žlázy. Včasná a správná léčba centrálních poruch funkce štítné žlázy je nezbytná pro správnou kauzální léčbu pacientů a tak snížení jejich morbidit a mortality. Diferenciální diagnostika a léčba centrálních poruch funkce štítné žlázy by měla být prováděna ve specializovaných centrech, která se touto problematikou zabývají.

Literatura

1. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med* 1960; 28: 497–500.
2. Hamilton CR Jr, Adams LC, Maloof F. Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. *N Engl J Med* 1970; 283(20): 1077–1080.
3. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17(6): 610–638.
4. Önnestam L, Berinder K, Burman P et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 626–635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3362>>.

5. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(5): 597–606. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>>.
6. Socin HV, Chanson P, Delemer B et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(4): 433–442.
7. Abs R, Stevenaert A, Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with thyrotropin secreting pituitary adenoma: possible cause-effect relationship. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(4): 355–358.
8. Hana V, Seidl Z, Vaneckova M et al. Randomly discovered enlargement in the region of sella turcica. *Vnitř Lék* 2007; 53(7–8): 816–820.
9. Webster J, Peters JR, John R et al. Pituitary stone: two cases of densely calcified thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(1): 137–143.
10. Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(4): 331–340.
11. Dumitrescu AM, Retetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(7): 3987–4003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.005>>.
12. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin secreting pituitary adenomas. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al (eds). *Endotext* (Internet). South Dartmouth MA, USA, MD Text.com. Inc., 2000. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943>>.
13. Losa M, Mortini P, Franzin A et al. Surgical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 1999; 2(2): 127–131.
14. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(2): 176–181.
15. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary* 2008; 11(2): 181–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-008-0122-6>>.
16. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999; 340(14): 1075–1079.
17. Dattani MT, Robinson IC. The molecular basis for developmental disorders of the pituitary gland. *Clin Genet* 2000; 57(5): 337–346.
18. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 431–442.
19. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(1): 3–126.
20. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG et al. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5696–5703.

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

✉ michal.krsek@fnkv.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 16. 7. 2016

Přijato po recenzi 19. 8. 2016