

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Změny v hladinách hormonů štítné žlázy

Lucie Remenárová

Bakalářská práce

2020

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Changes in levels of thyroid hormones

Lucie Remenárová

Bachelor thesis

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie Remenárová**
Osobní číslo: **C16273**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Změny v hladinách hormonu štítné žlázy**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat literární rešerši týkající se hormonu štítné žlázy.
2. V první části popsat funkci a jednotlivé hormony štítné žlázy, úlohu jódu.
3. V druhé části podrobně popsat choroby vznikající při změně v hladinách hormonu štítné žlázy, hlavně Gravesova-Basedowova choroba a Hashimotova tyroiditida.
4. V poslední části popsat jak změny v hladinách hormonu štítné žlázy mohou ovlivnit těhotenství.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Vorčáková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd


Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 8.7.2020

Lucie Remenárová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala Mgr. Kataríně Svrčkové (Vorčákové), Ph.D. za odborné vedení, podněty, pomoc, trpělivost a čas, který mi věnovala při sestavování mé bakalářské práce. Velké díky patří také mé rodině a blízkým, za jejich podporu při mém studiu.

NÁZEV PRÁCE

Změny v hladinách hormonů štítné žlázy

ANOTACE

Bakalářská práce je věnována anatomii a funkci štítné žlázy, hormonům, které produkuje a metabolismu jódu v lidském organismu. V další části se práce zabývá poruchami štítné žlázy, které vznikají při změně v hladinách hormonů. Velká pozornost je vztažena na choroby autoimunitního původu Graves – Basedowovy choroby a Hashimotovy tyreoiditidy. Je objasněna jejich epidemiologie, patogeneze, klinické příznaky, diagnostika a léčba. Poslední část práce je zaměřena na fyziologickou změnu štítné žlázy během těhotenství, nejčastějším dysfunkcím během gravidity a screeningu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Štítná žláza, tyreoidální hormony, onemocnění štítné žlázy, těhotenství a štítná žláza, screening

TITLE

Changes in levels of thyroid hormones

ANOTATION

The bachelor thesis deals with the anatomy and function of the thyroid gland, its production of hormones and iodine metabolism in the human body.

In the next part, the thesis deals with thyroid disorders, which arise during a change in hormone levels. More attention is paid to diseases of autoimmune origin Graves-Basedow disease and Hashimoto's thyroiditis. Their epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment are explained.

In conclusion, it deals with the change of thyroid physiology during pregnancy, the most common dysfunctions during pregnancy and screening.

KEY WORDS

Thyroid gland, thyroid hormones, thyroid disease, pregnancy and thyroid, screening

OBSAH:

ÚVOD	13
1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA	14
1.1 Anatomie	14
1.2 Funkce	15
1.2.1 Regulace funkce štítné žlázy	15
1.2.2 Syntéza hormonů	16
1.2.3 Metabolismus jódu	17
1.2.4 Účinek hormonů štítné žlázy	18
2 NEMOCI ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	20
2.1 Hypertyreóza	20
2.1.1 Graves – Basedowa choroba	20
2.1.1.1 Epidemiologie	21
2.1.1.2 Patogeneze	21
2.1.1.3 Klinické příznaky	23
2.1.1.4 Diagnostika	25
2.1.1.5 Léčba	26
2.2 Hypotyreóza	30
2.2.1 Hashimotova tyreoiditida	31
2.2.1.1 Primární Hashimotova tyreoiditida	31
2.2.1.2 Sekundární Hashimotova tyreoiditida	32
2.2.1.3 Epidemiologie	32
2.2.1.4 Patogeneze	33
2.2.1.5 Klinické příznaky	37
2.2.1.6 Diagnostika	38
2.2.1.7 Léčba	40
3 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA V TĚHOTENSTVÍ	42

3.1	Změny hladin hormonů v těhotenství	42
3.2	Změny potřeby jódu	42
3.3	poruchy funkce štítné žlázy u těhotných žen	43
3.3.1	Hypertyreóza v těhotenství.....	43
3.3.1.1	Hyperemesis Gravidarum.....	43
3.3.1.2	Graves – Basedowa choroba v těhotenství.....	44
3.3.2	Poporodní tyreoiditida.....	45
3.3.3	Hypotyreóza v těhotenství.....	45
3.3.4	Screening tyreoidálních poruch v těhotenství	46
4	ZÁVĚR.....	48
5	Použitá literatura.....	49

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 – Štítná žláza [10]	14
Obr. 2 - Hypotalamo – hypofyzární – tyreoidální osa [18].....	16
Obr. 3 - Strukturní vzorec tetrajodtyroninu a trijodtyroninu [24].....	17
Obr. 4 - Schéma metabolismu jódu v organismu [25]	18
Obr. 5 - Patofyziologické mechanismy GBD stimulujících ŠŽ k hypertyreóze a orbitopatii [31]	23
Obr. 6 - Klinické projevy Graves – Basedowovy choroby [29]	24
Obr. 7 - Mechanismy a patogenetické vlivy HT. Enviromentální vlivy, genetická citlivost a endogenní spouštěče, jsou tři hlavní aspekty, které mají za následek autoimunitní onemocnění ŠŽ [49]	34
Obr. 8 - Snímek z cytologického vyšetření patologického nálezu pacienta s HT (Černá šipka – atrofické folikuly ŠŽ, žlutá šipka – infiltrované lymfocyty) [57].....	39
Obr. 9 – USG snímek štítné žlázy zdravého jedince a pacienta s HT [59].....	40

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Referenční hodnoty tyreoidálních parametrů [23]	25
Tab. 2 Porovnání tří možných terapeutických možností léčby GBD choroby [35].....	27

SEZNAM ZKRATEK

AMP	adenosinmonofosfát
Anti – NIS	protilátky proti natrium jodidovému sympotéru
Anti – Tg	protilátky proti tyreoglobulinu
Anti – TPO	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
Anti – TSHR	protilátky proti receptoru tyreotropního hormonu
APC	buňky prezentující antigen (Antigen Presenting Cells)
ATP	adenosintrifosfát
CD4 ⁺	T pomocný lymfocyt
CD40	protein přítomný na aktivovaných T-lymfocytech (Cluster of Designation 40)
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
CTLA – 4	cytotoxický antigen T lymfocytů 4
DIT	dijodtyrosin
FNAB	aspirační biopsie tenkou jehlou (Fine Needle Aspiration Biopsy)
FT3	volný trijodtyronin (Free Triiodothyronine)
FT4	volný tyroxin (Free Thyroxine)
FSH	folikulostimulační hormon
GBD	Graves Basedowa choroba (Graves Basedow's Disease)
HBsAg	Povrchový antigen Hepatitis B viru (Hepatitis B surface Antigen)
hCG	lidský choriový gonadotropin (human Chorionic Gonadotropin)
HG	nadměrné zvracení těhotných (Hyperemesis Gravidatum)
HLA	hlavní histokompatibilní komplex
HT	Hashimotova tyreoiditida
I-	jodidový iont
I ₂	volný jód
IFN – α	interferon alfa
IFN – γ	interferon gamma
IgG	imonoglobulin G
IL – 1	interleukin 1
IL – 4	interleukin 4

L – T4	levotyroxin
LH	luteinizační hormon
MIT	monojodtyrosin
MR	magnetická rezonance (Magnetic Resonance)
Na ⁺ /K ⁺ -ATPáza	sodíkovo – draselná pumpa
NIS	natrium jodidový symportér (Natrium Iodine Symporter)
PTH	parathormon
PTPN22	protein tyrosin fosfatáza, nereceptorový typ 22
PTU	propylthiouracil
ŠŽ	štítná žláza
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TBG	tyroxin vázající globulin
TBPA	tyroxin vázající prealbumin
Tg	tyreoglobulin
Th	pomocný T-lymfocyt (helper T-lymphocyte)
TNF – α	tumor nekrotizující faktor alfa
TPO	tyreoidální peroxidáza
TR (α a β)	tyreoidální receptor (alfa a beta)
TRAb	protilátka receptoru hormonu stimulujícího štítnou žlázu
TRE	odpovědi na hormony štítné žlázy (Thyroid hormone Response Elements)
TRH	tyreoliberin
TSH	tyreotropin
TSHR	tyreotropní receptor
TSI	imunoglobulin stimulující štítnou žlázu
USG	ultrasonografie
VDR	receptor vitamínu D
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

ÚVOD

Štítná žláza (ŠZ) je součástí endokrinního systému těla. Je to největší specializovaný orgán s endokrinní funkcí v lidském organismu. Žláza má motýlovitý tvar a je umístěná v přední části krku. Absorbuje jód z potravy a uvolňuje tyreoidální hormony trijodtyronin (T3) a tyroxin (T4) – sloučeniny obsahující jód, které pomáhají regulovat rychlost metabolismu těla. Syntéza a produkce hormonu ŠZ je regulována osou zahrnující tyreoidální stimulační hormon (TSH, tyreotropin), vylučovaný adenohypofýzou, a hormonem uvolňující tyreotropin (TRH), vylučovaný hypotalamem [1, 2].

Hlavní funkcí žlázy je řízení celkových procesů metabolismu, udržování tělesné teploty, regulaci bílkovin, tuků a uhlohydrátů ve všech buňkách. Přiměřené hladiny hormonů štítné žlázy jsou nezbytné u kojenců pro normální vývoj centrální nervové soustavy, u dětí pro normální růst a zrání kostí a u dospělých pro přirozenou funkci vícečetných orgánových systémů [1,3].

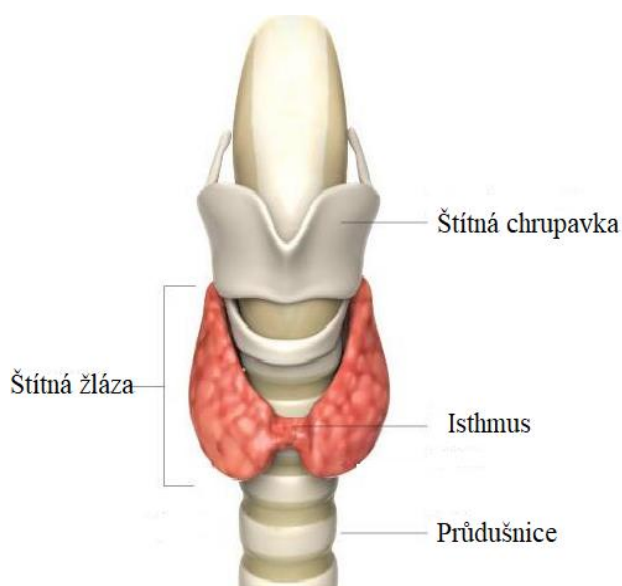
Dysfunkce štítné žlázy je jednou z nejčastějších endokrinních poruch v klinické praxi. Jeli žláza vážně poškozena, projeví se snížená či nadměrná produkce hormonů ŠŽ. Dochází k onemocněním zvané hypothyreóza (nedostatek hormonů štítné žlázy) nebo hypertyreóza (nadbytek hormonů štítné žlázy). Štítná žláza se účastní zánětlivých procesů (např. Tyreoiditidy), autoimunitních procesů (např. Gravesovy choroby, Hashimotovy tyreoiditidy) a rakovin (např. Papilárního karcinomu štítné žlázy, medulárního karcinomu štítné žlázy a folikulárního karcinomu) [3-5].

Tyreopatie postihují významnou část žen v reprodukčním věku a neléčené tyreopatie mohou být příčinou neplodnosti, komplikací v těhotenství a poruch vývoje plodu. Fyziologie štítné žlázy se během těhotenství mění v důsledku účinků zvýšených hladin globulinu vázajícího se na štítnou žlázu (TBG), lidského choriového gonadotropinu (hCG) a zvýšeného metabolismu jódu. U všech rizikových těhotných žen nebo žen plánujících graviditu by měl být proveden screening TSH a protilátek proti tyreoidální peroxidáze (Anti – TPO) v časně fázi gravidity nebo prekoncepčně [6,7].

1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

1.1 ANATOMIE

Štítná žláza – *glandula thyroidea*, je jeden z největších endokrinních orgánů lidského těla. Její hmotnost je přibližně 30–40 gramů. Žláza se skládá ze dvou podlouhlých laloků, ležících po obou stranách hrtanu a horní části průdušnice. Je situována v přední části štítné chrupavky a její laloky jsou spojené můstkem – *isthmus*, který je přiložen na 2.- 4. prstenec průdušnice. Toto anatomické uspořádání můžeme pozorovat na obrázku 1 [8, 9].



Obr. 1 – Štítná žláza [10]

Můstek často vyběhá v pruh zvaný *lobus pyramidalis*. Na horním a dolním pólu obou laloků jsou umístěny 4 malé žlázy, nazývány příštítná tělíska – *glandulae parathyroideae*, jejichž hlavní funkcí je vylučování hormonu nazývaný parathormon (PTH). Žláza má červenohnědou až červenofialovou barvu, a to díky jejímu bohatému krevnímu zásobení [11,12].

Laloky, stejně jako *isthmus*, jsou tvořeny malými globulárními váčky nazývány jako folikuly. Folikuly jsou naplněny tekutinou – koloidem a jsou obklopeny jednou vrstvou tyreoidálního epitelu.

Hlavní součástí koloidu je bílkovina tyreoglobulin (Tg), která obsahuje hlavní hormony štítné žlázy, a to především hormony trijodtyronin a tetrajodtyronin (tyroxin) [11,13].

Mezi folikulárními buňkami jsou jednotlivě i ve skupinách uloženy buňky, poněkud odlišného složení – parafolikulární buňky, také nazývány C – buňky. Od folikulárních buněk se odlišují uložením a mikroskopickými znaky. Tyto buňky produkují hormon kalcitonin, jehož úlohou je regulování hladiny vápníku v krvi [14].

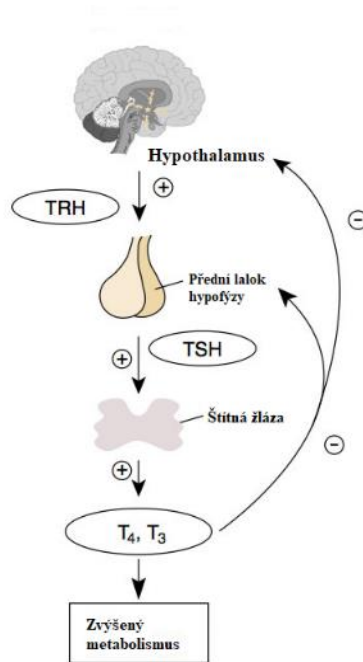
1.2 FUNKCE

Štítná žláza je zodpovědná za tvorbu a sekreci hormonů, které jsou nezbytné pro regulaci metabolických procesů v těle. Žláza má také na starost udržování jódové homeostázy v lidském organismu, především kvůli obsahu jódu v molekulách hormonů ŠŽ. Produkuje přibližně 90 % inaktivního tyroidálního hormonu označovaného jako tyroxin (3,5,3',5'- tetrajodtyronin) a 10 % aktivního tyroidálního hormonu trijodtyroninu [15, 16].

1.2.1 Regulace funkce štítné žlázy

Funkce štítné žlázy je regulována hypothalamo-hypofyzární osou, a to sekrecí tyreotropního hormonu, který je produkován v hypofýze a tyreoliberinem produkovaného z hypothalamu. TRH se dostává k tyreotropní buňce a adenohipofýze portálním systémem. To vede ke stimulaci syntézy i uvolnění TSH. Tyreotropní hormon se váže na receptory buněk štítné žlázy, aktivuje adenylátcyklázu, a tím zvyšuje tvorbu a uvolňování hormonů štítné žlázy T4 a T3. Zatímco veškerý T4 v těle pochází ze štítné žlázy, T3 je sekretován ŠŽ a většina je produkována deionizací cirkulujícího T4 z periferní tkáně [16].

Tyreoidální hormony působí na sekreci TRH a TSH zpětnovazebně tlumivě (Obr. 2). Jejich sekrece je řízena jednak nadřazenými mozkovými centry v hypothalamu a také hladinou hormonů ŠŽ v oběhu. Vzájemné interakce těchto hormonů umožňují za fyziologického stavu optimální regulaci funkce štítné žlázy, růst i vylučování hormonů [15, 17].



Obr. 2 - Hypotalamo – hypofyzární – tyreoidální osa [18]

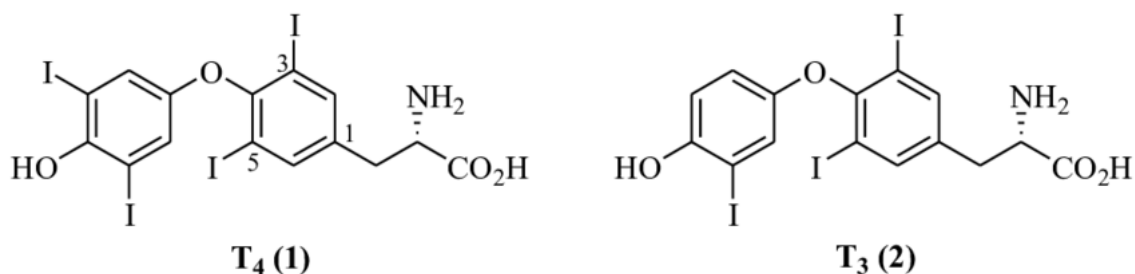
Receptory pro hormony ŠŽ jsou dva, tyreoidální receptory alfa a beta (TR α a TR β), které se liší afinitou k trijodtyroninu a rozdílnou expresí jednotlivých typů v různých tkáních. Vrozená vada těchto receptorů (častěji TR β) spěje k závažným poruchám metabolismu s výraznými patologickými změnami [9, 16].

1.2.2 Syntéza hormonů

Biosyntéza hormonů štítné žlázy zahrnuje řadu specifických biochemických reakcí, které úzce souvisejí s histologickou strukturou tkáně ŠŽ. Na bazolaterální membráně folikulárních buněk jsou jodidové ionty (I^-) vychytávány pomocí natrium-jodidového symportéru (NIS). Jedná se o aktivní transport, který je zprostředkován sodíkovo-draselnou pumpou ($Na^+/K^+-ATPáza$). Tento proces je regulován hormonem TSH. Poté je intracelulární jodid transportován dále na apikální stranu membrány a směřuje do lumenu folikulů ŠŽ. Mezitím endoplazmatické retikulum tyreocytů syntetizuje dva důležité proteiny, tyreoidální peroxidázu (TPO) a Tg. Tyreoglobulin je glykoprotein vylučovaný do lumen folikulů, jehož zbytek tyrosyl slouží jako substrát pro jodaci a tvorbu hormonů [15,19,20].

V koloidu folikulů ŠŽ je jodid oxidován pomocí TPO na reaktivní volný jód (I_2), který se ihned váže na tyrosiny v molekule Tg. Tento proces nazývaný jodace tyrosinu probíhá v koloidu v blízkosti apikální membrány a vyžaduje H_2O_2 , který je tvořen za spotřeby NADPH.

Vzniká tak Tg obsahující jodované tyrosiny monoiodtyrosin (MIT) a diiodtyrosin (DIT). Na tyreoglobulinu následně dochází, díky prostorovému uspořádání, tj. blízkosti MIT a DIT, ke spojení 2 tyrosinových molekul za vzniku triiodtyroninu a tyroxinu, opět za účasti TPO. Jejich strukturální vzorec viz obrázek 3 [15,20].



Obr. 3 - Strukturální vzorec tetraiodtyroninu (1) a triiodtyroninu (2) [24]

V důsledku TSH dochází k endocytóze tyreoglobulinu zpět do tyreocytu a účinkem fagolysozómů je hydrolyzován Tg na fragmenty T3 a T4, které jsou sekretovány zpátky do krve. Z MIT a DIT se odštěpí jodid pomocí enzymu dejodázi, a dále je uvnitř buňky recyklován pro další syntézu stejně jako Tg [15, 21].

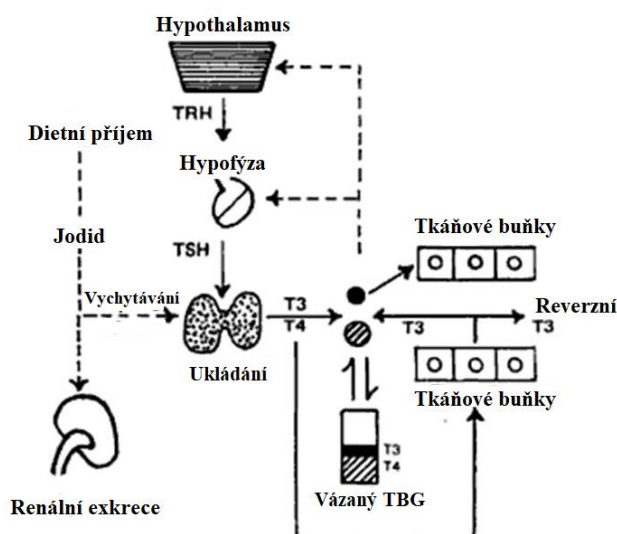
Dejodace může být ovlivněna některými látkami, např. tyreostatiky, propanolem a glukokortikoidy. Pro správnou funkci dejodáz je důležitý dostatečný přívod selenu potravou v podobě masa, vnitřností, mořských ryb, česneku i ořechů [16, 22].

Štítná žláza produkuje více T4 (80 %) než T3. Triiodtyronin je metabolicky aktivnější, a tyroxin je tedy spíše prohormonem. Tyreoidální hormony jsou v plazmě transportovány ve vazbě na transportní proteiny. Hormony přenáší TBG, tyroxin vázající prealbumin (TBPA) a albumin. Malá část je v plazmě volná a měříme ji jako volnou T4 (0,02-0,05 % celkového T4) a volnou T3 (0,01-0,3 %). Pouze 0,04 % celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT4), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Hladina celkového tyroxinu je tedy výrazně ovlivňována koncentrací sérových proteinů při dysproteinemii, renální insuficienci, onemocnění jater, v graviditě, podávání estrogenů či androgenů. Z tohoto důvodu se dává přednost laboratornímu stanovení FT4 [21, 23].

1.2.3 Metabolismus jódu

Proces tvorby hormonů štítné žlázy je poměrně složitý. Prvním předpokladem je dostatečný přísun jódu do tyreocytů. Jód vstupuje do těla potravou a vodou ve formě jodidového iontu, který je v žaludku přeměněn na jodid. ŠŽ koncentruje a vylučuje jód z krve enzymem

NIS, který je obsažen i v ostatních tkáních, ale pouze ŠŽ dokáže jod organicky vázat. Dalším krokem je redukce jodidu na elektricky neutrální atom jódu a poté mohou vznikat hormony ŠŽ. Metabolismus jódu je znázorněn na obrázku 4. [8,16].



Obr. 4 - Schéma metabolismu jódu v organismu [25]

Mezi hlavní zdroje jódu v potravě patří ryby a mléčné výrobky. Mořské řasy se řadí také jako potravina s vysokým obsahem jódu. Tento prvek můžeme kromě toho přijímat v podobě jodované soli, léčích a kontrastních látkách s obsahem jódu [8].

Doporučený přísun jódu je 150 $\mu\text{g}/\text{den}$. Při nižším příjmu pod 50 $\mu\text{g}/\text{den}$, není ŠŽ schopna udržet přiměřenou hormonální sekreci. Za normálních podmínek obsahuje dospělý organismus asi 10-20 mg jódu [8].

1.2.4 Účinek hormonů štítné žlázy

Účinek tyreoidálních hormonů je především metabolický – zvyšují bazální metabolismus. V případě navázání T3 a T4 na intracelulární receptory umístěné na mitochondriích, způsobují zvýšený rozklad živin a za použití kyslíku vedou k produkci adenosintrifosfátu (ATP). Hormony iniciují transkripci genů podílejících se na oxidaci glukózy. Jako vedlejší produkt předešlých reakcí se uvolňuje abnormálně zvýšená hladina tepla. Tento takzvaný kalorický účinek (calor = "tepl") zvyšuje teplotu těla [26].

Hormony štítné žlázy mají intracelulárně uložený receptor (TR), jenž se nachází v jádře buněk. Vazbou hormonu s receptorem vzniká hormonální odpověď (TRE), která se váže na DNA a vyvolává expresi specifických genů. Tyreoidální receptor je součástí skupiny

intercelulárních receptorů, zahrnující receptory pro: estrogeny, progesteron, androgeny, glukokortikoidy, mineralokortikoidy a vitamin D [21].

Konečné hormony ŠŽ zvyšují citlivost těla na katecholaminy z dřeně nadledvin, a to zvýšením počtu receptorů v cévách. Při zvýšené hladině T3 a T4 dochází k zrychlení srdeční frekvence, posilují srdeční tep a zvyšují krevní tlak. Vzhledem k tomu, že hormony štítné žlázy regulují metabolismus, produkci tepla, syntézu bílkovin a mnoho dalších tělesných funkcí, mohou mít poruchy ŠŽ závažné následky v podobě různých onemocnění [27].

Přiměřené hladiny hormonů štítné žlázy jsou také nutné pro syntézu bílkovin, a také pro správný vývoj a růst plodových a dětských tkání. Jsou zvláště důležité pro normální vývoj nervového systému v nitroděložní fázi i v raném dětství a nadále podporují neurologickou funkci u dospělých. Hormony ŠŽ mají komplexní vzájemnou souvislost s reprodukčními hormony. Jejich nedostatky mohou ovlivnit libido, plodnost a další aspekty reprodukční funkce [27].

Hypertyreóza, zvýšená produkce hormonů ŠŽ, podporuje hypermetabolický stav charakterizovaný zvýšeným energetickým výdajem, úbytkem hmotnosti, sníženou hladinou cholesterolu, zvýšenou lipolýzou a glukoneogenezí. Naopak, hypotyreóza, kdy jsou hladiny hormonů ŠŽ sníženy, je spojena s hypometabolismem. Tento stav se vyznačuje snížením spotřeby energie v klidu, nárůstem hmotnosti, zvýšenou hladinou cholesterolu, sníženou lipolýzou a glukoneogenezí. Štítná žláza stimuluje jak lipogenezi, tak lipolýzu, avšak při zvýšených hladinách ŠŽ dochází k úbytku tuku [26].

2 NEMOCI ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Nemoci štítné žlázy (neboli *tyreopatie*) patří mezi choroby hromadného výskytu. Uvádí se, že v České republice trpí hypothyreózou (sníženou funkcí) až 5 % populace, hypertyreózou (zvýšenou funkcí) 0,2–1 % populace a uzly ve štítné žláze se vyskytují až u 30–40 % žen nad 50 let. Přítomnost tyreopatií je častější u žen než u mužů, a stoupá s rostoucím věkem [22].

Diagnostika těchto chorob je dobře propracovaná a postupy léčby se řadu let nezměnily. Rozpoznání typu onemocnění ŠŽ se určuje na základě etiologie a podle toho se indukuje vhodná léčba. Nemoci ŠŽ jsou ve většině případů celoživotní záležitostí. Nejčastější tyreopatií je periferní (primární) hypo – nebo hypertyreóza. Vzácné jsou centrální (sekundární) poruchy při onemocnění hypofýzy a terciární, které vznikají při postižení hypotalamu (nádor, důsledek operace nebo ozáření, krvácení). Hlavní příčinou periferního (primárního) onemocnění ŠŽ jsou autoimunitní záněty štítné žlázy (Graves-Basedowa choroba, Hashimotova tyreoiditida) [23].

2.1 HYPERTYREÓZA

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) jinak zvýšená funkce štítné žlázy, je endokrinní porucha způsobena nadměrnou tvorbou hormonů ŠŽ. Příčinou jejího vzniku je autoimunitní původ. V takovém případě imunitní systém organismu produkuje agresivní protilátky, které podobně jako TSH stimulují funkce ŠŽ a ty dále napadají lidské tkáně [8,16].

2.1.1 Graves – Basedowa choroba

Graves – Basedowa choroba (GBD) je nejčastější formou hypertyreózy. V němčině a francouzsky mluvících zemích, je známá jako "Basedowova nemoc" v úctě ke Karlu von Basedowovi, který popisoval exoftalmus a strumu v roce 1840. V anglicky mluvících zemích je nazývána "Gravesova choroba" po jejím popisu od Roberta Graveseho z Dublinu v roce 1834 [28].

Toto onemocnění bylo poprvé rozpoznáno v 19. století jako syndrom zahrnující zvětšenou štítnou žlázu, její nadměrnou aktivitu, zrychlenou srdeční frekvenci a oční abnormality. Je považována za autoimunitní chorobu neznámé příčiny, ale uvádí se, že na jejím vzniku se podílí také genetická predispozice a enviromentální faktory. To znamená, že okolo 15 % nemocných má blízké příbuzné se stejnou chorobou a okolo 50 % příbuzných pacientů má cirkulující tyreoidální autoprottilátky [8,29].

Graves – Basedowa choroba má nepříznivé účinky na kvalitu života, a to v důsledku somatických i psychiatrických příznaků a neschopnosti plnohodnotně pracovat, což je také spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí [29].

Aktivace protilátek TSH receptorů indukuje štítnou žlázu a její nadprodukcii hormonů. GBD má mnoho charakteristických příznaků, podle kterých ji lze rozpoznat [8,29].

2.1.1.1 Epidemiologie

Roční incidence Gravesovy – Basedovy choroby je 20 až 50 případů na 100 000 osob. Výskyt onemocnění vrcholí mezi 30 až 50 lety života, což není podmínkou a lidé mohou být postiženi v jakémkoliv věku. Ženy jsou rizikovější skupinou oproti mužům. Nadměrný příjem jódu zvyšuje výskyt hypertyreózy či autoimunitní tyreopatie u rizikových skupin populace [29].

Endokrinní orbitopatie, je jedním z příznaků GBD, je uváděna s roční incidencí 16 případů na 100 000 žen a 3 případy na 100 000 mužů. Je běžnější u bělochů než u Asiatů. U starších mužů je pravděpodobnější a závažnější orbitopatie než u osob mladšího věku. Orbitální zobrazování odhaluje jemné odchylky u 70 % pacientů s GBD. Ve specializovaných centrech je následná orbitopatie klinicky zjištěna až u 50 % pacientů s GBD a ohrožuje zrak v důsledku rozpadu rohovky či neuropatie zrakové tkáně [29].

Hypertyreóza a orbitopatie se obvykle vyskytují od sebe v rozmezí 1 roku, ale mohou být odděleny desítkami let. U 10 % osob s orbitopatií zůstává hladina hormonů štítné žlázy normální nebo se vyvíjí autoimunitní hypotyreóza [29].

2.1.1.2 Patogeneze

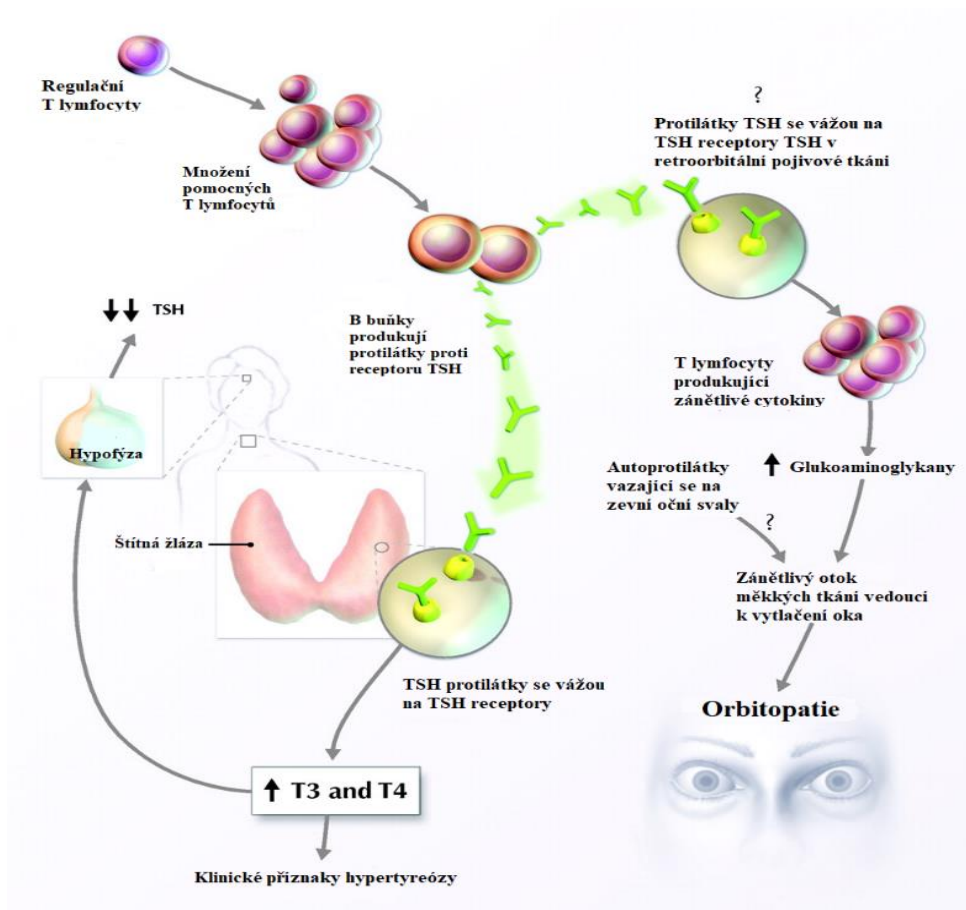
U této choroby je známo, že autoimunita zprostředkovaná B a T lymfocyty je zaměřena na čtyři známé antigeny štítné žlázy: tyreoglobulin, tyreoidální peroxidázu, NIS a tyreotropinový receptor. Samotný receptor TSH (TSHR) je však primárním autoantigenem GBD, který je zodpovědný za projev hypertyreózy [30].

Aktivační autoprottilátky podtřídy imunoglobulinů typu G (IgG1), které jsou specifické pro GBD, jsou stimulovány proti receptoru tyreotropinu. Jejich oligoklonální generace, primárně intratyreoidální B lymfocyty, odráží primární autoimunitní reakci onemocnění. Tyto protilátky stimulují zvýšenou produkci hormonů ŠŽ, která je nekontrolována hypotalamicko-hypofyzární osou a zprostředkována 3'-cyklickým adenosinmonofosfátem (cyklický AMP). Také hrají roli ve stimulaci příjmu jódu, syntézy proteinů a růstu štítné žlázy. Rovnováha mezi stimulačními a blokujícími protilátkami určuje úroveň funkce ŠŽ [29,30].

Protilátky proti NIS (anti-NIS), proti tyreoglobulinu (Anti-Tg) a proti tyreoidální peroxidáze – mají malou úlohu v etiologii hypertyreózy u GBD. Avšak jsou markery autoimunitního onemocnění štítné žlázy [30].

Bylo identifikováno několik genů citlivosti na autoimunitní onemocnění štítné žlázy: CD40, CTLA-4, Tg, TSHR a PTPN22. Některé z těchto genů citlivosti jsou specifické pro GBD a Hashimotovu tyreoiditidu. Genetická predispozice k autoimunitě štítné žlázy může vzájemně působit s faktory prostředí nebo stresovými událostmi, a tím se urychluje nástup onemocnění [30].

U pacientů s GBD se předpokládá, že imunitní patogeneze orbitopatie a hypertyreózy jsou podobné (Obr. 5). Orbitální proces se primárně zaměřuje na fibroblasty. Během aktivního onemocnění jsou orbitální tkáně variabilně infiltrovány lymfocyty. Interakce mezi T-buňkami a fibroblasty mají za následek aktivaci tkáně, indukci genů zapojených do zánětu a remodelace tkáně. Tyto procesy jsou zprostředkovány několika cytokiny, včetně IL-1 β , IL-6 a CD40. Cytokinem aktivované fibroblasty syntetizují hyaluronan a další glykosaminoglykany, které rozšiřují orbitální tkáň a způsobují proptózu a kompresi optického nervu. Kromě toho, orbitální tuk expanduje pravděpodobně jako důsledek adipogeneze [29,30].



Obr. 5 - Patofyziologické mechanismy GBD stimulujících ŠŽ k hypertyreóze a orbitopatii [31]

2.1.1.3 Klinické příznaky

Projevy GBD závisí na věku pacienta při nástupu hypertyreózy stejně, jako na závažnosti a doby trvání zvýšené funkce štítné žlázy. Symptomy a příznaky vyplývají z hypertyreózy nebo jsou důsledkem narušené autoimunity. Jejich nástup je obvykle pozvolný, často trvá několik týdnů až měsíců. Mohou být zahrnuty změny chování jako je nervozita, podrážděnost, úzkost, neklid a nespavost. Mezi další příznaky patří nezamýšlená ztráta hmotnosti, svalová slabost, abnormální nesnášenlivost tepla, zvýšené pocení, rychlý a nepravidelný srdeční tep (tachykardie) a únava [32].

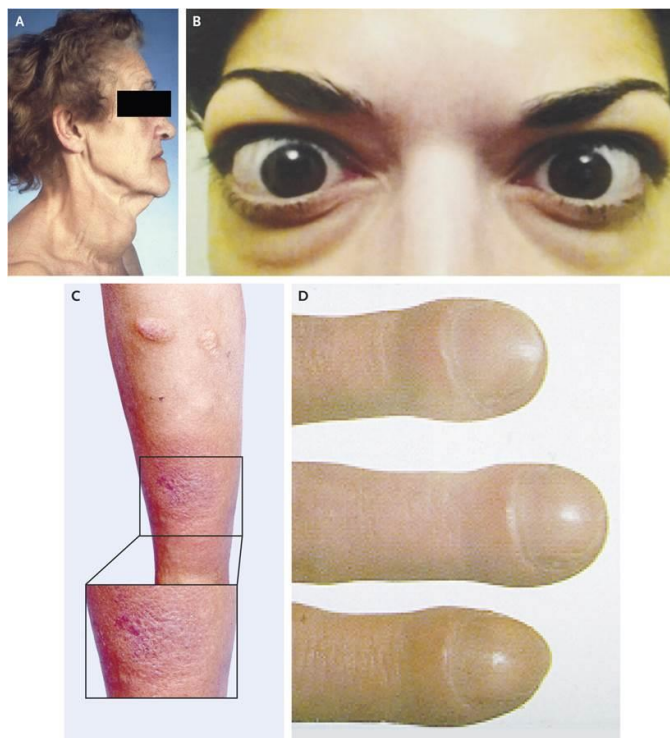
Struma neboli zvětšená ŠŽ, je častým příznakem, ale není podmínkou diagnózy. Obvykle se jedná o difúzní strumu se zvýšenou perfúzí štítné žlázy (Obr. 6 A), ale mnoho pacientů s GBD, kteří žijí v oblastech s nedostatkem jódu, mají společně se vyskytující nodózní strumu, která je uzlově změněná [17,29].

Graves – Basedowa choroba je spojena s abnormalitami ovlivňující oči, často označované jako endokrinní orbitopatie (Obr. 6 B). Méně než 10 % pacientů má významné

postižení oka, které vyžaduje určitou léčbu. Různé symptomy tykající se očí, se mohou vyvinout před nebo v průběhu hypertyreózy, zatímco mírná orbitopatie se může vyskytnout u většiny lidí, kteří v určitém okamžiku svého života trpí hypertyreózou [32].

Časté oční vady zahrnují otoky tkání obklopující oko, mohou způsobit vyčnívání oka nebo jeho vyboulení z jeho ochranného hrdla (očnice). Tento jev je označován jako proptóza, nebo také exoftalmus. Postižení jedinci mohou také pociťovat suché oči, oteklá oční víčka, retrakci očních víček, záněty, zarudnutí, bolest a podráždění očí. Někteří pacienti popisují řezavý pocit v očích. Ojediněle se může objevit rozmazané nebo dvojité vidění, citlivost na světlo nebo snížená ostrost vidění [32].

Velmi vzácně se u jedinců s GBD vyvíjí onemocnění kůže známé jako tyreoidální dermatopatie. Tento symptom spočívá v zahuštění načervenalé kůže na přední straně holeně, a to v důsledku akumulace glykosaminoglykanů (Obr. 6C). Někdy dermatopatie postihuje celé dolní končetiny a může se rozšířit i na celou nohu. Vzácně se objevují otoky měkkých tkání a kroucení prstů na rukou a nohou (akropachy) (Obr. 6D) [32].



Obr. 6 - Klinické projevy Graves – Basedowovy choroby [29]

Mezi další symptomy spojené s GBD patří bušení srdce, mírné otřesy rukou a prstů, vypadávání vlasů, vysoká lámavost nehtů, přehnané reflexy (hyperreflexie), zvýšená chuť k jídlu a zvýšení frekvence pohybů střev [32].

Ženy s GBD mohou zaznamenávat změnu menstruačního cyklu a u mužů může dojít k erektilní dysfunkci. V některých případech může onemocnění způsobit postupné srdeční selhání, abnormální řídnutí a slabost kostí (osteoporóza), které jsou poté náchylné k opakovaným zlomeninám [8,32].

2.1.1.4 Diagnostika

Ke stanovení tyreoidálních hormonů, vazebných proteinů i protilátek se používají převážně imunoanalytické metody [23].

- **TSH** – jedná se o ultrasenzitivní test, detekuje se i nepatrná množství v séru. Je nejpřesnějším detekovaným ukazatelem aktivity štítné žlázy. U GBD je typicky nízká hladina.
- **Volný FT4** – je obvykle zvýšený. Hladina FT4 nejlépe odráží skutečný funkční stav tyreoidálního metabolismu.
- **Volný FT3 a celkový T3** – jsou často zvýšené.

Níže uvedené testy mohou být také pravidelně prováděny za účelem sledování funkce štítné žlázy a produkce hormonů (referenční hodnoty viz tab. 1) [33,34].

Tab. 1 Referenční hodnoty tyreoidálních parametrů [23]

	jednotky	Dolní hranice	Horní hranice
T3	nmol/l	0,7 - 1, 2	2,4 - 3,0
FT3	pmol/l	3,2 - 3,6	6,1 - 6,5
T4	nmol/l	58–70	142–160
FT4	pmol/l	9,0 - 11,0	21,0 - 24,0
TSH	mIU/l	0,35 - 0,45	2,5 - 5,5
protilátky	IU/l	Zcela závisí na použité metodě	
TBG	mg/l	13	30
	nmol/l	220	510
Jodúrie	mg/l	80	300
	mg/24 h	100	400
Kalcitonin	ng/l	Závisí na metodě	<19
			<10

Laboratorní testy, které pomáhají diagnostikovat GBD a odlišují ji od jiných autoimunitních stavů, mohou zahrnovat jedno nebo více z následujících. Tyto testy detekují přítomnost protilátek ŠŽ:

- **Imunoglobulin stimulující štítnou žlázu (TSI)** - přítomnost této protilátky je diagnostická pro GBD.
- **Protilátka receptoru hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TRAb)** - je méně specifická než TSI.
- **Anti – TPO** - tato autoprotlátka se nachází u většiny lidí s GBD, stejně jako u Hashimotovy tyreoiditidy.
- **Test absorpce radioaktivního jódu** – test určí množství jódu, který štítná žláza nahromadí z krevního oběhu. Po stanoveném čase se nad ŠŽ umístí sonda podobná Geigerovu čítači a množství radioaktivity se porovnává s množstvím vydaným. Vysoká absorpce jódu ŠŽ může znamenat GBD [33,34].

Jako další se z diagnostických vyšetření u GBD používá:

- **Ultrazvukové vyšetření** – vyšetřením prokážeme přesný obraz štítné žlázy. U GBD většinou dochází ke snížené echogenitě, hyperperfuzi a celkovému zvětšení žlázy. Lze použít u osob, kteří nemohou podstoupit test s radioaktivním jódem [33,34].
- **Scintigrafické vyšetření** – provádí se pomocí jódu nebo technecia. Je prospěšné, pokud chceme prokázat velikost ŠŽ a odhalit „horké“ nebo „studené“ uzly [8].
- **Vyšetření oftalmologické** – kromě vyšetření zrakové ostrosti do dálky se jedná také o vyšetření exoftalmu, orbitu nebo okoohybných svalů pomocí ultrasonografie (USG), výpočetní tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR) [17].

2.1.1.5 Léčba

Cílem léčby je kontrola nadprodukce hormonů štítné žlázy a zmírnění symptomů. Volba závisí na objektivních lékařských kritériích (riziko recidivy, indikace a kontraindikace pro každou možnost) a preferencí pacienta: tj. očekávání a obavy. Důležité je vysvětlit výhody a nevýhody každé varianty (Tab. 2). V posledních letech se zlepšila strategie léčby, a to díky využití a adaptací na individuálního pacienta. Částečně také pomohlo aktivní zapojení pacientů do výběru léčby. Nicméně strategie je stále ovlivněna kulturními a lékařskými tradicemi [30, 35, 36].

Existují tři možnosti léčby GBD. Ke snížení hladin hormonu štítné žlázy lze použít tyreostatika anebo léčbou radioaktivním jódem, které blokují syntézu hormonů ŠŽ. Poslední z možností je léčba chirurgická [35].

Tab. 2 Porovnání tří možných terapeutických možností léčby GBD choroby [35]

DRUH LÉČBY	VÝHODY	NEVÝHODY
Antityreoidální léky	Nižší riziko trvalé hypothyreózy Ambulantní léčba Vyhýbá se rizikům léčby radiojódem, operace a anestezie	Riziko recidivy Vzácné, ale závažné vedlejší účinky Vyžaduje časté kontroly u endokrinologa
Radioaktivní jod	Definitivní a rychlé vyléčení hypertyreózy Krátká ambulantní léčba Vyhýbá se rizikům operace a anestezie Nízké náklady	Rizika související se zářením Nutno používat pravidla pro ochranu před radioaktivním zářením Může vyžadovat opakování léčby Velmi častá indukce hypothyreózy Méně efektivní u velkých strum Možné zhoršení orbitopatie
Chirurgická operace	Definitivní léčba hypertyreózy Vyhýbá se rizikům radiojodu Funkce štítné žlázy se vrací rychle do normálu Možný histologický nález Velmi účinné pro celkovou léčbu příznaků GBD	Vysoké náklady Vyžaduje hospitalizaci v nemocničním zařízení Riziko sekundární hypoparathyreózy a recidivující nervové léze (1–2 %) Rizika krvácení, infekce a estetické vady Definitivní hypothyreóza

A. Antityreoidální léky

Antityreoidální léky třídy thionamidu se používají v GBD více než 60 let. Třída zahrnuje 2 skupiny: imidazoliny, karbimazol a jeho aktivní metabolit thiamazol (také známý jako methimazol) a deriváty thiouracilu, s propylthiouracilem (PTU) a benzylothiouracilem. V současné době jsou k dispozici dva léky Thyrozol tbl. a Propycil tbl. [35,37].

Po úplné absorpci thioamidů zažívacím ústrojím jsou přijímány tyreocyty, které blokují syntézu hormonu ŠŽ a při vysoké dávce PTU blokuje dejodaci T4 na T3. U většiny pacientů dochází ke snížení hladin protilátek TSHR v krvi s remisí GBD a přibližně v 50 % případech udržuje štítnou žlázu v eutyroidním stavu po dobu nejméně 1 roku po ukončení léčby. Nadále zůstávají otázky týkající se skutečného imunomodulačního účinku a povahy pozorované remise, jejíž mechanismus není vysvětlen [35].

Antityreoidální terapie vykazuje toxicitu, ale mechanismus jejího vzniku není vždy dokonale znám. Nízká hladina toxicity může způsobit nepříjemné pocity, ale obecně není závažná. Jedná se o kožní reakce, jako je vyrážka nebo kopřivka. Ta se může vyskytovat u 5–10 % pacientů. Antihistaminika, kterými se alergie léčí, jsou obecně dobře kontrolována. Bolesti kloubů, svalů a šlach se vyskytují v 1–5 % případů, a ačkoli nejsou závažné, mohou být invalidizující. Mírná biologická hepatitida byla zjištěna u 14–28 % pacientů v sérii, u kterých byl test jaterních transamináz systematický a pravidelný, hlavně během prvních 2 měsíců léčby [35].

Zatímco vysoká hladina toxicity může vyžadovat ukončení léčby, s antityreoidální léčbou jsou spojeny 3 hlavní komplikace. První z nich je vznik agranulocytózy, ke které dochází v ojedinělých případech. Má se za to, že tato reakce je imunitně alergická, a to jí činí relativně nepředvídatelnou. Rizikové faktory jsou genetické, přičemž výsledky se mezi pozorovanými pacienty liší [35].

Další z vedlejších účinků při léčbě PTU bývá klinická hepatitida s výskytem asi u 1–1,2 % pacientů. Poslední závažnou komplikací antityreoidální léčby je nástup vaskulitidy, která se projevuje jako bolest kloubů, horečka, kožní léze nebo selhání více orgánů. Také se jedná o pozitivní nálezy anti-neutrofilních cytoplazmatických protilátek, které se vyskytují častěji při antityreoidální léčbě GBD než u zdravé populace, ale samy o sobě neindikují vaskulitidu [35].

Role β – blokátorů

Plný účinek antityreoidálních léků nastupuje až za několik týdnů od začátku užívání, a proto je důležité ze začátku léčby GBD podávat léky, tzv. betablokátory, které blokují negativní vliv hormonů ŠŽ a snižují celkové příznaky hypertyreózy. Takovými příznaky jsou třes, palpitace, tachykardie a nesnášenlivost tepla. Jedná se o látky metoprolol a bisoprol. Důležitou součástí léčby jsou také režimová opatření (fyzická a psychická nevytíženost, omezení užívání alkoholu, zákaz kouření) a podpůrná léčba (vitamin B, kalcium, vitamin D) [35,37].

B. Radioaktivní jód

Radiojód představuje ohleduplnou alternativu operace u GBD či nezhoubných uzlů ve štítné žláze. Byl široce používán více než před 60 lety, s prokázanou účinností a bezpečností. Přesto i po této době zůstávají léčebné metody a zejména dávkování je velmi kontroverzním tématem [35,37].

Principem léčby je vnitřní ozáření ŠŽ izotopem jodu I^{131} , který se podává v podobě tablety, a poté se vychytává buňkami štítné žlázy. Vlivem záření dojde k odstranění tyreocytů, následné produkci hormonů a obvykle dochází ke zmenšení žlázy. Ačkoli může dojít ke zhoršení příznaků hypertyreózy (zrychlený tep, pocení a podobně), tak je to z důvodu vyplavení hormonů z odumírajících buněk. Vzácně dochází k nevolnosti [35,37].

Radiojód se běžně podává pacientovi během hospitalizace, avšak ve světě je obvyklé ambulantní podání. V praxi se ambulantní léčba radiojódem skládá ze tří návštěv na oddělení nukleární medicíny. Při první návštěvě je podána diagnostická dávka (aktivita) radiojódu a následující den se pacient dostaví k změření akumulace. Obvykle za týden, se pak aplikuje terapeutická dávka [37].

Radiojódem se nesmí léčit ženy v těhotenství a během kojení, děti a dospívající do 18 let s podezřením zhoubného nálezu, pacienti s vážnou endokrinní orbitopatií a velkou či retrosternální strumou. Pacientům je doporučeno neotěhotnět alespoň 4–6 měsíců po prodělané léčbě a mužům nepočít dítě nejméně 4 měsíce po terapii. Po aplikaci radiojódu přichází pozvolný útlum fungování ŠŽ a projevuje až půl roku po podané léčbě. Je indikováno neustálé sledování stavu ošetřovaného na oddělení endokrinologie. Na první kontrolu dochází pacient nejpozději za 4–6 týdnů po aplikaci [37].

C. Chirurgická operace

Indikace pro chirurgickou léčbu GBD je nejčastěji v důsledku selhání léčby antityreoidálními léky či jejich nepříznivé působení s projevem vedlejších účinků. Dalším důvodem je těžká orbitopatie a zvětšující se uzlovitá struma. Tyreodektomie může být vhodným řešením také v přítomnosti uzlin nejasného charakteru, který naznačuje karcinom štítné žlázy [30, 37, 38].

Většina lékařů podává pacientům jód (Lugolův roztok nebo nasycený roztok jodidu draselného) po dobu 10 dnů před zákrokem, aby se snížila vaskularita štítné žlázy, rychlost průtoku krve a předešlo se zvýšené ztrátě krve během operace. Tyreodektomie se provádí v celkové anestezii a nemocný je hospitalizován 4-5 dní. V současné době se jedná o běžný chirurgický výkon, po kterém nedochází k nijak významným komplikacím. U zkušených chirurgů je vzácným nežádoucím účinkem, který se vyskytuje u méně než 1 % pacientů, ochrnutí hlasivek v důsledku opakovaného poranění laryngeálního nervu a hypoparatyroidismu, při poškození příštítných tělísek [30,37].

Ve většině případů se indikuje hned druhý den po operaci substituční léčba hormonem štítné žlázy – tyroxinem, tudíž nedochází k rozvoji pooperační hypotyreózy a většina pacientů se může po zhojení operační rány navrátit do svého každodenního života. Po totální tyreodektomii je nutné, aby ošetřovaný absolvoval pravidelné lékařské kontroly na endokrinologii [37].

2.2 HYPOTYREÓZA

Hypotyreóza je syndrom charakterizovaný klinickými a biochemickými projevy nedostatku hormonů štítné žlázy. Je způsobena abnormalitou v samotné štítné žláze, kdy žláza produkuje malé množství tyreoidálních hormonů (primární neboli periferní hypotyreóza) nebo poškozením vyšších center (hypofýzy či hypotalamu), způsobující nedostatečnou stimulaci ŠŽ hormonem TSH (sekundární neboli centrální hypotyreóza) [39].

Nejběžnější příčiny primární hypotyreózy u dospělých jsou chronické lymfocytární tyreoiditidy (Hashimotova tyreoiditida), ablace štítné žlázy radiojódem, tyreodektomie či vysokodávková radiační terapie hlavy a krku. Další z vedlejších účinků nástupu hypotyreózy je užívání léků, jako je lithium, α – interferon a amiodaron. Sekundární hypotyreóza u dospělých je způsobena nádory, zánětlivými stavy, infiltračním onemocněním, infekcí hypofýzy, radiační terapií hypofýzy nebo traumatickým poškozením mozku [40].

Podobně jako hypertyreóza, je pravděpodobně hypotyreóza zahájena autoimunitou. Pacienti s tímto onemocněním mají nejprve autoimunitní „tyreoiditidu“, což znamená zánět štítné žlázy, známé také jako onemocnění Hashimotova tyreoiditida. To způsobuje progresivní zhoršování a konečnou fibrózu žlázy, což má za následek sníženou nebo chybějící sekreci hormonů ŠŽ. Vyskytuje se několik dalších typů hypotyreózy, které jsou často spojeny s vývojem zvětšených štítných žláz nazývaných struma [41].

Přibližně stejně časté jako manifestní tyreopatie, které se vyznačují poklesem hormonu T4 a poté i T3, jsou jejich subklinické formy. Subklinická hypertyreóza se vyznačuje specifickými symptomy, které mohou být podobné hypertyreóze, avšak projevy jsou obecně mírnější. Je spojována s jemnými abnormalitami srdeční funkce, zvýšenou únavou či poruchou metabolických procesů. Subklinická hypotyreóza je charakterizována jako zvýšení hormonu TSH při normálních hladinách T3 a T4, a může se objevit zvýšená koncentrace cholesterolu [22, 40, 42].

2.2.1 Hashimotova tyreoiditida

Chronická autoimunitní tyreoiditida, jinak Hashimotova tyreoiditida (HT), je nejčastější příčinou onemocnění štítné žlázy. Byla popsána před více než stoletím Hakurem Hashimotou, jako výrazná lymfoidní struma ovlivňující převážně ženy. Na základě etiologie lze HT rozdělit na primární a sekundární formu. Výskyt autoimunitní tyreoiditidy se v posledních několika desetiletích dramaticky zvýšil a postihl až 5 % celkové populace i v oblastech s dostatečným přísunem jódu. HT je způsobena složitou souhrou genetických, environmentálních a endogenních faktorů. Významného pokroku bylo dosaženo v identifikaci a charakterizaci genů zapojených do patogeneze onemocnění [43, 44].

2.2.1.1 Primární Hashimotova tyreoiditida

Primární HT je nejčastější formou tyreoiditidy a zahrnuje případy, které v současné době nemají identifikovatelné příčiny. Primární HT zahrnuje klinicko-patologické spektrum šesti hlavních entit: klasická forma, vláknitá forma, varianta příbuzná IgG4, juvenilní forma, hashitoxikóza a bezbolestná (nebo tichá) tyreoiditida. K poslední formě dochází buď sporadicky, nebo po porodu dítěte [44].

Nejčastějším klinickým projevem je struma, s hypotyreózou či bez ní. Patologicky mají všechny varianty společnou značenou lymfocytární infiltraci ŠŽ. Primární HT se může vyskytovat izolovaně nebo asociovat s ostatními autoimunitními chorobami (diabetes mellitus 1. typu, Sjögrenův syndrom) nebo s jiným onemocněním ŠŽ [45].

2.2.1.2 Sekundární Hashimotova tyreoiditida

Sekundární HT má novější popis. Zahrnuje formy, kde lze jasně identifikovat etiologický agens. Častokrát je iatrogenní a indukována podáváním imunomodulačních léků. Například je známo, že podávání α – interferonu pro léčení virové infekce hepatitidy C, vyvolává nebo zhoršuje výskyt tyreoiditidy. Během posledního desetiletí byl odhalen nárůst nežádoucích účinků, včetně HT, a to při léčbě rakoviny pomocí imunoterapie, která byla zaznamenána například po podání monoklonálních protilátek, které blokují CTLA - 4 [46, 47].

Hashimotova tyreoiditida je prototypovým příkladem orgánově-specifických autoimunitních onemocnění a často se vyskytuje u stejného pacienta nebo rodiny (familiární agregace) s jinými autoimunitními chorobami, což naznačuje společný genetický základ. Ve skutečnosti byly HT a systémový lupus erythematoses první dvě onemocnění, u nichž bylo na počátku 70. let 20. století prokázáno, že se jedná o procesy narušené autoimunity. Především díky genetickým predispozicím, zejména v souvislosti s geny HLA třídy II. Přes čtyři desetiletí studií však bylo pro HT identifikováno pouze několik genů citlivosti, z nichž každý přispíval k fenotypu nemoci prostřednictvím neznámých mechanismů [44].

2.2.1.3 Epidemiologie

HT byl považován za vzácný až do konce padesátých let, ale nyní patří mezi nejběžnější autoimunitní choroby. Celosvětově se vyskytuje s incidencí asi 1 nemocný na 1 000 případů za rok.

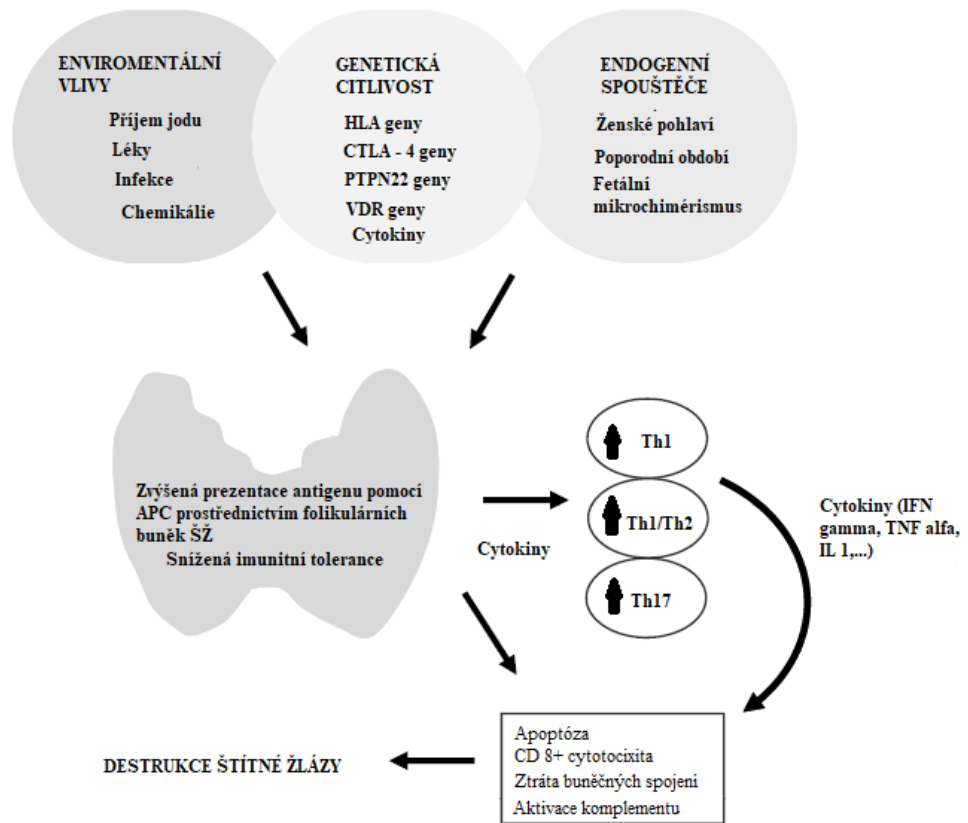
Ženy mají HT osmkrát častěji než muži, a převažuje více u bělochů a Asiatů než u Afroameričanů. Kouření a jód jsou dva faktory prostředí ovlivňující průběh nemoci, a které byly podrobněji studovány ve vztahu k HT. Výsledky výzkumu ukázaly, že kouření má překvapivě prospěšný účinek na HT, na rozdíl od škodlivého účinku, který má na GBD. Mechanismy, které jsou základem tohoto ochranného účinku kouření na HT nejsou známy [44, 48].

Naopak je prokázáno, že zvýšený příjem jódu v potravě je spojován se zvyšováním incidence HT. V jedné studii tří regionů v Číně s nízkým, přiměřeným a nadměrným příjmem jódu byla stoupající incidence HT 0,2 %, 1 % a 1,3 %. Podobné výsledky byly zaznamenány v Dánsku. Srovnáním údajů před (1997–1998) a po (2008–2010) zavedení povinného programu pro jodizaci soli bylo prokázáno zvýšení výskytu anti – TPO a hypotyreózy v populaci [44, 48].

2.2.1.4 Patogeneze

Poslední roky ukázaly, že vývoj HT závisí na imunitním defektu jedince, s genetickým předpokladem společně s faktory prostředí (Obr. 7). Patogeneze HT však stále není zcela objasněna. Morfologicky toto onemocnění spočívá v postupné atrofii tkáně ŠŽ. Po napadení žlázy lymfocytárními buňkami (T-lymfocyty) nastává folikulární atrofie a hyperémie. Tento stav je doprovázen fibrální náhradou parenchymální tkáně ŠŽ. U pacientů se může i nemusí vyskytnout struma. Důsledkem je vznik hypotyreózy, a to subklinické či evidentní formy [49, 50].

Všechny patogenetické vlivy společně způsobují zvýšenou přítomnost antigenu ve štítné žláze a následně vedou ke snížené imunitní toleranci. Výsledkem je produkce různých cytokinů imunitními a tyreoidálními buňkami, které vedou převážně k odpovědi Th1 se zvýšeným poměrem Th1 / Th2. V poslední době byly do autoimunity štítné žlázy zapojeny také Th17 efektorové T buňky. Zvýšená produkce cytokinů, jako je IFN- α , tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) a interleukin 1 (IL-1), mohou vést k apoptotickým procesům. V kombinaci s CD8⁺ zprostředkovaný cytotoxicitou, narušením buněčných spojení a aktivací komplementu, je pomalu vyvolána destrukce štítné žlázy [49,50].



Obr. 7 - Mechanismy a patogenetické vlivy HT. Environmentální vlivy, genetická citlivost a endogenní spouštěče, jsou tři hlavní aspekty, které mají za následek autoimunitní onemocnění ŠŽ [49]

A. Geny citlivosti

Prvním genovým lokusem identifikovaným ve spojení s autoimunitním onemocněním štítné žlázy byl hlavní histokompatibilní komplex (HLA) na chromozomu 6p21, který kóduje lidské leukocytové antigeny. HLA oblast, která je vysoce polymorfní, obsahuje několik genů imunitní odpovědi. Molekula HLA, umístěná na buňce prezentující antigen (APC) se váže na antigenní peptid a tímto způsobem umožňuje rozpoznávání T buněk a reagovat na antigen. Je pravděpodobné, že specifické HLA alely mají vyšší afinitu k autoantigenům tyreoidálním peptidům, a proto podle všeho přispívají k rozvoji autoimunitního onemocnění ŠŽ [51].

Nicméně k zahájení autoimunity ŠŽ je nutný výskyt autoantigenů v lymfatických uzlinách ŠŽ nebo ve štítné žláze jako takové, až poté může následovat prezentace HLA. U HT byla prokázána aberantní exprese molekul HLA II.třídy na tyreocytech. Bylo prokázáno, že nejspíš takové tyreocyty mohou působit jako APC a iniciovat autoimunitní onemocnění ŠŽ. Intratyreoidální dendritické buňky a B buňky mohou také sloužit jako buňky prezentující

antigen, a proto mohou poskytovat důležité kostimulační molekuly pro účinnou prezentaci antigenu [50,51].

Gen CTLA-4, který je druhým velkým imunoregulačním genem souvisejícím s autoimunitním onemocněním ŠŽ, leží na chromozomu 2q33. Exprese CTLA-4 na povrchu T buněk vyvolaná aktivací receptoru totožné buňky, vede k potlačení aktivace samotných T lymfocytů. Polymorfismy genu CTLA-4 mohou snižovat expresi nebo funkci antigenu CTLA-4, a proto mohou přispívat k snížené inhibici proliferace T buněk a následně zvyšují citlivost na autoimunitní odpověď [49].

PTPN22 je naposledy identifikovaný imunoregulační gen spojený s autoimunitním onemocněním ŠŽ a je umístěn na chromozomu 1p13. Gen je převážně exprimován v lymfocytech, působí jako negativní regulátor aktivace T buněk, podobně jako CTLA-4 [49].

Vitamin D, který působí prostřednictvím svého receptoru (VDR), má imunomodulační vlastnosti a jeho nedostatek se podílí na vývoji autoimunitních chorob. Mnoho imunitních buněk exprimuje VDR, zejména se jedná o dendritické buňky. Ukázalo se, že stimulace VDR zvyšuje jejich schopnost indukovat specifickou imunitní toleranci. Tolerogenní dendritické buňky podporují vývoj T regulačních lymfocytů se supresivní aktivitou, a tedy periferní tolerancí. Gen VDR je umístěn na chromozomu 12q12 a jeho polymorfismy souvisejí s různými autoimunitními poruchami, jako je například Diabetes mellitus I. typu nebo Addisonova nemoc [49].

B. Protilátky

Hlavní biochemickou charakteristikou onemocnění je přítomnost autoprotilátek štítné žlázy v séru pacientů. Prvním z nich je protilátka proti tyreoidální peroxidáze, dalším proti tyreoglobulinu a vzácněji proti TSHR (Anti-TSHR). Antigen TPO, umístěný na apikální membráně tyreocytu, je nezbytný pro syntézu tyreoidálních hormonů, katalýzu oxidace jódu, jodaci tyrosinových zbytků v Tg a navázání jodtyrosinů na T4 a T3 [49,50].

Anti-TPO a anti-Tg patří do třídy imunoglobulinů G. Oba vykazují vysokou afinitu ke svým příslušným antigenům. Anti-TPO, na rozdíl od Anti-Tg, může aktivovat komplement a je schopen způsobit poškození ŠŽ v důsledku buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách. Nicméně existuje jen málo důkazů, že obě protilátky mají hlavní roli v patogenezi HT a je mnohem pravděpodobnější, že cytotoxicita zprostředkovaná T lymfocyty i aktivace apoptotických drah ovlivňují výsledek onemocnění větší měrou. Anti-TPO a anti-Tg však slouží jako užitečný marker pro diagnostiku autoimunity štítné žlázy. U HT jsou anti-TPO přítomny téměř u všech pacientů (> 90 %), zatímco anti-Tg lze detekovat přibližně u 80 % nemocných [49].

C. T lymfocyty

Je známo, že nadměrně stimulované T buňky CD4⁺(Th lymfocyty) hrají hlavní roli v patogenezi HT. T-lymfocyty plní dvě funkce v patogenezi HT. Th buňky typu 2 vedou k nadměrné stimulaci a produkci plazmatických buněk a B buněk, které produkují protilátky proti antigenům ŠŽ, což vede k tyreoiditidě. Th1 a Th2 produkují interferon-gamma (IFN- γ), respektive interleukin 4 (IL-4) [50].

Nanba a kol. uvádí, že polymorfismy genu IFN- γ a IL-4, které jsou spojeny s vyšší produkcí IFN- γ a nižší produkcí IL-4, jsou častější u pacientů s těžkou HT než u pacientů s mírnou HT. Th1 buňky aktivují cytotoxické lymfocyty a makrofágy, které přímo ovlivňují tkáň ŠŽ ničením folikulárních buněk štítné žlázy. V tkáních štítné žlázy u pacientů s HT jsou Th1 převládajícími buňkami [52].

D. Genetická predispozice, ženské pohlaví a fetální mikrochimerismus

Dosavadně je dobře známá genetická predispozice k HT, protože nemoc často postihuje členy stejné rodiny. Ve skutečnosti je běžné, že pacient a jeho příbuzní jsou ovlivněni různými autoimunitními onemocněními, což ukazuje na obecnou genetickou predispozici k autoimunitě. Zdá se, že pohlaví hraje velkou roli ve vzniku HT, avšak to nesouvisí s hladinou estrogenu.

Postiženo je více žen než mužů (4–7: 1) a jedním z možných vysvětlení je, že při inaktivaci zkoseného chromozomu X neexistují dostatečné vlastní antigeny z inaktivovaného X chromozomu, aby byla umožněna tolerance k této chybné inaktivaci. Existuje také hypotéza, že fetální mikrochimerismus hraje důležitou roli ve vývoji HT, protože fetální buňky byly nalezeny v mateřských štítných žlázách u žen s autoimunitními onemocněními ŠŽ. Mikrochimerismus vzniká během těhotenství, kdy se lymfoidní buňky plodu dostávají do krevního oběhu matky přes placentu a dochází k prezentaci HLA antigenů otce imunokompetentním buňkám matky, čímž se iniciuje reakce štěpu proti hostiteli a mění se reaktivita matky [53, 54].

2.2.1.5 Klinické příznaky

Klinický průběh HT probíhá poměrně dlouho (měsíce i roky) zcela bez příznaků a v tomto období ho lze rozpoznat jen náhodně nebo cíleným screeningem u osob se zvýšeným rizikem. V tomto bezpříznakovém období se s postupným zánikem aktivních buněk ŠŽ vyčerpává její funkční rezerva, ale zbylé buňky stále udržují normální koncentrace hormonů v krvi. Onemocnění nemá typické symptomy, vyznačuje se především pocitem cizího těla v krku. V pokročilém stádiu bývá struma přechodně bolestivá. Později se přidružují příznaky hypotyreózy [42, 55].

Nejběžnějšími příznaky nedostatečné funkce ŠŽ u dospělých bývá únava, letargie, chladová nesnášenlivost, příbytek tělesné hmotnosti, zácpa, změna hlasu, suchá kůže a tuhé otoky (myxedém). Klinické projevy mohou zahrnovat celou řadu symptomů, které se liší podle věku, pohlaví a času mezi nástupem onemocnění a diagnostikou. Příznaky diagnózy hypotyreózy nejsou specifické, zejména u starších pacientů [55].

Hypotyreóza má klinické důsledky související s téměř všemi hlavními orgány, ale kardiovaskulární systém je podrobněji prostudovaný. Onemocnění má za následek zvýšenou cévní rezistenci, snížený srdeční výdej, sníženou funkci levé komory a změny několika dalších markerů kardiovaskulární kontraktility. Běžnou chorobou u pacientů s hypotyreózou je ischemická choroba srdeční, pravděpodobně způsobena kvůli účinku hormonů ŠŽ na metabolismus lipidů. Snížená funkce ŠŽ vede ve skutečnosti ke zvýšení hladiny cholesterolu a LDL cholesterolu, známých aterogenních faktorů [44, 55].

Mozek je citlivý na nízkou hladinu hormonů štítné žlázy. Deprese, slabost a únava jsou prvními příznaky hypotyreózy. Později mají lidé s hypotyreózou potíže s koncentrací a jsou velmi zapomnětliví. Hypotyreóza je považována za příčinu reverzibilní demence; není však

jasné, jak často k tomu dochází a v jakém poměru je demence pacientů skutečně reverzibilní. Onemocnění, má za následek postupné zbavování iniciativy pacienta, takže mnohdy sám nehledá lékařskou pomoc. Onemocnění může nepoznáno a neléčeno dále postupovat až do klinického obrazu „myxedémového kómatu“. To je pak velmi závažný stav, který pacienta bezprostředně ohrožuje na životě. Úmrtnost činí až 40 % případů, a proto je nutné včasné zahájení terapie hormonem ŠŽ a dalších podpůrných opatření [42, 44, 55].

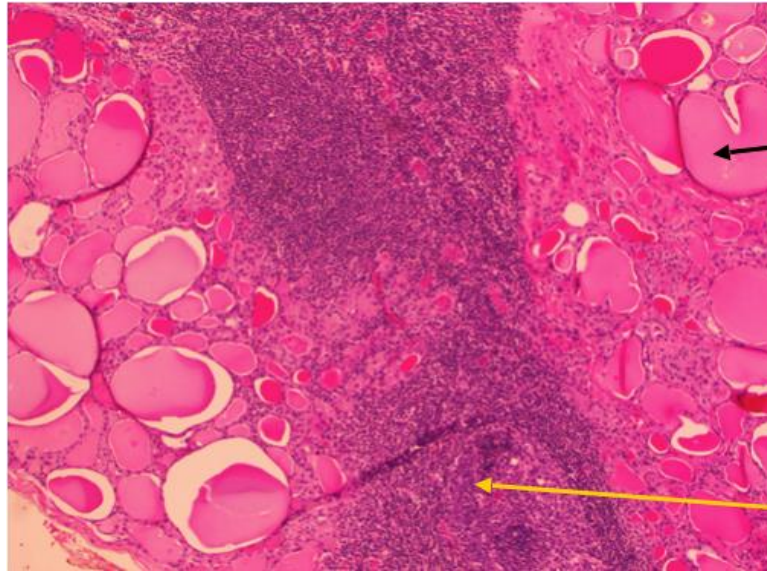
Pacienti s hypotyreózou mohou pociťovat svalovou slabost, křeče spolu s bolestí kloubů a opožděné reflexy šlach. Může být také přítomen syndrom karpálního tunelu. Mezi běžné respirační abnormality patří chraptavý hlas, bradykardie a mírná hypertenze. Tyto příznaky pocházejí z obstrukce horních cest dýchacích způsobených zvětšováním měkkých tkání a dále ochaběním dýchacích svalů, ztenčováním stěn hrudníku a zvyšováním propustnosti kapilár [44, 56].

U žen dochází k nepravidelnosti menstruačních cyklů. Krvácení dlouho přetrvává a bývá silné, jelikož dochází k narušení estrogenových prekurzorů. Muži i ženy mohou vykazovat snížené libido a plodnost. Kůže je obvykle suchá až šupinatá, zejména v axilách. V rukou, obličejí nebo kotnících, může dojít k myxedému, protože se v podkoží ukládají látky (glykosaminoglykany), které na sebe vážou vodu. Mezi další příznaky patří vypadávání vlasů a křehnutí nehtů [42, 55, 56].

2.2.1.6 Diagnostika

Diagnóza HT zahrnuje 3 aspekty – anamnéza (rodinná), fyzikální vyšetření a laboratorní vyšetření. Také je potřeba zohlednit jaké pacient užívá léky.

HT je diagnostikována na základě nálezů séropozitivity pro Tg autoprotilátky nebo TPO autoprotilátky. Tyto parametry většinou bývají doprovázené alespoň jedním z následujících příznaků: abnormální funkce ŠŽ, zvětšená ŠŽ, morfologické změny na ultrazvuku ŠŽ nebo cytomorfologické rysy chronické lymfocytární tyreoiditidy (Obr. 8). Aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB) která byla v minulosti častěji prováděna pro cytologické hodnocení, není pro diagnózu nutná, ačkoli to může být rozhodujícím vyšetřením v případech nálezu uzlů nebo neobvyklého nálezu na ultrazvuku [43].



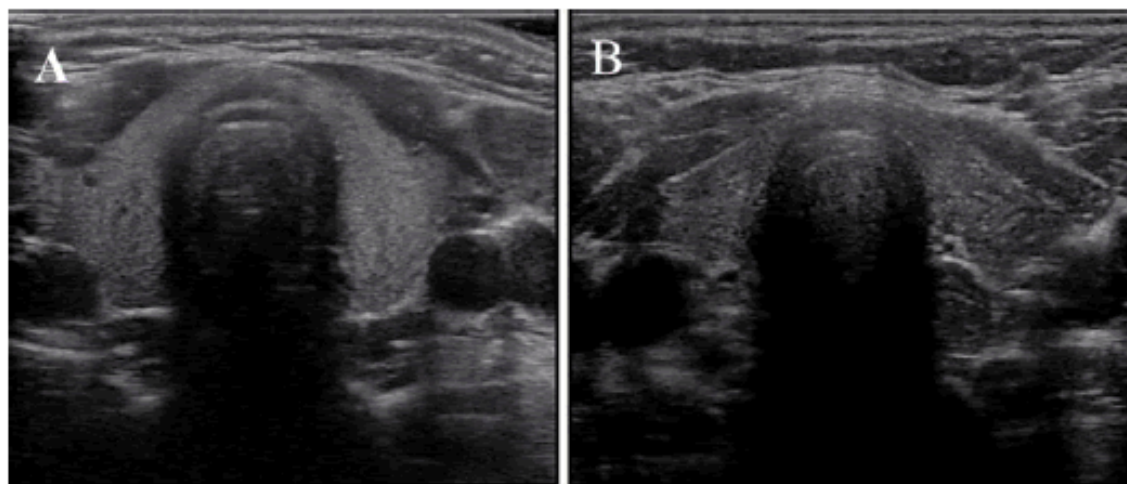
Obr. 8 - Snímek z cytologického vyšetření patologického nálezu pacienta s HT (Černá šipka – atrofické folikuly ŠŽ, žlutá šipka – infiltrované lymfocyty) [57]

Určení onemocnění ŠŽ je založeno na pečlivém fyzikálním vyšetření pacienta lékařem. Lékař na přední straně krku pacienta nalezne pohmatově necitlivou strumu s hladkým povrchem. Nejčastěji je složena z jednotlivých uzlů a má pružnější konzistenci než zdravá ŠŽ. Žláza u HT bývá v pokročilejším stádiu dvakrát až čtyřikrát větší než u zdravých jedinců. Mohou být přítomny zvětšené lymfatické uzliny, zejména a prelaryngální uzel nad isthmem [58].

Funkce štítné žlázy se laboratorně nejlépe vyhodnocuje imunochemicky FT4, FT3 a TSH. Eutyroidní stav ŠŽ je diagnostikován, pokud jsou naměřeny normální hodnoty FT4 i TSH. Typický pacient s hypotyreózou bude mít zvýšený TSH (obvykle nad 10 IU / ml) a nízký FT4 (viz Tab. 1). U snížené funkce ŠŽ není indikováno stanovení FT3, protože prvotním produktem ŠŽ je T4. T3 především vzniká přeměnou z T4 v periferních tkáních. Subklinická hypotyreóza je definována jako zvýšení TSH při normální koncentraci cirkulujících hormonů štítné žlázy (T4 a T3) [23, 43].

Vyšetření Anti-TPO, Anti-Tg je indikováno při podezření na autoimunitní tyreoiditidy a přináší informaci o etiologii poruchy. Avšak 10–15 % pacientů s HT postrádá cirkulující autoprotiilátky v krvi, je proto indikováno ultrasonografické vyšetření. Kontrolní vyšetření hladin Anti-TPO a Anti-Tg při pozitivitě není nutné, je-li indikace (změna zdravotního stavu) 1x za 2 roky. U vysoce rizikových pacientů (např. polyglandulární autoimunitní onemocnění, diabetes mellitus I. typu, celiakie) vyšetřují se protiilátky 1x ročně, dále pak před zahájením léčby některými léky [23, 43, 53].

Ultrasonografie (USG) je osvědčeným vyšetřením při hodnocení onemocnění ŠŽ a do značné míry nahradil invazivní FNAB. U HT vykazuje žláza charakteristicky sníženou echogenicitu. Normální štítná žláza, složená z folikulů štítné žlázy různých rozměrů, rozptyluje ultrazvuk výrazně tak, že laloky vypadají jasně (Obr. 9 A). Naopak, u HT jsou tyreoidální folikuly ničeny a nahrazovány malými lymfocyty, takže echogenicita parenchymu štítné žlázy se výrazně snižuje a stává se podobnou jako u okolních popruhových svalů (Obr. 9 B) [43, 44].



Obr. 9 – USG snímek štítné žlázy zdravého jedince a pacienta s HT [59]

2.2.1.7 Léčba

Cíle léčby HT zahrnují normalizaci koncentrací TSH a řešení fyzických či duševních obtíží. Terapie HT se odvíjí od individuálního pacienta. Při rozhodování o léčebném postupu musíme vzít v úvahu velikost strumy, přítomnost subklinické nebo manifestní tyreopatie, subjektivní příznaky nemocného, plánování těhotenství nebo již přítomnou graviditu. Rovněž věk nemocného a další pacientova onemocnění (zejména kardiovaskulární), jsou důležitým faktorem, na které je potřeba brát ohled na počátku léčby [55, 59].

Mnoho pacientů žádnou léčbu nepotřebuje, protože onemocnění je často asymptomatické a struma je malá. Z klinických i patologických studií bylo zjištěno, že nemoc může zůstat statická a klinický stav se po mnoho let nemění.

Léčba medikamenty je pravděpodobně indikována, pokud je hladina TSH zvýšena a hladina FT4 je nízká, jelikož u těchto pacientů je předvídatelný nástup hypotyreózy. Problémem může být zvětšující se struma, která tlačí na okolní tkáně a orgány (průdušnici). K substituci hypotyreózy jsou k dispozici léčiva s obsahem syntetického levotyroxinu (L-T4). Často způsobuje orální podávání L-T4 uspokojivé zmenšení velikosti strumy po několika měsících

léčby. U mladých pacientů se reakce obvykle objevuje během 2–4 týdnů, ale u starších pacientů se velikost štítné žlázy zmenšuje postupně, kvůli rozsáhlejší fibróze [44, 58].

Nedávná studie o profylaktické léčbě levotyroxinem, (1,0 - 2,0 μg / kg / den) po dobu jednoho roku u eutyroidních pacientů s HT, ukázala snížení anti-TPO protilátek a tyreoidních B-lymfocytů, což naznačuje, že profylaktická terapie levotyroxinem může být užitečná pro zastavení progresu choroby [58].

U pacientů s variantou HT související s IgG4 se indikuje krátkodobá terapie glukokortikoidy. Touto léčbou lze docílit vyléčení nemoci a vyvarovat se rozvoje trvalého hypotyroidismu, a tedy nutnosti celoživotního sledování a náhrady tyroxinu. Glukokortikoidy lze podávat i intravenózně při zvýšené bolestivosti spojené se selháváním léčby L-T4 [43, 61].

Selen je dalším z možností profylaktické léčby. Štítná žláza má nejvyšší koncentraci selenu na jednotku hmotnosti ze všech tkání. Selen je začleněn do klíčových enzymů podílejících se na několika metabolických drahách zapojených do metabolismu ŠŽ, a kromě toho hraje antioxidační roli v regulaci imunitního systému. Mimo jiné je deficit selenu zahrnut do environmentální patogeneze HT. Prvek je podáván jako doplněk stravy a nástroj k ochraně ŠŽ před imunitním poškozením [62].

Chirurgická léčba se indikuje u velkých uzlových strum, zejména tehdy, pokud činí mechanické potíže. Zvětšování strumy či uzlu, při nejistém nebo podezřelém výsledku na malignitu pomocí cytologického vyšetření punktátu. Tyreodektomie se provádí ojediněle, protože chirurgické komplikace, přechodné i trvalé, jsou u tohoto onemocnění čtenější než u jiných operací patologií štítné žlázy [60].

3 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA V TĚHOTENSTVÍ

Hormony štítné žlázy mají několik základních fyziologických funkcí, jsou nezbytné pro vývoj dětí a normální zdraví dospělých. Během těhotenství dochází k mnoha změnám ve fungování štítné žlázy a některá její onemocnění mohou ovlivnit těhotnou ženu i plod. V posledních desetiletích došlo k hromadění důkazů, že dysfunkce ŠŽ u matky, včetně subklinických forem, má nepatrné, ale klinicky relevantní nepříznivé účinky na průběh těhotenství. Navíc nedostatek hormonů štítné žlázy během prenatálního období ovlivňuje neurokognitivní vývoj dítěte a vede k řadě závažných nežádoucích účinků v pozdějším životě. Adekvátní přísun jódu je nezbytný pro umožnění produkce hormonů ŠŽ, proto je důležité pozorovat hladiny jódu během těhotenství [63].

3.1 ZMĚNY HLADIN HORMONŮ V TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství ovlivňuje funkce štítné žlázy mnoha způsoby. Na počátku těhotenství se tvoří větší množství TBG, a tím se zvyšuje i koncentrace T4. Hormony ŠŽ jsou důležitým faktorem diferenciací buněk během nitroděložního vývoje a po narození jsou hormony podstatné zvláště pro vývoj mozku [64].

V prvním trimestru gravidity dochází k vysokému nárůstu choriového gonadotropinu (hCG) v séru ženy. Choriový gonadotropin je glykoprotein, který je strukturně podobný folikulostimulačnímu hormonu (FSH), luteinizačnímu hormonu (LH) a TSH. Je vylučován syncytiotrofoblasty placenty do oběhu plodu i matky. Ve vysoké koncentraci je hCG stimulatorem tvorby tyreoidálních hormonů prostřednictvím TSHR, ale vede i k potlačení TSH. Zvýšení hladiny hCG vede ke zvyšování produkce mateřského T4 a T3 v době kritického vývoje mozkové kůry (11. - 14. týden) [64, 65].

Do 14. týdne těhotenství je plod zcela závislý na matčině produkci tyroxinu, později jen částečně. Snížená koncentrace T4 nebo nedostatečný vzestup FT4 může vést k poruše vývoje mozkové kůry dítěte. Hodnota FT4 je ovlivněna především dostatečným přísunem jódu a týdnem těhotenství. Během těhotenství může docházet ke zvýšení hladin T3 v průběhu třetího trimestru asi na 1,5násobek normálních hodnot. V prvním týdnu po porodu klesají hladiny opět k normálu [64].

3.2 ZMĚNY POTŘEBY JÓDU

Podle platných kritérií WHO (Světové zdravotnické organizace) je Česká republika jedním ze států, kde v současné době je přísun jódu pro běžnou populaci dostačující (tzn.,

přesahuje 150 µg jodu za den). Během těhotenství a při kojení spotřeba jódu stoupá, a to zejména kvůli zvýšené syntéze tyroxinu v mateřské žláze, zvýšené renální clearance jódu a přenosům jódu z matky na plod. Proto se doporučuje těhotným ženám optimální příjem jódu 200–250 µg za den. Avšak tato hodnota je málokdy dosahována, takže je nutné u těhotných a kojících žen uměle zvýšit jeho přívod. Proto je doporučováno těhotným ženám užívat polyvitaminózní a polyminerální směsi, které předepíše gynekolog. Další z možností, kterou doporučuje Česká endokrinologická a Česká pediatriká společnost Jana Evangelisty Purkyně, je plošné podávání tablet jódu ve formě kalium jodidu. Tato alternativa je hrazena z prostředků zdravotních pojišťoven [65, 66].

3.3 PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY U TĚHOTNÝCH ŽEN

Onemocnění štítné žlázy jsou u žen v plodném věku časté, 2–3 % těhotných žen je postiženo dysfunkcí ŠŽ a přibližně 10 % žen trpí autoimunitním onemocněním ŠŽ navzdory eutyroidismu. Nešetřené poruchy ŠŽ (hypertyreóza nebo hypotyreóza) mají za následek zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Může dojít ke spontánnímu potratu, předčasnému porodu či gestační hypertenzi. To zvyšuje potřebu informovanosti o chorobách ŠŽ v těhotenství s cílem snížit míru komplikací [63, 67].

3.3.1 Hypertyreóza v těhotenství

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) je definována jako klinický syndrom zvýšeného metabolismu a hyperaktivity, ke kterému dochází, když jsou koncentrace FT4 anebo FT3 v séru vysoké a současně je snižená hodnota TSH pod referenční mezí. Graves – Basedowa choroba je nejčastější příčinou autoimunitního hypertyreoidismu v těhotenství a vyskytuje se v 0,1–1 % (0,4 % klinických a 0,6 % subklinických) všech těhotenství. Mezi méně obvyklé neautoimunitní příčiny tyreotoxikózy patří toxická multinodulární struma, toxický adenom a jódem indukovaná tyreotoxikóza [63,68].

3.3.1.1 Hyperemesis Gravidarum

Jedním z nejčastějších příčin zvýšené funkce ŠŽ v těhotenství je syndrom gestační hypertyreózy, který je definován jako přechodná hypertyreóza, jinak odborně *Hyperemesis Gravidarum* (HG). Vyskytuje se v první polovině těhotenství a je charakterizován normálním nebo mírně zvýšeným FT4, nezjistitelným TSH a fyziologickým nálezem ŠŽ na ultrazvuku. Přechodná hypertyreóza je diagnostikována u asi 1–3 % těhotenství a je způsobena vysokou hladinou cirkulujícího hCG [64, 68].

Hyperemesis gravidarum se vyznačuje těžkou nauzeou a zvracením (počátek těhotenství 4. – 6. týden), dehydratací, ketonurií a v závažných případech i anomálií jater, které často vyžadují hospitalizaci. Testy na hormony štítné žlázy v rozsahu hypertyreózy byly vyšetřeny přibližně u 70 % žen s HG. Sérum FT4 je normalizováno spontánně do 15 týdnů s odezněním zvracení, avšak sérový TSH může zůstat potlačen ještě několik týdnů. V tomto případě není nutná léčba tyreostatiky [67].

Je třeba odlišit přechodnou tyreotoxikózu od tyreotoxikózy GB typu, protože se liší jejich průběh, následky pro plod i léčba onemocnění. V lehčích případech tato porucha nemusí být vůbec rozpoznána, nevyžaduje tedy ani žádnou léčbu, protože se jedná o poruchu, která spontánně ustupuje [54, 68].

3.3.1.2 Graves – Basedowa choroba v těhotenství

Je důležité si uvědomit, že klinické symptomy hypertyreózy mohou být zaměněny za normální příznaky těhotenství. Patří mezi ně palpitace, tepelná intolerance, dušnost a nervozita. Graves – Basedowa choroba se může objevit u těhotné ženy bez anamnézy hypertyreózy, nebo jako recidiva GBD, která byla v remisi či jako exacerbace stabilní GBD u léčeného pacienta antityroidálními léky. K exacerbaci GBD, která byla kontrolována léčivými před těhotenstvím, obvykle dochází buď první části těhotenství (10.-15. týden) nebo v bezprostředním poporodním období. V pozdějším druhém nebo třetím trimestru, v období imunitní tolerance, jsou pacientky v období remise, a to díky korelaci se snížením hladin TRAb [7,60].

V nedávné populační kohortové studii využívající dánský celostátní registr byl zjištěn vysoký výskyt hypertyreózy v prvních 3 měsících těhotenství, velmi nízký v posledních 3 měsících a nejvyšší po 7 až 9 měsících po porodu. To naznačuje, že existuje riziko dvojnásobného až čtyřnásobného zvýšeného rizika GBD v období po porodu [69].

Při fyzickém vyšetření je u žen s GBD obvykle hmatatelná zvětšená struma a v některých případech je přítomna orbitopatie. Při laboratorním hodnocení je hodnota TSH obvykle nižší než referenční rozsah specifický pro určitý trimestr a koncentrace FT4 je vysoká. Ženy s GBD mají obvykle pozitivní protilátky (TRAb) proti receptoru TSH, což ji pomáhá odlišit od jiných forem hypertyreózy a pro tento typ tyreopatie jsou protilátky vysoce specifické [7].

Ultrazvuk štítné žlázy může být také užitečným vyšetřením pro odhalení diagnózy (například k rozlišení mezi toxickou multinodulární strumou, toxickým jednotlivým uzlem nebo heterogenní echotexturou štítné žlázy, která je v souladu s GBD rozpoznávána). Použití

radioaktivně značeného jodu pro diagnostiku (např. Absorpce a skenování jódu – 123) je v těhotenství a během kojení kontraindikováno [7].

3.3.2 Poporodní tyreoiditida

Poporodní tyreoiditida je autoimunitní destruktivní zánět štítné žlázy, který se vyskytuje v prvním roce po porodu, ale může se vyskytnout i po potratu nebo jakémkoliv ukončení těhotenství. Objeví se až u 5–15 % žen po porodu. Autoimunitní tyreoiditida je charakterizována menší tuhostí ŠŽ, fyziologickým sonografickým nálezem a přítomností Anti-TPO a Anti-Tg protilátek v séru. Významný rizikový faktor rozvoje poporodní tyreoiditidy je diabetes mellitus I. Typu či jiné autoimunitní onemocnění [7, 22, 64].

Klinicky se tyreoiditida projeví zvýšenou funkcí štítné žlázy, po které se funkce normalizuje nebo následuje přechod do snížené funkce ŠŽ. První fází hypertyreózy, který někdy ani nemusí být zachycen, spontánně odezní za 4–6 týdnů a nevyžaduje léčbu. Pacientky je třeba vždy dlouhodobě sledovat pro častý přechod do hypotyreózy, a pokud k tomu dojde, je indikována léčba tyroxinem [7, 22].

3.3.3 Hypotyreóza v těhotenství

Nejčastější porucha štítné žlázy související s těhotenstvím, která postihuje 3–5 % všech těhotných žen, je hypotyreóza. Subklinická hypotyreóza a autoimunitní tyreoiditida jsou v těhotenství více obvyklé než hypotyreóza centrální. Periferní hypotyreóza v těhotenství je charakteristická svým stoupáním TSH hladin v séru, centrální hypotyreóza se snižováním hladin FT4 [63, 70].

Při diagnostice zjevné hypotyreózy, by měla být zahájena léčba levotyroxinem, aby bylo co nejdříve dosaženo koncentrace TSH v séru v referenčních mezích pro těhotenství (<2,5 mIU/l). Postupy léčby v graviditě se poněkud liší od běžné populace. U plně rozvinuté hypotyreózy v graviditě se podává plná dávka L – T4, ihned bez titrace (denní dávka je 1,5–2 ug léku na 1 kg tělesné hmotnosti). V těhotenství je indikována vždy i léčba subklinické hypotyreózy, kdy jsou dávky menší. Je-li žena léčena L – T4 už před graviditou, je třeba ve většině případů zvýšit dávku o 25–50 % [6].

Po zahájení léčby by měla být funkce štítné žlázy znovu testována během 30–40 dnů a poté každé 4–6 týdny. V průběhu těhotenství by měla být dávka L – T4 upravena podle potřeby v závislosti na výsledcích koncentrace TSH v séru. Laboratorní sledování je indikováno i po porodu a substitute L – T4 snižuje na dávku, která byla před těhotenstvím. U všech žen kromě

těch, které jsou léčeny pro hypertyreózu, je současně nutné po celou dobu gravidity a v době kojení zajistit dostatečný přísun jódu [6, 70].

Hypotyroxinemie neboli snížená hladina T4, se v těhotenství léčí obdobně jako hypotyreóza. Častou příčinou izolované hypotyroxinemie v graviditě je mírný jódový nedostatek, proto je nejlepší začít s prevencí suplementace jódem již několik týdnů před graviditou a v jejím průběhu [6, 70].

V těhotenství je hypotyreóza spojena s řadou nepříznivých účinků jak u matky, tak u potomstva. U žen v plodném věku je spojena se sníženou plodností a perinatálními komplikacemi (anémie, gestační hypertenze, abrupce placenty). Riziko těchto komplikací je častější u žen spíše se zjevnou než subklinickou hypotyreózou. U potomků bylo dobře popsáno mnoho patologických nálezů definujících vrozenou hypotyreózu, včetně nízké porodní hmotnosti, retardace růstu, mentální retardace, hluchoty a zpožděného sexuálního vývoje. Nedostatek hormonů štítné žlázy vede k nevratnému poškození plodu: selhání diferenciaci nervových buněk, nedostatečný vývoj centrálního nervového systému a psychomotorická funkce a zvýšené riziko perinatálních defektů [63, 72].

Hypotyreóza matky může také nepříznivě ovlivnit psychomotorický vývoj potomstva, včetně snížení významného IQ skoré. Bylo prokázáno, že ženy s hypothyroxinémií rodí děti se sníženým IQ a výrazným zpožděním komunikačních dovedností. Ženy s TSH nad 6 mIU / l ve druhém trimestru mají čtyřikrát vyšší riziko potratu než ženy s nižší hladinou TSH [63].

Korevaar a kol. studovali téměř 4000 párů matka-dítě a zjistili, že děti matek s hypo – a hypertyroxinemií v těhotenství měly výrazně nižší skóre IQ než děti matek s FT4 v normálním rozmezí. Toto snížení IQ bylo doprovázeno snížením objemu šedé hmoty a kortexu, jak bylo stanoveno pomocí MR. Psychologické testy byly provedeny ve věku šesti let dítěte. Zdá se, že tato data potvrzují hypotézu, že jak nedostatek, tak nadbytek, hormonů štítné žlázy narušuje normální diferenciaci centrální nervové tkáně; nedostatek ho zpomaluje a hojnost ho podvědomě urychluje [73].

3.3.4 Screening tyreoidálních poruch v těhotenství

Včasná diagnóza a léčba tyreopatií v těhotenství představují účinnou prevenci jak porodnických komplikací, tak možného negativního dopadu tyreoidální dysfunkce na správný vývoj plodu. Vzhledem k relativně vysoké prevalenci tyreoidálních poruch u těhotných žen se odborné společnosti většiny světadílů opakovaně shodly na oprávněnosti zavedení

systematického screeningu žen v časně fázi těhotenství nebo ještě před plánovanou koncepcí [74].

Celoplošný screening populace je kontroverzním tématem a mezi profesními společnostmi existuje neshoda ohledně toho, kdo by měl být vyšetřen na tyreopatie štítné žlázy a v jakou dobu těhotenství. Hlavní rozpory jsou v rozsahu screeningu, zda by měl být univerzální či cílený na rizikové skupiny, jak má být screening financován a jak se mají ženy s pozitivními výsledky nadále léčit [6].

Univerzální screening, který je zřejmě nejefektivnější, byl dosud prosazen jen v několika zemích na světě (mimo jiné na Slovensku). Ve většině zemí Evropy (včetně České republiky) a v USA je zatím doporučován alespoň screening cílený na rizikové skupiny žen. Hlavní argument odpůrců univerzálního screeningu je nedostatek studií náhodného výběru, které by prokázaly, že léčba subklinické hypotyreózy a žen s pozitivními Anti – TPO v eutyroidním stavu snižuje komplikace v těhotenství a má příznivý vliv na vývoj plodu [6, 75].

Pracovní skupina pro preventivní služby Spojených států nedoporučuje rutinní screening na onemocnění štítné žlázy u dospělých, zatímco Americká asociace štítné žlázy doporučuje screening na dospělé začínající ve věku 35 let a poté každých 5 let. Americká asociace klinických endokrinologů doporučuje screening u starších pacientů neurčeného věku, zejména u žen [76].

Optimální je prekoncepční screening či screening v časně fázi gravidity (5.–6. týden). Toho lze reálně dosáhnout u žen, které se již s tyreopatiemi léčí, nebo byly vyšetřeny a jsou nadále sledovány. V případě organizovaného screeningu však prekoncepční screening není příliš reálný [73].

U těhotenského screeningu je indikováno vyšetření hladin TSH a Anti – TPO při prvním krevním odběru v těhotenství – nejlépe v rámci screeningu vrozených vývojových vad a HBsAg v 1. trimestru (9.–11. týdnu gravidity). Poté je vhodné hodnoty zjistit při odběru na Triple test v 16. týdnu těhotenství, to však zamezuje včasnému zahájení suplementací tyroxinem nebo jódem, což je v případě diagnostikované patologie důležité pro správný vývoj centrální nervové soustavy plodu [73].

4 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce shrnuje fyziologii a patofyziologii štítné žlázy. Práce byla věnována produkci a syntéze tyreoidálních hormonů, jejich účinku na lidský organismus a také úlohu jódu v organismu. Jód je důležitým stopovým prvkem ovlivňující činnost štítné žlázy. Velká část práce se zabývá poruchami funkce štítné žlázy, vyplývající ze změn hladin hormonů, které štítná žláza produkuje. Práce byla zaměřena především na tyreopatie autoimunitního původu, kdy tělo vytváří protilátky proti štítné žláze, které ji poškozují, anebo naopak vedou k nadměrné a nekontrolované nadprodukci hormonů. Graves – Basedowa choroba a Hashimotova tyreoiditida, patří mezi nejčastěji diagnostikované onemocnění štítné žlázy, z tohoto důvodu byla přiblížena jejich epidemiologie, patogeneze, klinické příznaky, diagnostika včetně laboratorního vyšetření a léčby.

Poruchy štítné žlázy se vyskytují více u žen než u mužů, a proto má štítná žláza významný vliv mimo jiné na reprodukční systém žen a na správný vývoj plodu. Bylo stručně popsáno ovlivnění změn hladin hormonů a jódu v období gravidity. Těhotenství představuje zvýšené nároky na funkci štítné žlázy hlavně v prenatálním období, a proto byla v práci zmíněna i důležitost screeningu štítné žlázy a její optimální léčba v případě zmíněných tyreopatií.

5 POUŽITÁ LITERATURA

1. ALAA, H. et al. Thyroid Gland and Its Role in Human Body. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* [online]. 2016, 7(6), s. 1336–1343. ISBN 0975-8585
2. ROGERS, K. et al., Thyroid gland. *Encyclopædia Britannica, inc.* [online]. 2019. Dostupné z: <https://britannica.com/science/thyroid-gland>
3. BAUER, D. C. et al. Thyroid Gland. *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine* [online]. 2014, New York: McGraw-Hill Education Medical. ISBN 978-1-260-02650-4
4. LANDEK, M. et al. Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Clinical Management of Thyroid Disease* [online]. Elviseer Inc. 2019, s. 3–6. ISBN 9781416047452
5. ALLEN, E. et al. Anatomy, Head and Neck, Thyroid [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/?report=reader>
6. NATHAN, N. et al. Thyroid Disorders During Pregnancy [online]. Elsevier inc. 2014, 43, s. 573–597.
7. JISKRA, J. Choroby štítné žlázy v graviditě. *Medicína pro praxi* [online]. 2012, 9(5), s. 3–6.
8. GREENSPAN, F. S. et al. *Základní a klinická endokrinologie*. 4. vyd., (1. české vyd.). Praha: H & H, 2003. Lange medical book. ISBN 80-86022-56-0.
9. POLICENI, B. A. et al. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [online]. B.m.: Elsevier Inc., 2012, 33(2), s. 104–114. ISSN 08872171.
10. GROUP, E. F. Thyroid Gland: Functions, Symptoms, Diet, and Natural Support. *Global Healing center* [online]. Washington DC: 2016. Dostupné z: <https://www.globalhealingcenter.com/natural-health/wp-content/uploads/2016/09/thyroid-gland-anatomy.jpg>
11. ČIHÁK, R. *Anatomie 2*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.
12. TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
13. DYLEVSKÝ, I. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-324

14. ARMSTRONG M. et al. Physiology, Thyroid Function [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039>
15. ROUSSET B. et al. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion [online]. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/?report=reader>
16. ZAMRAZIL, V. et al. Jod a štítná žláza: optimální příjem jodu a poruchy z jeho nedostatku. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014, 51 s. ISBN 978-80-204-3302-2
17. KRŠEK, M. *Endokrinologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-687-8.
18. HILL, M.D. BGD Lecture – Endocrine Histology: Hypothalamus - Pituitary - Thyroid (HPT) [online]. *Embryology*. 2019. Dostupné z: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/images/1/1f/HPT_axis.jpg
19. CARVALHO, D. P et al. Molecular and Cellular Endocrinology Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. B.m.: Elsevier: 2017. Ireland Ltd. ISBN 0303-7207
20. KOPP, P. et al. Thyroid Hormone Synthesis. *Clinical Management of Thyroid Disease* [online]. 2009, s. 19–41. ISBN 9781416047452
21. PICKNER, R. Štítná žláza – příprava. *E-Klinická biochemie* [online]. Praha 2012.
22. JISKRA, J. Poruchy štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost. Praha: Mladá fronta, 2011, 46 s. ISBN 978-802-0424-563
23. LÍMANOVÁ, Z. et al. Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunních onemocnění štítné žlázy. *Česká společnost klinické biochemie*. 2011, s. 1-33.
24. ROCHA, Carlos M., et al. Synthesis of Analogues of Thyroid Hormones: Nuclear Receptor Modulators Orbital: *The Electronic Journal of Chemistry* [online]. 2015, 7, s. 281-297.
25. MOHIT, J. Thyroid physiology. In: SlidePlayer [online]. 2016. Dostupné z: https://images.slideplayer.com/29/9499599/slides/slide_5.jpg
26. MULLUR, R. et al. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014, 94(2), s. 355–382.
27. BETTS, G. J. et al. Anatomy & Physiology. *OpenStax CNX* [online]. 2016. ISBN 978-1-938168-13-0
28. VÉLAYOUDOM-CÉPHISE, F. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'Endocrinologie* [online].

- B.m.: Elsevier Masson SAS, 2018, 79(6), s. 599–607. ISSN 0003-4266
29. J. SMITH, T. et al. Graves' Disease. *The New England journal of medicine* [online]. 2016, s. 1-14. ISSN 375:1552-1565
 30. JIM YEUNG, S. Graves Disease. *Medscape* [online]. 2018. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/120619-overview#a4>
 31. GINSBERG, J. Diagnosis and management of Graves disease. *Canadian Medical Association Journal* [online]. 2003, 168(5). Dostupné z: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/168/5/575/F2.medium.gif>
 32. FARWELL, A. P. Graves' Disease. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2016, (10.), s. 1-9. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/graves-disease/>
 33. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. Graves' Disease. *National Institutes of Health* [online]. 2012, (12–6217), s. 1-12. Dostupné z: <https://www.niddk.nih.gov/-/media/E25C1AF09EBD4918AE2CD84E07B8D1FB.ashx>
 34. AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY. Graves' disease. *Lab tests online* [online]. Dostupné z: <https://labtestsonline.org/conditions/graves-disease>
 35. CORVILAIN B. et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018, 79(6), s. 618–635.
 36. TOFT, D. J. Graves' Disease Treatment. *Endocrineweb* [online]. 2019, s. 1-2. Dostupné z: <https://www.endocrineweb.com/conditions/graves-disease/graves-disease-treatment20>
 37. JISKRA, J. Racionální diagnostika a léčba nemocí štítné žlázy. 2010, 7(4), s. 167–172.
 38. JANÍKOVÁ, E. et al. *Ošetrovatelská péče v chirurgii: pro bakalářské a magisterské studium*. Praha: Grada, 2013. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-4412-4.
 39. FELDT-RASMUSSEN, U. et al. *Causes of Hypothyroidism* [online]. 2. vyd. B.m.: Elsevier Inc. 2018. ISBN 9780124755703.
 40. MCDERMOTT, M. T. Hypothyroidism, *Annals of Internal Medicine, American College of Physicians* [online]. 2009, 151(11), ITC6
 41. GYUTON, A.C. et al. *Textbook of Medical Physiology* [online]. 11th Edition. Elsevier Saunder, 2006. ISBN 0-7216-0240-1
 42. HORÁČEK, J. Chronická autoimunitní (Hashimotova) thyroditida [online]. Merck spol. s.r.o, 2017, s. 1-8. ISBN CZ/NONCMCGM/1117/0005

43. ZDRAVESKA N. et al. Hashimoto Thyroiditis in Childhood – Review of the Epidemiology. *Genetic Susceptibility and Clinical Aspects of the Disease* [online]. Maced J Med Sci. 2012; 5(3): s. 336-345.
44. CATUREGLI, P. et al. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2014, 13(4-5), s. 391–397.
45. KONTUREK A. et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbeck's Archives of Surgery vol 389,3* [online]. 2013, s. 389–394.
46. TOMER, Y. et al. Interferon induced thyroiditis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2009, 23(6), s. 703–712.
47. CORSELLO, S. M. et al. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2013, 98(4), s. 1361–1375.
48. WIERSINGA, W. M. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinology and Metabolism* [online]. 2016. 31(2)
49. ZALETEL, K. et al. Hashimotos Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current Genomics* [online], 2011 12(8), s. 576–588.
50. PYZIK, A. et al. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *Journal of Immunology Research* [online]. 2015, s. 1–8.
51. JACOBSON, E.M. et al. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J.Autoimmun.* [online]. 2008, 30, s. 58-62.
52. NANBA, T. et al. "Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease," *Thyroid*, vol. 19, no. 5, 2009, s. 495–501.
53. RADETTI, G. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Paediatric Thyroidology* [online]. Endocrine Development. Basel, Karger, 2014, vol 26, s. 158-170.
54. VYKRUTOVÁ, I. Autoimunitní poruchy štítné žlázy [online]. Hradec Králové, 2009 Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce PharmDr. Miloslava Netopilová, Ph.D.
55. CHAKER, L. et al. Hypothyroidism. *The Lancet*, 2017, 390(10101), s.1550–1562.
56. TERRANOVA, P. Hypothyroidism. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2007, s. 1–3.
57. ROY, R. Hashimoto's thyroiditis [online]. Tampa, 2019. Dostupné z: <https://www.thyroidcancer.com/attachments/store/26ce7ea793d8723821c704a472b6613875996d746193fdf1aaa92eb5fbec/image.jpg>

58. AKAMIZU, T. et al. Hashimoto's thyroiditis. In: Endotext [online]. MDText. com, Inc., 2017. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
59. ÇEKIÇ, B. Echogenicity and nodules on B-mode ultrasound. Biomedical research [online]. Antalya, Turkey: *An International Journal of Medical Sciences*, 2017. Dostupné z: <http://www.biomedres.info/articles-images/biomedres-Thyroid-parenchyma-28-17-7534-g001.png>
60. ŠARAPATKOVÁ, H. Záněty štítné žlázy. 2013, 10, s. 291–293.
61. PAJA, M. et al. Successful treatment of painful Hashimoto's thyroiditis with intrathyroidal injection of glucocorticoid in two patients. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, 2018, 65(9), s. 546–547.
62. STURNIOLO, G. and J. MESA, Selenium supplementation and autoimmune thyroid diseases. *Endocrinología y Nutrición*, 2013 60(8), s. 423–426.
63. SPRINGER, D. et al. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [online]. B.m.: Informa Healthcare USA, Inc, 2017. ISSN 1040–8363
64. SPRINGER, D. Štítná žláza. *Labor Aktuell*, 2010, 1: s. 4-9.
65. MOLETI, M. et al. Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocrine Practice*, 2014, 20(6), s. 589–596.
66. ZAMRAZIL, V. Štítná žláza a těhotenství. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 12(4), s. 5.
67. NEGRO, R. et al. Thyroid disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, 25(6), s. 927–943.
68. COOPER, D. et al. Hyperthyroidism in pregnancy. *THE LANCET Diabetes & Endocrinology* [online]. B.m.: Elsevier Ltd, 2013, 1(3), s. 238–249. ISSN 2213-8587
69. KOBALY, K. et al. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA* [online]. B.m.: Elsevier Inc, 2019. ISSN 0889-8529
70. TENG, Weiping et al. Hypothyroidism in pregnancy. *THE LANCET Diabetes & Endocrinology* [online]. B.m.: Elsevier Ltd, 2013, 1(3), s. 228–237. ISSN 2213-8587
71. SAHAY, R. K. et al. Hypothyroidism in pregnancy [online]. 2012, 16(3), 364-370.
72. KOREVAAR, T., et al. Thyroid disease in pregnancy: *Nature Publishing Group* [online]. B.m.: Nature Publishing Group, 2017, s. 1–13. ISSN 1759-5029
73. SKŘIVÁNEK, A. et al. Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství. *Česká gynekologie*, 2013, 78 (1), s. 99-106.

74. STAGNARO-GREEN, A., et al. Guidelines of the American Thyroid. *Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease* [online]. 2011, 21(10).
75. ALMANDOZ, J. P. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management [online]. 2012, 96, s. 203–221.