

Amiodarónom indukovaná tyreotoxická kríza

Marianna Bystrianska¹, Adrian Bystriansky², Iveta Wildová¹, Lýdia Opravilová¹

¹II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. R. Banská Bystrica

²II. klinika kardiológie a Oddelenie arytmií SÚSCCH, Banská Bystrica

Úvod: Tyreotoxická kríza je život ohrožujúci stav, ktorý vzniká v dôsledku excesívneho uvoľnenia tyreoidálnych hormónov do cirkulácie s klinickými prejavmi multiorgánovej dekompenzácie a dysfunkcie. Nevyhnutná je rýchla diagnostika a urgentná liečba. Amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) je jednou z obávaných komplikácií pri liečbe amiodarónom.

Cieľ: Analýza pacientov s amiodarónom indukovanou tyreotoxickou krízou, identifikovať základné demografické a klinické parametre, zhodnotiť klinický priebeh, diagnostické a terapeutické postupy.

Metódy a výsledky: Základom retrospektívnej analýzy je súbor 39 konsekutívnych pacientov sledovaných na endokrinologickej ambulancii FNŠP F. D. R. Banská Bystrica v rokoch (2005 – 2021) s amiodarónom indukovanou tyreotoxikózou, z ktorých u 5 pacientov došlo k rozvoju tyreotoxickéj krízy. Títo pacienti boli hospitalizovaní na II. internej klinike FNŠP F. D. R. Banská Bystrica. Všetci pacienti boli muži (priemerný vek $56,0 \pm 5,4$). Všetci pacienti ($n = 5$) sa liečili na arteriálnu hypertenziu, 20 % ($n = 1$) na ischemickú chorobu srdca, 60 % ($n = 3$) malo v anamnéze kardiálne zlyhanie a 40 % ($n = 2$) malo implantovaný kardioverter-defibrilátor. Liečba amiodarónom bola u 3 pacientov indikovaná pre komorové tachyarytmie a u 2 pre fibriláciu predsiení. Priemerná doba užívania amiodarónu do vzniku AIT bola 1005 ± 199 dní. Priemerná hodnota TSH v čase diagnózy $0,005 \pm 0,008$ mIU/l a priemerné fT4 bolo $52,1 \pm 14,3$ pmol/l. Priemerný objem štítnej žľazy bol $19,8 \pm 5,8$ ml a priemerné Burch-Wartofského skóre počas krízy bolo 86 ± 18 . Traja pacienti mali diagnostikovaný zmiešaný typ AIT a 2 mali AIT typ 2. Diagnóza bola stanovená na základe klinických, laboratórnych parametrov a USG vyšetrenia. Všetci pacienti ($n = 5$) boli liečení tyreostatikami a glukokortikoidmi v maximálnych odporúčaných dávkach. 80 % pacientov ($n = 4$) podstúpilo urgentnú tyreoidektómiu a len jeden bol liečený konzervatívne. Histologicky potvrdený papilárny karcinóm bol u jedného pacienta.

Záver: Amiodarónom indukovaná tyreotoxická kríza je urgentný stav, ktorý je charakterizovaný multiorgánovým zlyhaním v dôsledku ťažkej tyreotoxikózy.

Kľúčové slová: amiodarón, tyreotoxická kríza.

Thyrotoxic crisis induced by amiodarone

Background: Thyrotoxic crisis is a medical emergency status needed rapid diagnostic and urgent treatment, presented by decompensation and multiorgan dysfunction. Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) is one of the severe complications caused by amiodarone therapy.

Aim: Analysis of patients suffered from thyrotoxic crisis induced by Amiodarone therapy, with focus on clinical picture, laboratory findings and therapeutic options.

Methods and Results: A total of 39 consecutive patients were dispensed to the Endocrine outpatient clinic of the University Hospital Banská Bystrica, with AIT during the period of 2005-2021 year we performed retrospective analysis of 5 consecutive patients with thyrotoxic crisis, who have been hospitalized on department of Internal Medicine University Hospital Banská Bystrica. All of patients were men (mean age $56,0 \pm 5,4$ years), All of analysed patients ($n = 5$) have been treated for arterial hypertension, 20% ($n = 1$) ischemic heart disease, 60% ($n = 3$) had medical history of heart failure and 40% ($n = 2$) had implantable cardioverter defibrillator. Indication for Amiodarone therapy was atrial fibrillation ($n = 2$) and ventricular tachyarrhythmias ($n = 3$). The average time of use of amiodarone until development AIT was 1005 ± 199 days. Mean TSH in

the time of diagnosis was $0,005 \pm 0,008$ mIU/L and mean free T4 was $52,1 \pm 14,3$ pmol/L. Mean volume of thyroid gland was $19,8 \pm 5,8$ ml and mean Burch-Wartofsky Score was 86 ± 18 . Three patients have been diagnosed as mixed type AIT and the two as AIT type 2. Diagnosis was made on the basis of clinical, laboratory and imaging examinations. All of the patients ($n=5$) have been treated with antithyroid drugs and corticosteroids at the maximum recommended doses. 80% ($n=4$) underwent urgently thyroidectomy and one was threatened conservatively. The thyroid papillary micro adenocarcinoma was histologically confirmed in 1 of the observed patients.

Conclusion: Thyrotoxic crisis induced by Amiodarone is an endocrine emergency which is characterized by multiple organs failure due to severe thyrotoxicosis.

Key words: amiodarone, thyrotoxic crisis.

Úvod

Tyreotoxická kríza (TxK) alebo tyreotoxická búrka je akútny a život ohrožujúci stav, ktorý vzniká ako následok dekompenzovanej tyreotoxikózy pri zlyhaní alebo vyčerpaní kompenzačných patofyziologických mechanizmov (1, 2). Tento klinický stav je dôsledkom náhlej zmeny metabolizmu so vzostupom vnímavosti tkanív na tyreoidálne hormóny, ktoré sú excesívne uvoľňované do cirkulácie na podklade rôznych kritických faktorov (sepsa, operácia, podanie jódu, atď.). Ochorenie sa klinicky prejavuje náhlou až dramatickou dekompenzáciou viacerých orgánových systémov (1, 2). Včasná diagnostika a rýchle začatie náležitej a intenzívnej liečby je rozhodujúcim faktorom morbiditu a mortality ochorenia (3). Osobitou skupinou sú pacienti so vznikom TxK v teréne amiodaronom indukovanej tyreotoxikózy s určitými špecifikami v diagnostickom a terapeutickom postupe, ktoré sú predmetom tohto článku. Jej klinická závažnosť je daná aj vysokým podielom polymorbídnych pacientov, ktorí sú indikovaní na liečbu amiodaronom. Tyreotoxická kríza je raritné ochorenie vyskytujúce sa u menej ako 1 % pacientov s hypertyreózou. V súčasnosti aj napriek významným pokrokom v intenzívnej medicíne ostáva vysoká mortalita TxK, je udávaná až 8 – 25 % (3). Navyše, mortalita pacientov s TxK je 12-násobne vyššia oproti pacientom s tyreotoxikózou (4). Podľa recentných dát prieskumu v USA incidencia tyreotoxikkej krízy predstavuje 0,57 – 0,76 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne v bežnej populácii a 4,8 – 5,6 prípadov za rok na 100 000 hospitalizovaných pacientov. Podľa analýzy japonských autorov incidencia TxK predstavuje 0,2 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne, v subpopulácii pacientov s tyreotoxikózou bola TxK u 0,22 %/rok a u hospitalizovaných pacientov pre tyreotoxikózu bola TxK u 5,4 % pacientov/rok (5).

Tyreotoxická kríza

Tyreotoxická kríza vzniká v teréne floridnej tyreotoxikózy, v závere s kumuláciou multiorgánovaného, resp. multisystémového zlyhania. Najčastejšie sa TxK vyskytuje u pacientov s Gravesovou- Basedowovou chorobou, ale môže vzniknúť aj pri multinodóznej strume alebo toxikom adenóme. Medzi faktory, ktoré sa podieľajú na vzniku ochorenia, patria: vynechanie antityreoidálnej liečby, operácia, trauma alebo závažné akútne ochorenie. Akútne stavy, ktoré sa môžu podieľať na vzniku TxK sú sepsa, ketoacidóza, akútny infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie, pôrod, podanie jóduvej kontrastnej látky, alebo raritne aj liečba rádiojódom I131. Medzi lieky s možným nežiaducim účinkom potenciálneho rozvoja tyreotoxikkej krízy patria napr. amiodarón,

anestetiká alebo salicyláty (1, 2). Príčinou tyreoidálnej dysfunkcie pri liečbe amiodaronom je vysoký obsah jódu v jeho molekule. 37 % molekulej hmotnosti amiodarónu tvorí jód, čo pri bežnej dennej dávke predstavuje až 150-násobne vyšší príjem jódu do organizmu a zároveň amiodarón aj jeho hlavný metabolit desetylamiodarón má významný cytotoxický efekt na štítnu žľazu (6).

Primárny spúšťač tyreotoxikkej krízy doposiaľ nie je úplne objasnený. Jedným z mechanizmov vzniku TxK je náhle a excesívne vyplavenie tyreoidálnych hormónov do cirkulácie počas stresu, operácie, zápalového ochorenia alebo pri inom akútnom stave. Navodená hyperaktivita sympatického nervového systému so zvýšenou citlivosťou na katecholamíny a zvýšenou reaktivitou na celulárnu odpoveď na tyreoidálne hormóny, spôsobí vyplavenie cytokínov a imunomodulačných faktorov do cirkulácie s poškodením alebo zlyhaním viacerých orgánových systémov (5).

Klinický obraz pacientov s TxK v úvodných štádiách je veľmi podobný klinickému priebehu u pacientov s ťažkou tyreotoxikózou so závažným kardiálnym zlyhávaním.

Rozdiel je v prezentácii závažnosti stupňa a rozvoja daného klinického prejavu. U pacientov s TxK je prítomná hyperpyrexia, alterovaný mentálny stav v zmysle agitovanosti, zmätenosti, letargie, somnolencie až kómy. U všetkých pacientov je prítomná tachykardia, či už sú to supraventrikulárne arytmie (najčastejšie fibrilácia predsiení) alebo až život ohrožujúce komorové poruchy rytmu, v spojitosti s kardiálnym zlyhávaním. Z gastrointestinálnych prejavov je v popredí diarrhoe, nechutenstvo, nauzea, kongestívne hepatálne zlyhanie (vysoké hepatálne enzýmy, bilirubín a hypoproteinémia) (7). Avšak, treba zdôrazniť, že zvýšené až veľmi vysoké hodnoty voľného tyroxínu nepredikujú rozvoj ani závažnosť TxK.

V roku 1993 Burch a Wartofsky navrhli diagnostický skórovací systém, ktorý na základe identifikovaných klinických rizík a prejavov určuje pravdepodobnosť diagnózy TxK s 97 % senzitivitou. Burch-Wartovského skórovací systém (BWS) hodnotí mieru postihnutia termoregulácie (telesnú teplotu), kardiovaskulárneho systému (tachykardiu, manifestné kongestívne srdcové zlyhávanie, fibriláciu predsiení), prejavy poškodenia centrálného nervového systému a gastrointestinálneho systému (Tab. 1) (8, 9). Na základe súčtu stratifikačného skóre viac ako 45 bodov je diagnóza TxK veľmi pravdepodobná, nad 60 vysoko pravdepodobná, súčet bodov 25 – 45 predpokladá možný rozvoj tyreotoxikkej krízy a súčet bodov < 25 vylučuje prítomnosť TxK (8, 10). Japonskí autori Akamizu a kol. v roku 2012 analyzovali pacientov na základe lekárskeho dotazníkov s TxK a vytvorili nové diagnostické kritériá, ktoré sú z veľkej

časti porovnateľné s BWs. Hlavným rozdielom medzi uvedenými diagnostickými prístupmi pre diagnózu TxK je, že Akamizu kritériá nie sú primárne kvantitatívne, ale kategorizujú pacientov podľa vystupňovania závažnosti klinických príznakov (11).

Opis súboru a metodika

Z celkového súboru 39 pacientov s amiodarónom indukovanou tyreotoxikózou (AIT) v rokoch 2005 – 2021 boli do podrobnejšie analyzovaného súboru zaradení všetci konšekutívni pacienti s amiodarónom indukovanou tyreotoxickou krízou (TxK). Všetci pacienti s TxK boli diagnostikovaní a liečení počas hospitalizácie na II. internej klinike SZU FNsP F. D. R. v Banskej Bystrici a/alebo na oddelení arytmií II. kliniky kardiológie SZU v SÚSCCH Banská Bystrica a následne boli pravidelne dispenzarizovaní v endokrinologickej ambulancii FNsP F. D. R. Banská Bystrica. Anamnestické údaje sme získali od pacientov alebo sme čerpali z dostupnej zdravotnej dokumentácie. Kľúčovým inklúznym kritériom bola potvrdená amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza a akékoľvek iné formy hypertyreózy alebo tyreotoxikózy boli vylúčené.

Každý pacient v súbore absolvoval vstupné klinické vyšetrenie, štandardné laboratórne vyšetrenia, ultrasonografické vyšetrenie (USG) štítnej žľazy, prípadne ďalšie pomocné vyšetrenia alebo odborné konziliá. Vyšetrenia mali pacienti realizované na endokrinologickej ambulancii FNsP F. D. R. Banská Bystrica alebo II. internej klinike FNsP F. D. R. Banská Bystrica. Diferenciálnu diagnostiku jednotlivých typov AIT sme realizovali v súlade so štandardným diagnostickým postupom. Hodnotili sme prítomnosť alebo absenciu preexistujúceho ochorenia ŠŽ, pozitivitu autoprotilátok proti tyreoperoxidáze, tyreoglobulínu a TSH receptoru, ultrasonografické parametre ŠŽ, vaskularitu tkaniva ŠŽ, nodózne zmeny v ŠŽ, podávanú medikáciu a terapeutickú odozvu. Začiatok remisie

ochorenia AIT sme definovali ako pokles hodnôt FT4 do referenčného rozmedzia. O frekvencii klinických a laboratórných kontrol rozhodoval ošetrojúci lekár na základe priebehu a závažnosti ochorenia. V rámci dlhodobého sledovania (endokrinológom) sme vyhodnotili stav z poslednej ambulantnej kontroly pacienta.

Na štatistické hodnotenie kvantitatívnych parametrov sme použili metódy deskriptívnej štatistiky, následne Shapiro-Wilkov test normality distribúcie a na hodnotenie rozdelenia rozptylov dvojvýberový Fisherov test zhody dvoch rozptylov. Na základe zistení sme pokračovali dvojvýberový nepárovým T-testom, prípadne neparametrickým Mann-Whitneyovým testom. Štatistické hodnotenie kvalitatívnych premenných bolo realizované Pearsonov χ^2 testom. Hranica štatistickej významnosti bola definovaná ako $p < 0,05$. Sledované parametre uvádzame v hodnote absolútnej a relatívnej početnosti. Priemerné hodnoty uvádzame v tvare: priemer $\pm$ smerodajná odchýlka.

Ciele práce

Primárnym cieľom práce bolo zistiť výskyt tyreotoxikkej krízy v populácii pacientov s AIT, identifikovať základné demografické a klinické parametre, zhodnotiť klinický priebeh, diagnostické a terapeutické postupy.

Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť možné prediktívne rizikové parametre pre vznik TxK v porovnaní s kohortou pacientov s AIT bez vzniku TxK.

Výsledky

V celkovom súbore 39 pacientov s amiodarónom indukovanou tyreotoxikózou (AIT) v rokoch 2005 – 2021 sme potvrdili u 5 pacientov rozvoj amiodarónom indukovanej tyreotoxikkej krízy (TxK). V celkovej

Tab. 1. Burch-Wartovského diagnostický skórovací systém pre tyreotoxickú krízu

Kritérium	body	Kritérium	body
Porucha termoregulácie telesná teplota (°C)		Kardiovaskulárne postihnutie tachykardia (frekvencia/min.)	
37,2 – 37,7	5	100 – 109	5
37,8 – 38,3	10	110 – 119	10
38,4 – 38,8	15	120 – 129	15
38,9 – 39,4	20	130 – 139	20
39,4 – 39,9	25	≥ 140	25
$\geq 40,0$	30		
Gastro-intestinálne a hepatálne postihnutie		Kardiovaskulárne postihnutie fibrilácia predsiení (FP)	
absencia	0	prítomná FP	0
stredne závažné (hnačky)	10	absencia FP	10
závažné (ikterus)	15		
Postihnutie centrálného nervového systému		Kardiovaskulárne postihnutie kongestívne srdcové zlyhávajúce	
absencia	0	absencia	0
mierne (agitácia)	10	mierne	5
stredne závažné (delírium, ...)	20	stredne závažné	10
závažné (krče, kóma)	30	závažné	15
Precipitačná udalosť		VYHODNOTENIE	Skóre
absencia	0	tyreotoxická kríza	> 45
prítomná	10	hroziaca Tx kríza	25 – 45
		Tx kríza nepravdepodobná	< 25

Zdroj: upravené podľa (8,10) FP – fibrilácia predsiení, Tx – tyreotoxikóza

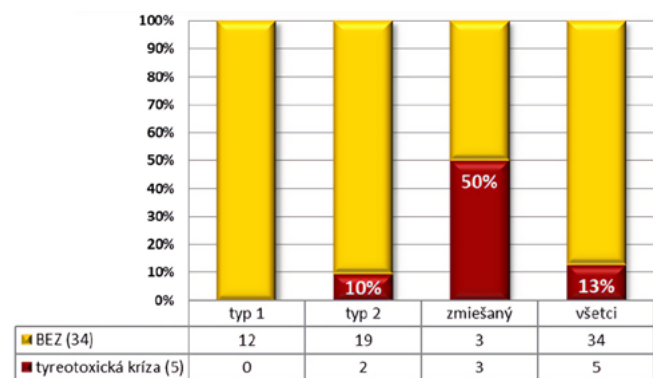
populácii pacientov s AIT bola prevalencia TxK 13 % so signifikantnými rozdielmi v jednotlivých typoch AIT (Obr. 1) a s najvyšším výskytom TxK pri zmiešanom type AIT.

Základné demografické dáta pacientov s TxK (n = 5) aj ich porovnanie s kontrolným súborom pacientov s AIT bez TxK (n = 34) a s celou sledovanou populáciou pacientov s AIT (n = 39) sú uvedené v tabuľke č. 2. V súbore s AIT bolo 31 mužov a 8 žien.

Všetci pacienti s TxK boli muži (100 %) s priemerným vekom 56,0 ± 5,4 roka. Všetci pacienti s TxK sa liečili na arteriálnu hypertenziu, 20 % (n = 1) na koronárnu chorobu srdca, 60 % (n = 3) z nich malo v anamnéze srdcové zlyhávanie a 40 % (n = 2) malo implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD). Dominujúcou indikáciou amiodarónu boli komorové tachyarytmie (n = 3; 60 %), početná komorová extrasystólia alebo komorová tachykardia. U dvoch pacientov (40 %) bola indikáciou podávania amiodarónu fibrilácia predsiení. Išlo o klinicky vysoko rizikových pacientov s významným až závažným kardiovaskulárnym postihnutím. Prvý pacient bol u nás hospitalizovaný v roku 2005 a posledný sledovaný s TxK v roku 2021.

Základná charakteristika pacientov s TxK je prehľadne uvedená v tabuľke č. 3, rozdelená do jednotlivých častí: anamnestické údaje, laboratórne a morfológické zmeny ŠŽ, klinické a diagnostické parametre a terapeutické postupy. Diagnóza TxK bola stanovená podľa Burch-Wartovského skórovacieho systému (BW_s) (8, 10). Každému prípadu s TxK

Obr. 1. Výskyt tyreotoxikkej krízy podľa typov AIT (v grafe je uvedený podiel v %, v tabuľke je uvedený absolútny počet TxK v jednotlivých typoch AIT a v celom súbore)



Tab. 2. Základná charakteristika pacientov s tyreotoxickou krízou v AIT populácii

	Tyreotoxická kríza (n = 5)	AIT bez krízy (n = 34)	p	všetci AIT (n = 39)
Priemerný vek (roky ± SD)	56,0 ± 5,4	62,6 ± 9,3	0,014	61,7 ± 9,3
Muži (n, %)	5 (100 %)	26 (76 %)	0,295	31 (79 %)
Priemerná hmotnosť (kg ± SD)	87,8 ± 6,5	88,5 ± 12,8	0,902	88,4 ± 12,1
Komorbidity				
Hypertenzia (n, %)	5 (100 %)	34 (100 %)	0,999	39 (100 %)
Diabetes mellitus (n, %)	0 (0 %)	8 (24 %)	0,295	8 (21 %)
Koronárna choroba (n, %)	1 (20 %)	16 (47 %)	0,262	17 (44 %)
Infarkt myokardu (n, %)	1 (20 %)	7 (21 %)	0,732	8 (21 %)
Srdcové zlyhávanie (n, %)	3 (60 %)	22 (65 %)	0,114	25 (64 %)
ICD (n, %)	2 (40 %)	7 (21 %)	0,324	9 (23 %)
Fibrilácia predsiení (n, %)	5 (100 %)	28 (82 %)	0,412	33 (85 %)

AIT – amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza, ICD – implantovaný kardioverter-defibrilátor; údaje sú uvedené vo formáte priemer ± SD, resp. absolútna početnosť (n) a percentuálne zastúpenie (%)

v čase stanovenia diagnózy AIT boli pridelené body podľa klinických prejavov a závažnosti ochorenia jednotlivých systémov. Priemerná hodnota BW_s na začiatku ochorenia AIT u našich sledovaných pacientov bola 40 ± 11,7 (medián 35) avšak v čase akútnej tyreotoxikkej krízy bola 86 ± 18 (medián 90). Najvyššie zaznamenané skóre v čase stanovenia TxK bolo 110 a najnižšie 65 bodov (tabuľka č. 3). Priemerná denná dávka amiodarónu v čase stanovenia diagnózy AIT bola 176,8 ± 31,8 mg/deň a priemerná kumulatívna dávka amiodarónu bola 175,3 ± 35,8 g. Priemerná doba do vzniku AIT u pacientov s TxK bola 1 005 ± 199 dní (Tab 4). Pacienti liečení amiodarónom mali v súlade so štandardným postupom realizovanú kontrolu tyreoidálnych hormónov v polročných intervaloch alebo pri klinických prejavoch tyreotoxikózy, po diagnostikovaní poruchy funkcie ŠŽ boli odoslaní do spádovej endokrinologickej ambulancie.

Amiodarón bol vynechaný z liečby u všetkých pacientov pri prvej, eventuálne pri druhej ambulantnej kontrole. Vzhľadom na vysokú lipofilitu a dlhý biologický polčas amiodarónu antiarytmický účinok adekvátne pretrvával aj po vynechaní z terapie. Pacientom boli podávané betablokátory parenterálne a/alebo perorálne a v prípade potreby aj iné antiarytmiká po konzultácii s kardiológom/arytmológom.

Zo sledovaných laboratórnych parametrov sme zistili priemernú hodnotu tyreotropného hormónu (TSH) v čase diagnózy AIT 0,005 ± 0,008 mIU/l a priemernú hodnotu voľného tyroxínu (fT₄) 52,1 ± 14,3 pmol/l. Maximálna priemerná hodnota fT₄ bola 72,4 ± 12,9 (Tab. 3). Samotná koncentrácia fT₄ nepredikuje závažnosť ochorenia ani rozvoj tyreotoxikkej krízy.

Ultrasonograficky stanovaný objem štítnej žľazy u pacientov s TxK bol v priemere 19,8 ± 5,8 ml. U jedného pacienta bola diagnostikovaná nodózna struma a dvaja pacienti mali difúznú strumu (Tab. 3).

Vyvolávajúci faktor vzniku TxK nie je vždy jednoznačný. Predpokladáme, že u dvoch pacientov to bolo podanie kontrastnej jódovej látky pri selektívnej koronarografii, u ďalšieho pacienta sepsa a podanie jódovej kontrastnej látky pri zobrazovacom CT vyšetrení brucha s nálezom abscesového ložiska v oblasti hrubého čreva. V ďalšom prípade presný vyvolávajúci faktor krízy nebol zistený – pravdepodobne išlo o nedostatočnú liečbu AIT (nízke dávky tyreostatík a kortikoidov už

v úvode liečby AIT) a kardiálne zlyhanie. U posledného pacienta to bola progresia kardiálneho zlyhania, bol čakaťom na transplantáciu srdca. Z klinických príznakov v čase stanovenia diagnózy sme hodnotili hmotnostný úbytok, výšku systolického a diastolického tlaku, pulzovú

Tab. 3. Charakteristika pacientov s tyreotoxickou krízou

	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	Priemer + SD / (n, %)
Vek (roky ± SD)	49	60	62	57	52	56,0 ± 5,4
Pohlavie (n,%)	muž	muž	muž	muž	muž	5 (100 %)
Užívanie amiodarónu v čase vzniku AIT						
Čas užívania A (dni ± SD)	1 004	1 249	974	704	1 096	1 005 ± 199
Priem. denná dávka A (mg)	200	142	142	200	200	176,8 ± 31,8
Priem. kumulatívna dávka A (g)	200	177	138	140	219	175,3 ± 35,8
Indikácia amiodarónu	KT/KF	FP	FP	KT/KF	KES	
Laboratórne parametre a morfológické zmeny ŠŽ pri USG						
fT4 (pmol/l ± SD)Dg AIT	66,5	31,3	55,0	63,0	44,9	52,1 ± 14,3
TSH (mIU/l ± SD) Dg AIT	0,020	0,001	0,001	0,003	0,001	0,005 ± 0,008
Max. fT4 (pmol/l ± SD)	67,2	91,0	60,5	63,0	80,2	72,4 ± 12,9
Objem ŠŽ (ml)	26,7	23,8	21,0	13,8	13,9	19,8 ± 5,8
Struma (n, %)	difúzna	nodózna	difúzna	-	-	3 (60 %)
Typ AIT	mix.	mix.	mix.	typ 2	typ 2	
Klinické parametre						
Hospitalizácia (n, %)	+	+	+	+	+	5 (100 %)
Váha (kg)	80	90	82	95	92	87,8 ± 6,5
Váhový úbytok (kg)	-10	-12	-10	-5	-10	-9,4 ± 2,6
Priem. systolický TK (Torr)	110	110	145	140	150	131 ± 19
Priem. diastolický TK (Torr)	70	70	80	70	100	78 ± 13
Priem. srdcová frekv. (/min)	120	130	115	120	150	127 ± 14
EKG: SR alebo FP (n, %)	FP	FP	FP	FP	FP	5 (100 %)

A – amiodarón, AIT – amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza, EKG – elektrokardiogram, FP – fibrilácia predsiení, fT4 – voľný tyroxín, SR – sínusový rytmus, ŠŽ – štítna žľaza, TK – krvný tlak, TSH – tyreotropný hormón, USG – ultrasonografia, PU – propyltiouracyl, MT – metimazol, TM – tiamazol, P – prednizón, údaje sú uvedené vo formáte priemer ± SD, resp. absolútna početnosť (n) a percentuálne zastúpenie (%). Priemerná kumulatívna dávka amiodarónu je súčinom priemernej dennej dávky A a počtu dní užívania A do vzniku AIT

Tab. 4. Diagnostika a liečba v štádiu tyreotoxической krízy

	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	Priemer + SD/ (n, %)
CNS symptómy	+	+	+	+	+	5 (100 %)
Hypertenzia	+	+	+	+	+	5 (100 %)
Srdcové zlyhávanie v anamnéze	+	-	-	+	+	3 (60 %)
Kongestívne SZ (NYHA)	IV	IV	III	IV	IV	5 (100 %)
Tachykardia (max./min.)	140 – 150	180 – 200	130 – 140	130 – 140	150 – 160	5 (100 %)
KCHS/IM	-	-	-	+	-	1 (20 %)
ICD implantácia	+	-	-	+	-	2 (40 %)
GIT/hepatálne symptómy	+	+	+	+	+	5 (100 %)
Teplota (°C)	39,1	38,5	37,7	37,9	39,3	5 (100 %)
Burch-Wartovsky skóre	95	90	70	65	110	86 ± 18
Terapia pacientov						
Kortikoidy + Tionamidy	+	+	+	+	+	5 (100 %)
Max. den./d. tyreostatík	800 PU	80 TM	90 TM	60 TM	600 PU	
Max. den./d. kortikoidov	30 P	40 P	60 P	30 P	20 P	
Remisia na konzervatívnej terapii	-	-	-	+	-	1 (20 %)
Akútna tyreoidektómia (n, %)	+	+	+	-	+	4 (80 %)
Čas od AIT do TxK (dni)	43	70	59	50	57	55,8 ± 10,1
Trvanie TxK (dni)	4	8	4	8	18	8,4 ± 5,7
Čas od dg. AIT do tyreoidektómie (dni)	47	78	63	-	75	65,8 ± 14,1

A – amiodarón, AIT – amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza, CNS – centrálny nervový systém, EKG – elektrokardiogram, FP – fibrilácia predsiení, fT4 – voľný tyroxín, GIT – gastrointestinálny trakt, ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor, IM – infarkt myokardu, KCHS – koronárna choroba srdca, SR – sínusový rytmus, SZ – srdcové zlyhanie, ŠŽ – štítna žľaza, TK – krvný tlak, TSH – tyreotropný hormón, USG – ultrasonografia, PU – propyltiouracyl, TM – tiamazol, P – prednizón, NYHA – New York Heart Association

frekvenciu, známky manifestného srdcového zlyhávania a poruchy srdcového rytmu. Zistený hmotnostný úbytok u pacientov bol v priemere $-9,4 \pm 2,6$ kg. Priemerná hodnota systolického tlaku krvi (TK) bola 131 ± 19 mm Hg a diastolického TK 78 ± 13 mm Hg. Hodnoty srdcovej frekvencie sa pohybovali od 115 do 150 za minútu. Všetci 5 pacienti mali v čase stanovenia diagnózy AIT fibriláciu predsiení a kongestívne srdcové zlyhávanie v pokročilom štádiu funkčnej skupiny III – IV podľa NYHA (Tab. 3). Pri vzniku a rozvoji TxK mali pacienti tachykardiu so srdcovou frekvenciou v rozmedzí od 140 – 200/min a známky kardiálneho zlyhávania. Všetci pacienti mali sprievodné gastrointestinálne príznaky (hnačky, nauzeu), agitované vedomie a febrilitu, pričom dvaja z nich mali hyperpyrexiiu s teplotou viac ako 39°C .

Všetci pacienti s TxK boli liečení kombinovanou tyreostatickou a kortikoidnou liečbou, dvaja pacienti aj perchlorátom. Tyreostatiká a kortikoidy boli použité podľa dostupnosti v danom časovom období a podľa klinického priebehu ochorenia. Tyreostatiká boli podávané perorálne, intravenózne neboli k dispozícii. Jednotlivé maximálne dávky tyreostatík a kortikoidov sú zobrazené v tabuľke č. 3. Rozhodujúca bola intenzívna starostlivosť s komplexnou multidisciplinárnou a podpornou liečbou akútne dekompenzovaného srdcového zlyhávania v kombinácii s metabolickým rozvratom a kvalitatívnou poruchou vedomia v kontexte klinicky rozvinutej TxK. Všetci pacienti si vyžadovali hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti II. internej kliniky SZU alebo anesteziologicko-resuscitačnej kliniky FNŠP F. D. R. Banská Bystrica alebo na odd. arytmii SÚSCCH Banská Bystrica II. kliniky kardiológie SZU.

Štyria pacienti museli napriek intenzívnej liečbe podstúpiť urgentnú tyreoidektómiu pre progresiu multiorgánového zlyhávania až do štádia kardiogénneho šoku v čase floridnej tyreotoxickéj krízy. V rámci prípravy pred urgentnou tyreoidektómiou boli podávané venózne formy kortikoidov, betablokátorov a kryštaloidov podľa minerálového statusu. Traja pacienti mali pred operáciou opakovanú kardioverziu, pre hemodynamicky závažnú fibriláciu predsiení s extrémne rýchlym prevodom na komory. Frekvencia komôr pri fibrilácii predsiení bola 160 – 200/min. Po kardioverzii nastal sínusový rytmus s frekvenciou 110 – 120/min. U jedného pacienta (20 %) nastala remisia tyreotoxikózy po medikamentóznej liečbe. Ani jeden pacient v našom sledovanom súbore nezomrel v dôsledku TxK. U jedného pacienta bol následne histologicky zistený papilárny mikrokarcinóm štítnej žľazy.

Pacienti, u ktorých nastal rozvoj tyreotoxickéj krízy, neboli v minulosti liečení na ochorenie ŠŽ. Tyreotoxikóza sa u nich stanovila v priemere po cca 2 rokoch a 7 mesiacoch od začiatku užívania amiodarónu. Protilátky proti aTPO, aTG a TSHr nemal pozitívne ani jeden pacient v súbore s TxK. Vaskularita ŠŽ u pacientov so zmiešaným typom AIT a pri 2 type AIT bola nízka alebo neprítomná. V súbore AIT malo pozitívne protilátky 12 pacientov – u ktorých sme stanovili, že išlo o 1 typ AIT, užívali tyreostatiká bez kortikoidov. Vaskularita ŠŽ bola u týchto pacientov zvýšená. Amiodarón bol vynechaný u všetkých pacientov s diagnostikovanou AIT pri prvej alebo druhej kontrole, po konzultácii s kardiológom mali navýšené dávky BB.

Porovnanie pacientov s tyreotoxickou krízou a bez TxK v súbore AIT

Prehľad sledovaných parametrov pacientov s TxK a bez TxK v špecifickej populácii AIT pacientov je uvedený v tabuľke č. 4.

Pri analýze sme zistili, že pacienti s TxK boli všetci (100 %) mužského pohlavia. V priemere boli o 6,6 roka mladší ako pacienti s AIT bez TxK ($56,06 \pm 5,43$ vs. $62,8 \pm 9,4$ roka; $p = 0,014$). Nezaznamenali sme štatisticky významný rozdiel v priemernej dobe užívania amiodarónu do vzniku AIT (1005 ± 199 vs. 979 ± 587 dní; $p = 0,850$) a tiež ani pri priemernej dennej dávke amiodarónu ($176,8 \pm 31,8$ vs. $160,8 \pm 27,5$ mg; $p = 0,240$) a ani kumulatívnej dávke amiodarónu ($175,3 \pm 35,8$ vs. $157,1 \pm 91,8$ g; $p = 0,667$) neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely. Zistili sme, že pacienti s TxK mali viac suprimované TSH oproti pacientom s AIT bez TxK ($0,005 \pm 0,008$ vs. $0,024 \pm 0,06$ mIU/l; $p = 0,05$) a mali tiež štatisticky vyššie maximálne koncentrácie fT4 oproti pacientom s AIT bez TxK ($72,4 \pm 12,9$ vs. $48,8 \pm 21,1$ pmol/l; $p = 0,021$). Priemerné hodnoty objemu štítnej žľazy boli porovnateľné v skupine TxK a AIT ($19,8 \pm 5,8$ vs. $17,6 \pm 9,8$ ml; $p = 0,242$) s tendenciou k štatisticky väčšiemu objemu ŠŽ v skupine TxK (Tab. 4).

Z klinických príznakov sme zaznamenali štatisticky významný rozdiel vo výskyte fibrilácie predsiení v čase AIT (100 % vs. 47 %; $p = 0,035$) a pri priemernej srdcovej frekvencii (127 ± 14 vs. 84 ± 18 /min.; $p = 0,0001$).

Pri porovnaní terapie pacientov sme zistili, že u všetkých s TxK (100 %) bola indikovaná kombinovaná liečba (kortikoidy a tyreostatiká), ale v skupine s AIT bez TxK to bolo len 12 (35 %) pacientov; $p = 0,011$. Remisiu na konzervatívnej liečbe dosiahol v skupine s TxK iba 1 pacient (20 %) a v skupine s AIT bez TxK to bolo 25 pacientov (74 %).

Priemerný čas od vzniku AIT do TxK bol $55,8 \pm 10,1$ dňa (medián 57 dní), priemerná doba trvania tyreotoxickéj krízy do akútnej STE alebo remisie ochorenia bola $8,4 \pm 5,7$ dňa (medián 8 dní). Akútnu tyreoidektómiu podstúpili 4 pacienti s TxK (80 %) a 2 pacienti v skupine s AIT bez TxK (6 %). Významný štatistický rozdiel medzi oboma porovnávanými skupinami pacientov bol zaznamenaný v priemernej dobe do realizácie tyreoidektómie (Tab. 4).

Diskusia

Počet vedeckých prác zaoberajúcich sa výlučne amiodarónom indukovanou tyreotoxickou krízou je minimálny. Dostupné sú sledovania pacientov s AIT alebo pacientov s tyreotoxickou krízou z inej príčiny ako je liečba amiodarónom. Progresia AIT až do štádia TxK je závažným, ale zriedkavým klinickým stavom, v literatúre prezentovaným hlavne formou kazuistických prípadov. Systematické analýzy epidemiologických, demografických, klinických a terapeutických dát tohto raritného ochorenia si vyžadujú trpezlivý, dlhoročný zber údajov, čo je pravdepodobne hlavným dôvodom absencie relevantných klinických dát a prehľadov (12). Väčšina z dostupných publikácií je založená na retrospektívnych analýzách so zberom údajov v priebehu niekoľkých rokov. Tento fakt zásadne vplýva aj na heterogenitu analyzovaných pacientov, diagnostické kritériá a terapeutické možnosti.

Raritnosť TxK pri AIT potvrdzujú aj naše zistenia. V sledovanom období 17 rokov bolo k nám referovaných 39 pacientov s AIT s priemerom $2,3 \pm 1,8$ prípadu za rok. Z nich TxK bola potvrdená u 5 pacientov (13 %) s priemerným výskytom $0,3 \pm 0,5$ prípadu za rok.

V našom súbore 39 pacientov s AIT prevažnú väčšinu, t. j. 31 (79 %) tvorili muži. Avšak v skupine pacientov s TxK boli všetci pacienti mužského pohlavia.

Tab. 5. Charakteristika tyreotoxické krízy u pacientov v AIT populácii

	Tyreotoxická kríza (TxK) (n = 5)	AIT bez TxK (n = 34)	P	všetci AIT (n = 39)
Priemerný vek (y ± SD)	56,0 ± 5,4	62,6 ± 9,3	0,014	61,7 ± 9,3
Muži (n, %)	5 (100 %)	26 (76 %)	0,295	31 (79 %)
Užívanie amiodarónu v čase vzniku AIT				
Priemerný čas A (dni ± SD)	1 005 ± 199	979 ± 587	0,850	982 ± 551
Priemerná denná dávka A (mg)	176,8 ± 31,8	160,8 ± 27,5	0,240	162,8 ± 28,2
Priemerná kumulatívna dávka A (g)	175,3 ± 35,8	157,1 ± 91,8	0,667	159,4 ± 86,6
Laboratórne parametre a morfológické zmeny ŠŽ pri USG				
Priemerné fT4 (pmol/l ± SD)	52,1 ± 14,3	45,5 ± 17,0	0,413	46,4 ± 16,7
Max. fT4 (pmol/l ± SD)	72,4 ± 12,9	48,8 ± 21,1	0,021	51,9 ± 21,6
Priemerné TSH (mIU/l ± SD)	0,005 ± 0,008	0,024 ± 0,06	0,05	0,022 ± 0,6
Priemerný objem ŠŽ (ml)	19,8 ± 5,8	17,6 ± 9,8	0,242	17,8 ± 9,4
Nodózna ŠŽ (n, %)	1 (20 %)	9 (26 %)	0,619	10 (26 %)
Difúzna struma (n, %)	2 (40 %)	4 (12 %)	0,161	6 (15 %)
Klinické parametre				
Hospitalizácia (n, %)	5 (100 %)	21 (62 %)	0,114	26 (67 %)
Priemerná hmotnosť (kg)	87,8 ± 6,5	88,5 ± 12,8	0,902	88,4 ± 12,1
Hmotnostný úbytok (kg)	-9,4 ± 2,6	-5,9 ± 6,6	0,254	-6,4 ± 6,3
Priem. systolický TK (Torr)	131 ± 19	132 ± 14	0,932	131 ± 15
Priem. diastolický TK (Torr)	78 ± 13	79 ± 8	0,816	79 ± 8
Priem. srdcová frekv. (/min)	127 ± 14	84 ± 18	0,0001	90 ± 23
FP na EKG (n, %)	5 (100 %)	16 (47 %)	0,035	21 (54 %)
Terapia pacientov				
Kortikoidy + Tionamidy	5 (100 %)	12 (35 %)	0,011	17 (44 %)
Konzervatívna terapia (n, %)	1 (20 %)	25 (74 %)	0,0003	26 (67 %)
Akútna tyreoidektómia (n, %)	4 (80 %)	2 (6 %)	0,0009	6 (15 %)
Elektívna tyreoidektómia (n, %)	0 (0 %)	7 (21 %)	0,3498	7 (18 %)

A – amiodarón, AIT – amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza, EKG – elektrokardiogram, FP – fibrilácia predsiení, fT4 – voľný tyroxín, n – počet, SD – smerodajná odchýlka, ŠŽ – štítna žľaza, TK – krvný tlak, TSH – tyreotropný hormón, TxK – tyreotoxická kríza, USG – ultrasonografia

V retrospektívnej analýze autorov Angell at kol. publikovanej v roku 2015 so zberom dát od 2008 – 2013 roku bolo dokumentovaných 150 pacientov s tyreotoxikózou, pričom 25 z nich malo TxK, podiel mužov a žien bol 53 : 97 (t. j. približne 1 : 2). V prípade TxK bol pomer mužov a žien 9 : 16, avšak 80 pacientov nemalo etiologicky zistenú príčinu tyreotoxikózy, 75 pacientov malo Gravesovu-Basedowovu chorobu, len 2 pacienti mali AIT, 1 pacient mal toxický adenóm a 1 pacient mal multinodóznou strumu (13). V prevahe bolo ženské pohlavie oproti mužskému. Výsledky boli ovplyvnené hlavne etiologickou príčinou tyreotoxikózy a TxK.

V roku 2016 Kaderli a kol. uverejnili retrospektívnu analýzu 11 pacientov s AIT, ktorí podstúpili totálnu tyreoidektómiu v dôsledku amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy. Celý súbor pacientov tvorilo 11 mužov (14). Kaderli a kol. pri svojom sledovaní zdokumentovali priemerné hodnoty TSH a fT4 v čase stanovenia diagnózy AIT, pričom namerané TSH bolo < 0,03 mIU/L a priemerné hodnoty fT4 boli 58,9 pmol/l. Pri našom sledovaní sme zistili podobné priemerné hodnoty TSH a fT4 v čase stanovenia diagnózy AIT, TSH: 0,006 ± 0,008 mIU/l a priemerná hodnota fT4: 52,9 ± 14,6 pmol/l.

Štúdie z ostatných rokov prezentujú, že prvou a základnou liečbou pacientov s amiodarónom indukovanou tyreotoxikózou je medikamentózna terapia, totálna tyreoidektómia je odporúčaná len v ojedinelých situáciách.

Akútna, resp. urgentná tyreoidektómia u pacientov s AIT by sa mala zvážiť v prípadoch:

- progredujúceho srdcového zlyhávania napriek štandardnej liečbe, hlavne u pacientov so závažnou systolickou dysfunkciou, ktorí majú zvýšené mortalitné riziko o 30 – 50 %,
- rytmologicky nestabilných pacientov s recidivujúcimi tachyarytmiami a
- u všetkých pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na komplexnú medikamentóznú liečbu, po zhodnotení rizík a benefitu v rámci multidisciplinárneho konzília špecialistov: endokrinológa, kardiológa, anesteziológa a chirurga (7, 15, 16).

Samotný chirurgický výkon prináša rýchlu úpravu hormónov a navodenie euthyreoidného stavu, ktorý zásadne ovplyvní kardiovaskulárny stav pacienta. Vždy je nevyhnutné zvážiť pomer medzi rizikom operácie a z nadmernej expozície účinkov tyreoidálnych hormónov. U pacientov s nestabilným kardiálnym nálezom je prolongované pôsobenie tyreoidálnych hormónov na myokard významným rizikovým faktorom kardiálneho zlyhania (15, 17).

Tomisti a kol. v roku 2012 publikovali retrospektívnu analýzu 24 pacientov s AIT a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LK) za sledované obdobie r. 1997 – 2010. Pacienti boli priemerného veku 61 rokov a mali vysoké mortalitné riziko. U sledovaných pacientov nastala rýchla

úprava klinického stavu po totálnej tyreoidektómii, ktorá pozitívne ovplyvnila systolickú funkciu LK a redukovala riziko mortality (17). V našom sledovaní bol priemerný vek pacientov 54 rokov a rovnako sme zistili, že u pacientov s TxK a manifestným srdcovým zlyháváním je rýchle navodenie eutyreózy totálnou tyreoidektómiou faktor, ktorý jednoznačne pozitívne ovplyvnil kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Dosiahnutie remisie TxK a AIT postupne viedlo k zlepšeniu systolickej funkcie LK.

V našom súbore 5 pacientov s TxK 4 pacienti podstúpili urgentnú tyreoidektómiu. Priemerná doba do tyreoidektómie od vzniku TxK bola $8,4 \pm 5,7$ dňa v čase floridnej tyreotoxikózy a závažného kardiálneho zlyhania, u jedného pacienta nastala remisia po liečbe. Kaderli a kol. dokumentujú kohortu 11 pacientov s AIT, ktorí podstúpili totálnu tyreoidektómiu v celkovej anestézii. Všetci pacienti boli pred operáciou liečení carbimazolom, kortikosteroidmi a betablokátormi. Iba jeden pacient podstúpil plazmaferézu a jeden pacient z ich súboru bol v eutyreóze už pred operáciou. Autori nezaznamenali významné komplikácie v priebehu a po operačnom výkone, a ani u jedného pacienta nedošlo k vývoju TxK alebo úmrtiu.

V roku 2019 bola publikovaná francúzska retrospektívna multicentrická štúdia, kde autori sledovali pacientov s TxK hospitalizovaných na monitorovanom intenzifikovanom lôžku anestéziologicko-resuscitačného oddelenia. Do štúdie bolo zapojených 31 centier intenzívnej starostlivosti s celkovým počtom 270 pacientov s tyreotoxikózou od roku 2000 do 2017, ktorí boli hospitalizovaní na anestéziologickom oddelení a 92 z nich malo TxK. Najviac prípadov TxK bolo z dôvodu užívania amiodarónu u 30 pacientov, 24 pacientov malo G-B chorobu, ďalší 38 pacienti mali toxický adenóm, multinodóznou toxickú strumu, autoimunitnú tyreoiditídu a iné. Podľa zistení tejto multicentrickej štúdie amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza predstavovala vysoký rizikový faktor pre rozvoj TxK (1).

Záver

Amiodarónom indukovaná tyreotoxická kríza je extrémne raritné ochorenie, s mimoriadne vysokými klinickými rizikami, vrátane vysokého rizika mortality. Rozhodujúcim faktorom prežívania pacientov s tyreotoxickou krízou v kontexte amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy je včasne stanovená diagnóza a promptná adekvátna, komplexná terapeutická intervencia, vrátane kombinovanej liečby (tyreostatiká + kortikoidy) a v krajnom prípade aj akútna chirurgická tyreoidektómia. Manažment pacientov s TxK si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu a koordináciu postupov na zvládnutie kritického stavu a stabilizáciu vitálnych funkcií pacienta. Populácia pacientov s AIT je špecifická vysokým podielom pacientov so závažným kardiálnym postihnutím, ktoré je v čase TxK zvyčajne kľúčovým limitujúcim faktorom prežitia pacientov, ale zároveň aj možných terapeutických postupov.

Na základe našich výsledkov konštatujeme, že za prediktívne riziká rozvoja TxK pri AIT je možné považovať: mužské pohlavie, nižší vek pacientov, vysokú maximálnu hodnotu fT4 ($> 72,4$ pmol/l), ŠŽ s objemom viac ako 19 ml, zmiešaný typ AIT, akútnu dekompenzáciu preexistujúceho kardiálneho ochorenia a fibriláciu predsiení s rýchlym prevodom na komory. Zároveň sme nezistili asociáciu s trvaním užívania amiodarónu, taktiež s priemernou dennou a ani kumulatívnou dávkou amiodarónu.

Diagnózu amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy stanovuje endokrinológ. Vyhodnocuje dĺžku užívania amiodarónu, laboratórne hodnoty TSH, fT4, aTPO, ATG, aTSHr, sonografické vyšetrenie ŠŽ. Laboratórne kontroly tyreoidálnych parametrov by mal pri pravidelných kontrolách realizovať kardiológ prípadne internista (lekár, ktorý liečbu amiodarónom indikoval). Pri patologickom náleze by mal byť pacient odoslaný na endokrinologické vyšetrenie.

Včasná diagnostika a liečba AIT je rozhodujúcim predpokladom prevencie vzniku tyreotoxické krízy, ktorá naďalej ostáva „strašiakom“ internistov a kardiológov. V prípade jej rozvoja len adekvátny a komplexný manažment v úzkej medziodborovej spolupráci dokáže zvrátiť významne negatívnu prognózu týchto pacientov.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

- Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. StatPearls Publishing. 2023 Jan. PMID: 28846289.
- Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. StatPearls Publishing. 2021 Jan. PMID: 28846288.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421.
- Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, et al. National Trends in Incidence, Mortality, and Clinical Outcomes of Patients Hospitalized for Thyrotoxicosis With and Without Thyroid Storm in the United States, 2004-2013. Thyroid. 2019;29(1):36-43. doi: 10.1089/thy.2018.0275. Epub 2018 Dec 18.
- Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. Thyroid. 2018;28(1):32-40. doi: 10.1089/thy.2017.0243.
- Podoba J, Zajacová H. Amiodaron a poruchy funkcie štítnej žľazy. Cardiology. 2000;9:20-24.
- Shifrin AL, et al. Endocrine Emergencies. Edition 1st. Press: Elsevier 2022. 1-350. ISBN 987-0-323-76097-3.
- Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22(2):263-77.
- Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocrinology Journal. 2016;63(12):1025-1064. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0336.
- Burch HB. Drug effects on the thyroid. Neu England Journal of Medicine. 2019;381:749-761.
- Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid. 2012;22(7):661-79. doi: 10.1089/thy.2011.0334.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, et al. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):451-9. doi: 10.1210/jc.2014-2850.
- Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER, et al. Total Thyroidectomy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis in the Hyperthyroid State. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016;124(1):45-8. doi: 10.1055/s-0035-1565094.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan;105(1):41. doi: 10.1210/clinem/dgz041.
- Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):3515-21. doi: 10.1210/jc.2012-1797.
- Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. Thyroid Storm in the ICU: A Retrospective Multicenter Study. Critical Care Medicine. 2020 Jan;48(1):83-90.