

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Autoimunitní thyreoiditidy
Bakalářská práce

2022

Eliška Pánková

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Autoimmune thyroiditis
Bachelor thesis

2022

Eliška Pánková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eliška Pánková**
Osobní číslo: **C19282**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Autoimunitní thyreoiditidy**
Téma práce anglicky: **Autoimmune Thyroiditis**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se autoimunitních thyreoiditid.
2. V první části popsat anatomii, fyziologii a patologii štítné žlázy.
3. Druhou část věnovat chronické autoimunitní thyreoiditidě.
4. V poslední části se zaměřit na vliv tohoto onemocnění na život pacienta.
5. V závěru popsat možnosti léčby.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.
Rozsah grafických prací: dle potřeby
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

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

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Autoimunitní thyreoiditidy 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2022

Eliška Pánková v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat své vedoucí práce Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za ochotu, cenné rady, a trpělivost při psaní této práce. Dále své rodině a všem, co mi byli velkou podporou.

ANOTACE

Práce se zaměřuje na působení chronické autoimunitní tyreoiditidy od vývoje plodu v těle matky a jeho následného života po narození. Zaměřuje se na fyziologické a následně i patologické mechanismy, které jsou s touto žlázou spojené. Podrobně rozebírá problém autoimunitních tyreoiditid. Popisuje různé formy tohoto onemocnění a jejich průběh. Autoimunitní tyreoiditidu doprovází spousta komplikací, které ovlivňují další život pacientů. Uvádí metodiky laboratorní diagnostiky a dalších možných vyšetření. Zároveň také popisuje životy skutečných lidí s touto chorobou, kteří se byli ochotní se svým příběhem podělit.

KLÍČOVÁ SLOVA

Štítná žláza; autoprotilátky; autoimunitní onemocnění; tyreoiditida; imunoanalýza;

TITLE

Autoimmune thyroiditis

ANNOTATION

The work is focused on the effects of chronic autoimmune thyroiditis from the development of the fetus in the mother's body to its subsequent life after birth. It focused on the physiological and then pathological mechanisms associated with this gland. It deals in detail with the problem of autoimmune thyroiditis. It described the various forms of this disease and their course. Autoimmune thyroiditis is accompanied by many complications that affect the further life of patients. Laboratory diagnostic methods and other possible examinations are presented. It also described the stories of real people with this disease who were willing to share their story.

KEYWORDS

Thyroid; autoantibodies; autoimmune diseases; thyroiditis; immunoanalysis;

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obr. 1 Štítná žláza	14
Obr. 2 Buňky štítné žlázy	15
Obr. 3 Regulace hormonů štítné žlázy	17
Obr. 4 Thyroidní hormony.....	18
Obr. 5 Strukturní konformace globulinu	20
Obr. 6 Struktura transthyretinu	22
Obr. 7 Struktura albuminu	23
Obr. 8 Přehled tříd transmembránových transportérů	24
Obr. 9 Transport, metabolismus a působení hormonů štítné žlázy v cílové buňce.....	25
Obr. 10 Strukturální model transportéru MCT8	26
Obr. 11 Působení hormonu štítné žlázy T3 v jádře.....	28
Obr. 12 Hypotalamo hypofyzární osa a syntéza thyroidních hormonů.....	31
Obr. 13 Histopatologický preparát strumy štítné žlázy	34
Obr. 14 Hyperplazie c-buněk štítné žlázy	35
Obr. 15 Papilární karcinom a folikulární karcinom	37
Obr. 16 Folikulární a mikrofolikulární adenom.....	40
Obr. 17 Struktura receptoru TSH.....	44
Obr. 18 Struktura tyreoidální peroxidázy	45
Obr. 19 Histopatologický preparát tkáně zasažené Hashimotovu tyreoiditidou.....	47
Obr. 20 Fyziologický preparát vedle buněk zasažené Gravesovou chorobou.....	49
Obr. 21 Histopatologický preparát Riedelovy tyreoiditidy	52
Obr. 22 Mechanismus průběhu imunotestů	54
Obr. 23 Odběr vzorku úzkorozchodnou jehlou pro cytologii.....	59
Obr. 24 Rentgenové snímky ruky a zápěstí u dívek 2,5-15 let.....	61
Obr. 25 Ultrazvuk štítné žlázy	62

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AB0	Sytém krevních skupin
ABC	Transportéry vázající adenosintrifosfát
ADP	Adenosindifosfát
AITD	Autoimunitní zánět štítné žlázy
anti-T4	Protilátka proti tyroxinu
anti-TG	Protilátka proti globulinu
anti-TPO	Protilátky proti tyreoidální peroxidáze
anti-TSHR	Protilátky proti receptoru pro thyreotropin
ATP	Adenosintrifosfát
bcl	B-buněčný lymfom
cAMP	Cyklický adenosin monofosfát
CD	Diferenciované povrchové znaky
D2	5'-deiodináza typu 2
D3	5'-deiodináza typu 3
DIT	Dijodthyrosin
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová
EEG	Elektroencefalografie
ft3	Volny trijodthyronin
ft4	volný tyroxin
HLA	Komplex histokompatibility
IgG	Imunoglobulin G
KIO ₃	Jodičnan draselný
MCT	Monokarboxylátové transportéry
MHC	Hlavní histokompatibilní komplex
MIT	Monojodthyrosin
MK	Mastné kyseliny

NaIO ₃	Jodičnan sodný
NK buňky	Buňky přirození zabijáci (Natural Killers)
OATP	Transportéry organických aniontů
PLC	Fosfoinositid-specifická fosfolipáza C
Rh faktor	Rhesus faktor, krevní skupinový systém
RNA	Ribonukleová kyselina
SLC	Transportéry solutovních nosičů
T3	Trijodthyroninu
T4	Thyroxin
T _c	Cytotoxický T-lymfocyt
T _g	Globulin
T _H	Pomahačský T-lymfocyt
TH	Tyreoidální hormony
THR	Tyreoidální receptor
TMH	Transmembránový helix
TRE	Trijodthyronin responzivní elementy
TRH	Thyreotropin
TRHR	Thyreotropní receptor
TSAb	Protilátka stimulující štítnou žlázu
TSH	Hormon stimulující štítnou žlázu
TSI	Imunoglobulin stimulující štítnou žlázu
ZNF	Zinkový prst

OBSAH

1	ANATOMIE A FYZIOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	14
1.1	HORMONY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	15
1.1.1	<i>Kalcitonin</i>	16
1.1.2	<i>Trijodthyronin a thyroxin</i>	16
1.2	TRANSPORTNÍ PROTEINY	18
1.2.1	<i>Globulin</i>	19
1.2.2	<i>Transthyretin</i>	21
1.2.3	<i>Albumin</i>	22
1.2.4	<i>Lipoproteiny</i>	23
1.3	TRANSPORT HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY PŘES BUNĚČNOU MEMBRÁNU	23
1.3.1	<i>Monokarboxylátové transportéry</i>	25
1.3.2	<i>Transportéry organických iontů</i>	27
1.4	MECHANISMUS ÚČINKU PŮSOBENÍ THYROIDNÍCH HORMONŮ.....	28
1.4.1	<i>Receptory hormonů štítné žlázy</i>	29
1.4.2	<i>Hypotalamo-hypofyzární osa</i>	30
1.4.3	<i>Fyziologické účinky hormonů štítné žlázy</i>	32
2	PATOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	33
2.1	STRUMA	33
2.1.1	<i>Folikulární hyperplazie</i>	34
2.2	HYPOTYREÓZA	35
2.2.1	<i>Vrozená hypotyreóza</i>	37
2.2.2	<i>Rakovina štítné žlázy</i>	37
2.3	HYPERTYREÓZA.....	38
2.3.1	<i>Nadměrná konzumace jódu</i>	39
2.3.2	<i>Toxický adenom a multinodulární struma štítné žlázy</i>	39

3	AUTOIMUNITNÍ THYREOIDITIDY	41
3.1	AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ	43
3.1.1	<i>Protilátky proti receptoru pro hormon stimulující štítnou žlázu</i>	<i>44</i>
3.1.2	<i>Protilátky proti globulinu.....</i>	<i>45</i>
3.1.3	<i>Protilátky proti tyreoidální peroxidáze</i>	<i>45</i>
3.2	CHRONICKÁ AUTOIMUNITNÍ THYREOIDITIDA	46
3.2.1	<i>Hashimotova thyreoiditida</i>	<i>46</i>
3.2.2	<i>Gravesova choroba</i>	<i>49</i>
3.2.3	<i>Riedelova thyreoiditida</i>	<i>51</i>
3.2.4	<i>Poporodní thyreoiditida</i>	<i>52</i>
4	LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	53
4.1	CHEMILUMINISCENCE V IMUNOANALÝZE	53
4.1.1	<i>Stanovení volného tyroxinu</i>	<i>55</i>
4.1.2	<i>Stanovení autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze</i>	<i>56</i>
4.1.3	<i>Stanovení volného hormonu stimulujícího štítnou žlázu</i>	<i>56</i>
4.2	DALŠÍ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	57
4.2.1	<i>Stanovení jodourie</i>	<i>58</i>
4.2.2	<i>Stanovení kalcitoninu</i>	<i>58</i>
5	LÉČBA.....	60
5.1	VYŠETŘENÍ PACIENTA LÉKAŘEM.....	60
5.1.1	<i>Pacient 12 letá dívka.....</i>	<i>60</i>
5.1.2	<i>Pacient 22 letá žena</i>	<i>61</i>
5.1.3	<i>Pacient 55 letá žena</i>	<i>62</i>
6	ZÁVĚR.....	63

ÚVOD

Štítná žláza a její funkce je důležitá pro spoustu fyziologických a metabolických procesů v lidském těle. Dalo by se říct, že ji můžeme vnímat, jako jednu z nejdůležitějších endokrinních žláz. Její schopnost fungovat nás ovlivňuje po celý život, ale i před ním. V průběhu života, ať v pubertě nebo ve staří, se nároky na štítnou žlázu liší. Jsou tím, myšlené situace, které vyvolávají různé emoce. A právě ty extrémní, do kterých nás život přivádí, mohou také ovlivnit její funkci a měnit kvalitu života lidí. Hlavně těch, kteří mají v anamnéze různá onemocnění této žlázy, a to oběma směry, jak negativně, tak pozitivně. Špatnou funkci poznáme nejen díky únavě pacienta, kterou si může hodně prohloubit stresem ale i dalším emočním vypětím. Tento druh onemocnění sebou nese i spousty jiných komplikací, se kterými se tito lidé musí potýkat. Proto je důležité se problémy spojené se štítnou žlázou zabývat a včas je řešit.

Pacienty proto můžeme rozdělit do dvou základních skupin, a to buď se sníženou nebo se zvýšenou funkcí štítné žlázy. Toto rozdělení nám poskytne informace, jaké bude mít fungování žlázy následky a příznaky. Poté co identifikujeme a stanovíme přesnou diagnózu, je možné začít s léčbou od prostého držení diety, po suplementaci hormonů, které nám žláza dodává. Obtíže mohou být u některých jedinců pouze dočasné, ale u chronických onemocnění je to na celý život.

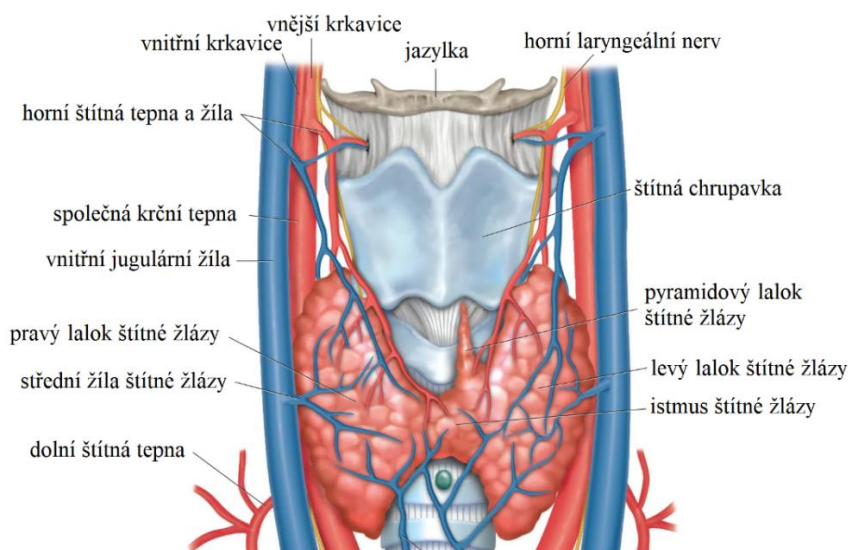
Právě chronicita onemocnění a schopnost člověka se naučit s ním žít, je občas velmi těžká. Mohou nastat lehké případy, kde stačí pouze dodržovat správný režim. Tím může být dostatečná doba spánku, nebo vyhýbání se stresovým situacím. V tomto případě medikace nutná není. Na druhou stranu mohou nastat případy s těžkým průběhem, mezi které můžeme zařadit nutnost operativního odstranění celé štítné žlázy v důsledku rakoviny, kde se to již bez medikace neobejde.

Při zanedbání léčby a nedodávání hormonů tělu při jejich nedostatku, můžeme díky jejich širokému účinku pozorovat spousty nežádoucích příznaků. Takovým příkladem může být buď žádné, nebo předčasné spuštění puberty. Takovýto problém s sebou nese spousty dalších komplikací, kterým je potřeba se vyhnout. Jedním ze způsobů může být preventivní vyšetření matky. Pokud u matky zjistíme nízkou hladinu hormonů včas, můžeme nasadit medikaci a vyhnout se tím komplikacím v budoucím životě plodu.

1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

V lidském těle, stejně jako u jiných savců, se štítná žláza nalézá v oblasti krku, a to konkrétně mezi průdušnicí a hrtanem. Vznik štítné žlázy je způsoben vysunutím dna hrtanu pohybem sestupně dolů. Jako pozůstatek můžeme najít thyroglossální kanál. Fyziologicky je tvořena dvěma laloky, připomínající tvarem motýlí křídla, které mají velikost okolo 4 cm a hmotnost 10-15 g, šířku 15-20 mm a tloušťku 20-39 mm. Tyto dva laloky jsou spojeny istmem, který najdeme před průdušnicí. Je potřeba brát v potaz to, že tyto parametry se můžou při patologických situacích různě měnit. [1]

Žlázu pokrývá a chrání tenké vláknité pouzdro. Přední část žlázy je krytá povrchovou fascií a plathysmusmem. Zadní část žlázy pokrývá hluboká krční fascie, která vytváří závěsný Berryho vaz. Ten dovoluje žláze, aby se upevnila na průdušnici a hrtanu. Zobrazení štítné žlázy je na Obr. 1. [1, 2]

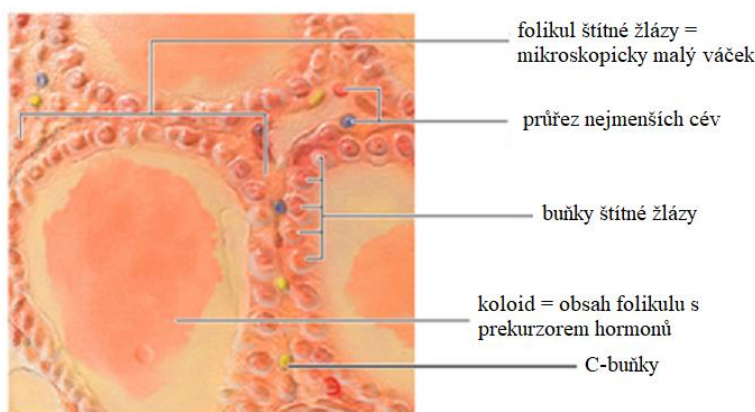


Obr. 1 Štítná žláza [2]

Za fyziologického stavu štítná žláza metabolizuje jodid, ze kterého následně syntetizuje hormony, tolik potřebné k normálnímu fungování organismu, které působí prakticky na všechny tkáně. Štítná žláza se skládá ze dvou typů endokrinních buněk, které dělíme na C-buňky syntetizující kalcitonin a buňky folikulární produkující hormony T3 (trijodthyronin) a T4 (thyroxin). [1]

1.1 Hormony štítné žlázy

Hlavní funkcí endokrinní žlázy je produkce hormonů, ze dvou typů buněk, folikulární buňky a C-buňky (Obr. 2). Syntetizují celkem tři typy hormonů. Ve folikulárních B-buňkách (bazofilních) se tvoří hormony T3 a T4. Druhý typ hormonů je tvořen v C-buňkách (acidofilních) tvořící kalcitonin. Za pravý typ hormonů štítné žlázy, se ale řadí pouze T3 a T4. Na jejich syntézu je zapotřebí jodid, jenž dostáváme z potravy. [3, 4]



Obr. 2 Buňky štítné žlázy [4]

Mezi potraviny bohaté na jód obecně řadíme například mořské ryby, mořské plody, nebo jodizovanou sůl. Pravě zmíněná sůl, se ve středoevropských státech, kde se tolik nekonzumují potraviny z moře, začala obohacovat o KIO_3 (jodičnan draselný), nebo $NaIO_3$ (jodičnan sodný). Z čehož si můžeme odvodit, že pro tělo je nejlépe vstřebatelný pětimocný jód. I nízká koncentrace obohacujících látek soli dokáže předcházet onemocněním štítné žlázy a jejímu poškození. Pokud je jodu i přesto nedostatek, můžeme sáhnout po doplňcích stravy, nebo cílené medikaci. To ale lze jen v případě, pokud není problém se střebováním v tenkém střevě. [3, 5]

Hormony štítné žlázy je myšleno T3 a T4, syntetizující se podle potřebného množství. To se odvíjí i od vývoje člověka, růstu a stáří. K čemuž vypomáhá hypotalamo-hypofyzární systém a negativní zpětná vazba. Po uvolnění thyroïdních hormonů do krevního řečiště, jsou pomocí transportních proteinů dopraveny na místo působení. Účinek hormonů působí na hypofýzu a hypotalamus. Tento účinek způsobí, že se hormony TSH (hormon stimulující štítnou žlázu) a TRH (thyreotropin) přestanou syntetizovat v takové míře, čímž se jejich hladina

sníží. Mezi jejich účinky řadíme zvýšení či snížení bazálního metabolismu, regulace tělesné teploty, tepové frekvence, nebo rychlost trávení (peristaltiky střev). [3, 5]

Poslední, třetí hormon kalcitonin je produkován C-buňkami. Jeho hlavní role je v metabolismu vápníku. [5]

1.1.1 Kalcitonin

Kalcitonin byl zachován u organismů během přechodu z oceánu na pevninskou souš a je fylogeneticky starší než parathormon příštítných tělísek. Prvotní název byl, po jeho objevení, tyrokalcitonin. Jeho přítomnost je důležitá pro patofyziologii štítné žlázy, jelikož jeho abnormální koncentrace v krvi, může nejen způsobovat průjemy, ale i odhalit rakovinu. [6]

Jeho uvolňování je stimulováno vápníkem a chrání nás před hyperkalcémií. Sekrece kalcitoninu může být ovlivněna gastrointestinálními hormony, jakými je například gastrin. Role kalcitoninu spočívá hlavně v ukládání vápníku a fosfátů do kostí, v případě jeho nedostatku nebyla mezi ním a případnými poruchami kostí nalezena žádná souvislost. [6]

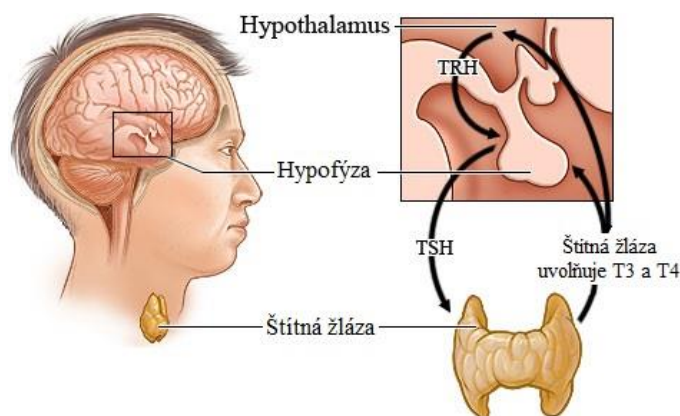
Naopak stimuluje ledviny a vstřebávání vitamínu D v místě proximálního tubulu nefronu. Vitamín D je důležitý například v těhotenství. Při jeho nedostatku může docházet u dětí ke křivici, nebo u dospělých k řidnutí kostí. Dalším účinkem je snižování aktivity osteoklastů. Při větších koncentracích kalcitoninu je prokázána větší hustota kostní hmoty a její tvorba. Tento účinek je daný hlavně díky přítomností receptorů kalcitoninu na osteocytech, což ovlivňuje jejich produkty, a tedy i tvorbu kostí. [6]

1.1.2 Trijodthyronin a thyroxin

Štítná žláza syntetizuje T3 neboli trijodthyronin, což je aktivní forma tyroxinu. Aktivní forma tvoří přímo asi 20 % a neaktivní forma zbývajících 80 %. Vylučování T3 probíhá přímo do krevního řečiště, kde putuje k místu účinku. Tyroxin se ukládá do tkání jater, nebo ledvin a tam se v případě potřeby přeměňuje na aktivní formu T3. [5, 7, 8]

Jejich regulace koncentrace v plazmě spočívá hlavně v hypotalamo-hypofyzárním systému, který popisuje obrázek č. 3. Štítná žláza je ovlivněna thyreotropinem a hormonem stimulující štítnou žlázu. Tropní hormony jsou hormony adenohipofýzy, které jsou vylučovány na základě statinů, nebo liberinů z hypotalamu. Dále jí také mohou ovlivňovat regulace

nutričními signály. Takové signály může tvořit například leptin. Ovlivňují chuť k jídlu. Mezi ně řadíme také T3. [5, 8, 9]



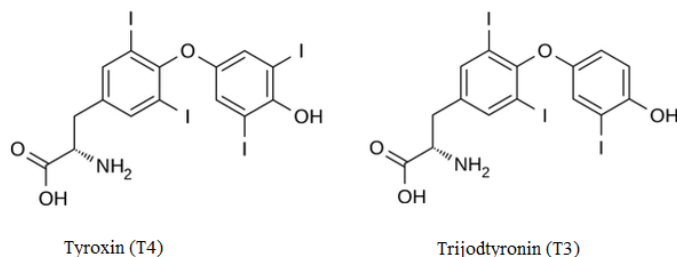
Obr. 3 Regulace hormonů štítné žlázy [9]

Hypotalamo-hypofyzární osa určuje hladinu hormonů štítné žlázy. První signál systému putuje z hypothalamu do hypofýzy. Hormon, který se při tom používá se nazývá tyreotropin stimulující hormon. Ten způsobí změny v hypofýze a produkci hormonu stimulujícího štítnou žlázu. Následné působení hormonů ji podpoří v syntéze hormonů T3 a T4. [7, 8]

Tyto dva hormony působí na hypothalamus a hypofýzu negativní zpětnou vazbou. Tím je dán signál, že už není potřeba jejich syntéza a díky tomu se v systému uchovává jejich fyziologická hladina. Pokud tomu tak není, můžeme jako jednu z příčin zvýšení či snížení hormonů, identifikovat právě tento mechanismus hypotalamo-hypofyzární osy, jestli je porušený, nebo ne. [7]

Právě jejich fyziologické hodnoty, jsou pro zdravý organismus velice důležité. Jak již bylo řečeno, působí prakticky na všechny tkáně v našem těle. Tím si je můžeme spojit i s vlivem na metabolismus sacharidů, lipidů a proteinů. Pro energetický metabolismus je správná hladina thyroïdních hormonů velice důležitá. Pokud je aktivita snižená, může dojít k pocitu únavy. [7]

Zásobní forma T4 se v periferních tkáních přeměňuje na T3 a je vylučována do krve štítnou žlázou. Příkladem, kde se T4 přeměňuje na aktivní formu T3, můžou být již zmíněná játra a ledviny. Struktura obou forem je znázorněna na obrázku 4. [10, 11]



Obr. 4 Thyroidní hormony [11]

Nadbytečné uvolnění tyroxinu, které může být způsobeno hypertyreózou (zvýšenou činností žlázy), nebo nadbytkem substrátů k syntéze hormonů, způsobuje tyreotoxikózu. Tu doprovází Gravesova choroba, záněty štítné žlázy a nádory. Nízká hodnota tyroxinu způsobuje hypotyreózu. Tu můžou přivodit i autoimunitní onemocnění, nízká koncentrace jódu, nebo léky. Příznaky jsou různé. U dětí nízká hladina hormonů vede k poškození mentálního zdraví a u dospělých je to například snížený metabolismus. [10]

Aktivní forma trijodthyronin a jeho abnormální hodnoty způsobují spousty komplikací. Přímou souvisí s hladinou tyroxinu, a tudíž budou příznaky a důsledky snížené či zvýšené hodnoty podobné. Vyšší hodnoty vedou k tyreotoxikóze. Snížené hodnoty vedou k hypotyreóze. Takovým příkladem snížené činnosti štítné žlázy je Hashimotova choroba. [12]

1.2 Transportní proteiny

Účinky thyroidních hormonů jsou závislé na koncentraci, ve které se krev dostanou do tkání. Jejich následná přeměna a dostupnost k tyreoidálním receptorům (THR) v buněčných jádrech je klíčová. Hormon T3 vstupuje do buňky nevázaný, díky jeho lipofilní povaze. Proto nám jeho hodnota celkového volného hormonu v séru, dá lepší informaci o jeho aktivitě. [13]

U člověka je 0,03% z celkového T4 a 0,3% z celkového T3 přítomno ve volné formě, která není vázaná na transportní protein. Zbytek hormonů tedy najdeme ve vazbě na proteiny. Tři transportní proteiny, které jsou schopny vázat thyroidní hormony, jsou globulin vázající

tyroxin, transthyretin a albumin. Zatímco albuminu je v séru nejvíce, globulin má k tyroxinu vyšší afinitu. Pro transport tyreoidálních hormonů (TH) se využívají lipoproteiny s vysokou hustotou. Váží na sebe jak T4, tak T3. Naopak, ale od proteinů je jejich příspěvek k transportu zanedbatelný. [13, 14]

Albumin je přítomen v přibližně 100x molární koncentrace transthyretinu a 2x molární koncentrace globulinu. Výsledkem je tedy, že globulin váže 75% sérového T4, zatímco transthyretinu se váže pouze 20% a albuminu 5%. Vazba hormonů na proteiny může být ovlivněna například různými abnormalitami TH-vazebných míst, ze kterých byla identifikována, jako první mutace globulinu a další varianty, které se odlišují afinitou, nebo kapacitou k vazebnému místu. [13]

Většina změn v koncentraci TH přímo odráží kvantitativní množství jejich nosičů v plazmě. Méně často je to pak změna afinity k transportním proteinům. Kolísající hodnoty TH v plazmě ovlivňuje hormonální aktivity a metabolismus člověka. T4 který je vázaný na globulin, je schopný se uvolňovat do plazmy postupně a kdyby se jeho sekrece zastavila na 24 hodin, koncentrace by klesla pouze o 10-40%. Dá se tedy logicky předvídat, že jednou z funkcí T4 vazebných proteinů je chránit tělo před náhlými výkyvy koncentrací TH. Další funkcí T4 vazebných proteinů, je zadržování jódu, aby nedocházelo k jeho plýtvání. Uděluje makromolekulární vlastnosti malým nízkomolekulárním molekulám thyroïdních hormonů a tím se snižuje jeho vylučování. [13]

1.2.1 Globulin

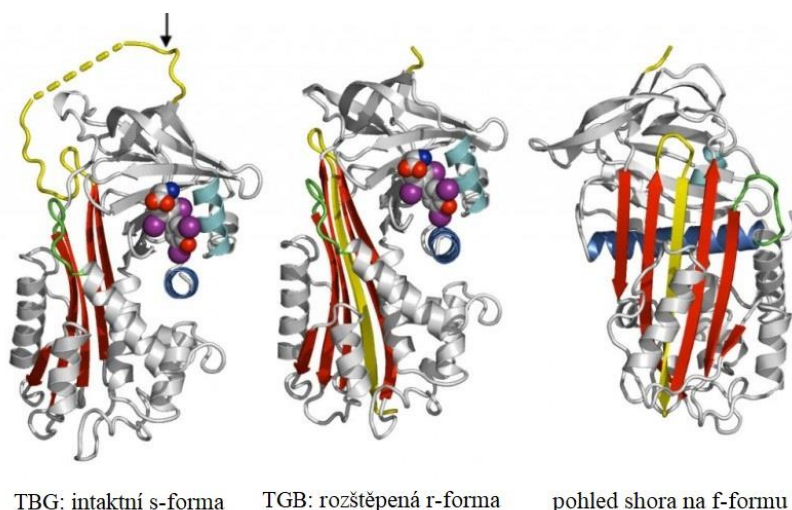
Globulin je jedním ze tří hlavních transportních proteinů, které jsou zodpovědné za vazbu a transport hormonů štítné žlázy. Tento protein váže tyroxin, ale je schopný vázat také T3, i když v menší míře. Fyziologická koncentrace globulinu v séru u dospělých jedinců se pohybuje okolo 1,1 – 2,1 mg/dl. Protein můžeme najít už v těle plodu v prenatálním období a to ve 12. týdnu. Do 2–3 let věku ho nacházíme v koncentraci 1,5x vyšší oproti hodnotám dospělých. Je syntetizován v játrech a jeho zralá molekula peptidu tvoří 395 aminokyselin, čtyři heterosacharidové jednotky s 5–9 koncovými sialovými kyselinami. Tyto sacharidové řetězce nejsou důležité pro vazbu hormonů, ale pro správné posttranslační skládání a sekreci molekuly. Díky nim také rozpoznáváme jednotlivé izoformy globulinu. Protein je obvykle stabilní, ale při

teplotě nad 55 °C a pH pod 4, dochází k denaturaci. Avšak s vazbou na T4 se stabilita zvyšuje. [13, 14]

Denaturovaný globulin také váže thyroidní hormony, ale bývá detekován protilátkami, které jsou schopny rozpoznat primární strukturu molekuly a zničit ji. U euthyroidních, tedy fyziologických hodnot, normální funkce štítné žlázy u dospělých jedinců, je globulin schopný vázat asi jednu třetinu hormonů v převaze na T4. Biologický poločas je 5 dní a distribuční objem je podobný, jako u albuminu. [13]

Molekula T4 se nese v povrchové kapse držené řadou hydrofobních interakcí. Mají zde svou roli i vodíkové můstky. Globulin má horní polovinu β -listu otevřenou, což umožňuje, aby se peptidová smyčka s reaktivním centrem pohybovala dovnitř a ven z listu. To umožní navázání a uvolnění ligandu bez štěpení globulinu. Molekula tedy má dvě prostorové konformace s vysokou a nízkou afinitou. [13]

Obrázek 5 popisuje strukturu molekuly globulinu. Žlutá reaktivní smyčka a její připojení nastává po rozštěpení proteázami za vzniku dalšího vlákna. T4 vazebné místo si, ale zanechává své vlastnosti. Vazba závisí na změnách, které přepnou konformaci z vypnuté na zapnutou a naopak. U vypnuté konformace je afinita k T4 snížena až 6x. Nedochozí však k úplné ztrátě afinity. S tím souvisí důležitý proces uvolňování tyroxinu, jednou z příčin můžou být změny teploty. [13, 15]



Obr. 5 Strukturální konformace globulinu [15]

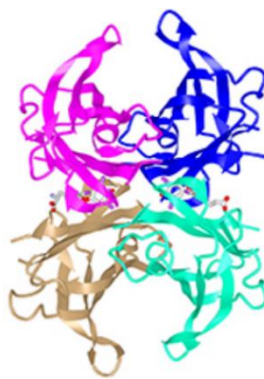
Vazebné místo pro T3 s afinitou mírně vyšší pro T4 na globulinu vyžaduje optimální vazbu a přítomnost L-alaninového postranního řetězce, nesubstituované hydroxylové skupiny, difenyletherového můstku a halogenových složek. Řada organických složek soutěží s vazbou hormonů štítné žlázy na globulin. [13]

Abnormality globulinu jsou způsobené převážně jeho syntézou, degradací, nebo kombinací obou dějů. Těžká onemocnění, která takto můžou vznikat, jsou způsobené hlavně snížením koncentrace. Vyšší koncentrace můžou způsobovat estrogény. Ty jsou zvýšené buď přirozeně, nádorem jej produkující, nebo léky. Androgeny naopak koncentraci snižují. S nízkými koncentracemi souvisí interleukin-6. Je to supresor reaktantů akutní fáze. Bylo prokázáno že při hypotyreóze je globulin snížený a při hypertyreóze je zvýšený. Koncentrace v séru je tedy přímo úměrná rychlosti syntézy. Funkčnost a množství globulinu způsobuje změny v celkovém množství T4 v séru, ale ne v množství aktivního volného hormonu. Tyroxin vázající globulin je inhibitor serinové proteázy produkovaný v játrech. Gen kódující tento protein je na chromozomu X. Dosud bylo identifikováno přibližně 27 různých mutací. Získané formy deficitu globulinu lze připsat degradaci a změně syntéze globulinu. [13, 14]

1.2.2 Transthyretin

Transthyretin dříve známý, jako tyroxin vázající prealbumin, pro svou elektroforetickou pohyblivost k albuminu, je jedním ze tří specifických nosných proteinů hormonů štítné žlázy. Další vlastností transthyretinu je tvorba komplexu s proteinem vázajícím retinol a hraje tak roli v transportu vitamínu A. Transthyretin cirkuluje v krvi, jako stabilní tetrametr, tvořený identickými podjednotkami. Každá podjednotka je tvořena 8 β -listy, z nichž 4 tvoří vnitřní vrstvu a 4 vnější. Tím se vytvoří dvě vazebná místa pro T3. Avšak je obvykle častější vazba pouze na jednu molekulu T4, protože vazebná afinita druhého místa je značně snížena. To je dáno postranními řetězci tvořené desaminokyselinami. Ty vysvětlují nižší afinitu k T3, tak i k T4. Navzdory vyšší koncentraci transthyretinu v séru, než má globulin, hraje menší roli v transportu hormonů štítné žlázy. Vlastnosti nezbytné pro optimální vazebnou aktivitu zahrnují jód v polohách 3' a 5'. [13, 16]

Obrázek 6 znázorňuje molekulu transthyretinu, jako homotetramerní protein složený ze čtyř monomerů o 127 aminokyselinách, ve svém nativním stavu. Kontakty mezi dimery tvoří hydrofobní kapsy, kde se váže T4. [13, 17]



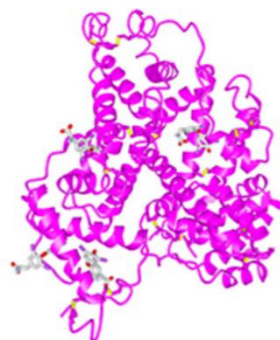
Obr. 6 Struktura transthyretinu [17]

Transthyretin je produktem viscerálního kompartmentu a jeho jaterní syntéza je výjimečně citlivá, jak na přiměřenost, tak na úroveň příjmu bílkovin. K dnešnímu dni bylo popsáno 38 variant transthyretinu. Chovají se jako posilující reaktanty v metabolických kaskádách. Normální koncentrace v séru je 25 mg/dl a odpovídá maximální vazebné kapacitě. Změny koncentrace transthyretinu mají relativně malý vliv na sérovou koncentraci T3 v séru. Koncentrace globulinu a transthyretinu souvisí s pohlavím, věkem, glukokortikoidy, estrogenem a androgeny. Jeho nížená koncentrace v séru pod hladinu globulinu je u závažných onemocnění. Například u nefrotického syndromu, onemocnění jater, cystické fibrózy, nebo hypertyreózy. [13, 16]

1.2.3 Albumin

Albumin je syntetizovaný játry. Tvoří komplex s velkou škálou látek, jako hormony a léky, které mají hydrofobní části. Díky tomu lze na albumin připojit i thyroïdní hormony. A to z několika vazebných míst pro T3 na molekulu albuminu, který má relativně vysokou afinitu i pro T4. Přesto je afinita 10 000x nižší, jak u globulinu. Proto je příspěvek k transportu thyroïdních hormonů malý. Naopak je, ale rychlé uvolnění hormonu z vazby. Tu ovlivňují mastné kyseliny a negativní chloridové ionty. [13, 18]

Více než polovinu bílkovin v séru tvoří albumin. Díky tomu má hlavní podíl na udržení osmotického tlaku. Jeho struktura je znázorněna na obrázku 7. Je dáno že syntéza albuminu je částečně regulována zpětnovazebným mechanismem zahrnujícím změnu koloidního osmotického tlaku. [13, 17]



Obr. 7 Struktura albuminu [17]

1.2.4 Lipoproteiny

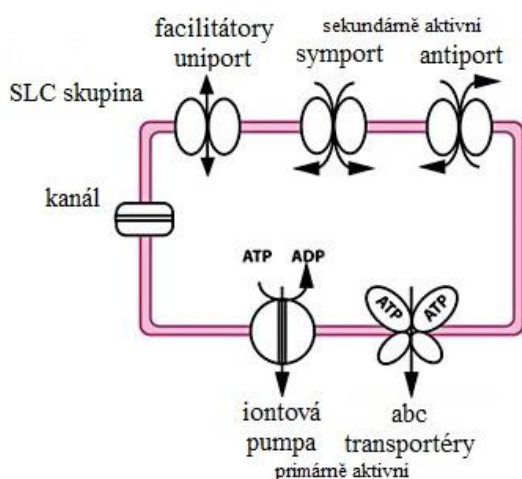
Lipoproteiny vážou T4 a do určité míry i T3. Afinita k vazbě na T4 je podobná, jako k transthyretinu. Transportují okolo 3% celkového T4 a 6% z T3 v séru. Vazebné místo na apolipoproteinu je část molekuly odlišná od zbytku struktury, která se váže na buněčné lipoproteinové receptory. Ani dnes, ale není jasná jejich přesná fyziologická úloha. [13]

1.3 Transport hormonů štítné žlázy přes buněčnou membránu

Hormony štítné žlázy procházejí skrz plazmatickou membránu pomocí transportních proteinů. Protože nemůžou jednoduše procházet přes fosfolipidovou dvouvrstvu, díky své lipofilite. Většina plazmatických transportérů jsou ze skupiny ATP-vázajících transportérů (ABC) a solutovních nosičů (SLC). Jejich klasifikace podle energetického zdroje třídíme na primární, tedy aktivní, které využívají adenosintrifosfát (ATP) k přijímání, nebo vypuzování látek z buňky, a sekundární aktivní transportéry využívají elektrochemický gradient, na kterém se podílí sodné a vodíkové ionty, nebo glutamát. U tohoto typu pohybu rozpuštěných látek přes membránu se jedná o symportní nebo antiportní pohyb. Poslední jsou uniportery usnadňující difúzi po směru koncentračního gradientu, které se nazývají facilitátory. Všechny známé transportní proteiny hormonů štítné žlázy, jsou ve skupině transportních proteinů SLC. [19]

Transportéry také spadají do různých tříd podle toho, jak mají poskládaný polypeptidový řetězec. Ty, které transportují hormony štítné žlázy, se rozřazují do několika skupin. Příkladem je vysokokapacitní transportér polypeptid taurocholát sodný, který je závislý na sodíku. Exprimuje se v játrech a zároveň je také součástí monokarboxylového transportéru 8 (MCT8). [19]

Obrázek 8 ukazuje a popisuje přehled transmembránových transportérů, nebo také kanálů. Ty jsou proteiny tvořící póry. Otvírají se na základě správného ligandu, nebo elektrickém potenciálu a mění svojí konformaci a tím dochází k transportu ligandu. [19, 20]

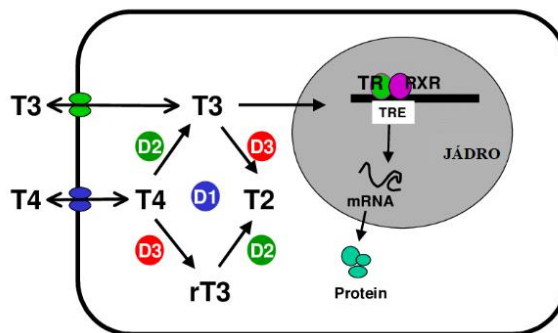


Obr. 8 Přehled tříd transmembránových transportérů [20]

Selen je důležitý pro enzymatickou aktivitu dejdáz. Dejdázy jsou enzymy, které odstraňují jód z thyroïdních hormonů. Tím dojde k jejich aktivaci, nebo inaktivaci. U osob s abnormálním metabolismem hormonů štítné žlázy, byli popsány defekty genu, který je důležitý pro syntézu proteinů obsahujících selen a tím i pro tvorbu dejdáz. [19, 21]

Lokální aktivace T3 z prohormonu T4 ve tkáních, je důležitý mechanismus regulace působení hormonů štítné žlázy. Aktivita 5'-deiodinázy typu 2 (D2) je regulována mechanismem ubikvitinázy a deubikvitinázy. Dejdace T4 pomocí D2 má za následek exponované lysinové zbytky v D2. Ubikvitinace zbytků snižuje aktivitu dejdázy a deubikvitinace zvyšuje její aktivitu. Inaktivace T4 za vzniku rezervního T3, zprostředkovává 5-deiodináza typu 3 (D3).

Je důležitá při regulaci hladin T3 ve tkáních. Funkci deiodáz, společně s transportem a působením hormonů štítné žlázy, popisuje obrázek 9. [21, 22]



Obr. 9 Transport, metabolismus a působení hormonů štítné žlázy v cílové buňce [22]

1.3.1 Monokarboxylátové transportéry

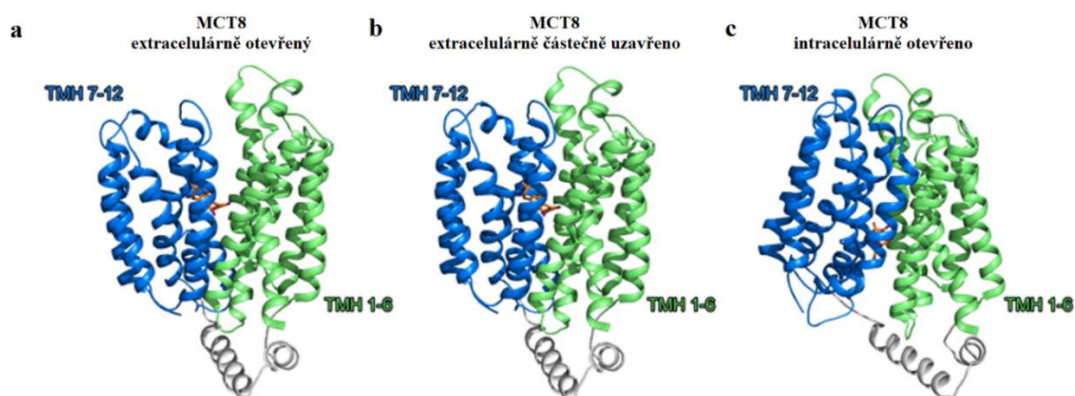
Mají důležitou roli v buněčném metabolismu a metabolické komunikaci mezi tkáněmi. Zásadní je rychlý transport přes plazmatickou membránu. U savců bylo identifikováno 9 sekvencí, podle kterých jsou kódovány různé typy monokarboxylátových transportérů (MCT) a každá má jinou tkáňovou distribuci. Jsou pojmenovány podle substrátu a také jeho způsobu transportu. Využívají laktát a pyruvát, které byly popsány u MCT1 – MCT4. Tyto MCT jsou identifikovány i u pár druhů rakovinných buněk. Některé monokarboxylátové transportéry vyžadují transportní proteiny. MCT8 a MCT10 nepotřebují plazmatické transportní proteiny. Transportují hormony štítné žlázy. [23]

Monokarboxylátové transportéry a transportéry organických aniontů (OATP), jsou tedy transportéry hormonů štítné žlázy, kde MCT8 byla určena, jako specifický přenašeč a přímo souvisí se správnou sekrecí hormonů. To znamená že pokud dojde k jeho porušení, může dojít u člověka k mnoha problémům. Gen pro tento transportér se nachází na chromozomu X. Pokud je poškozen chromozom X, nebo je na něm nějaká vada zasahující do tohoto genu, může se to projevit hypotonií a mentální retardací. Příkladem je Allan-Herndon-Dudleyho choroba. U těchto pacientů je na jejich chromozomu inaktivační mutace MCT8. [21]

Monokarboxylátový transportér 1 je všude přítomný. Ve velkém množství ho můžeme najít v srdci a ve svalech, kde je iniciovaná větší zátěž tkáně. To je přímo spojeno s oxidací kyseliny mléčné. MCT2 má 10x vyšší afinitu k substrátu než MCT1 a MCT4. Najdeme ho

v buňkách s rychlým příjmem při nízkých koncentracích substrátu. To jsou tedy proximální tubuly ledvin, nebo neurony. MCT3 je jedinečně exprimováno v retinálním pigmentovém epitelu. MCT4 je v bílých svalových buňkách a ostatních s velkou glykolytickou aktivitou. Tam řadíme i nádorové buňky a bílé krvinky. Nacházejí se tedy tam, kde je velký odtok kyseliny mléčné. MCT6 transportuje xenobiotika, zatím co MCT7 byl charakterizován, jako přenašeč ketolátů. MCT8 je vysoce homologní s MCT10. Ten transportuje T3, ale ne T4. MCT12 byl charakterizován jako přenašeč kreatinu. [23, 24]

Monokarboxylátový transportér 8 je schopen transportovat T4, ale už není schopen přenášet jiné aminokyseliny. Proto ho můžeme identifikovat, jako lidský specifický transportér TH. Má schopnost přenášet i jejich L-enantiomery. Vyžaduje alespoň jeden atom jodu v každém jodothyroninovém kruhu. MCT8 reaguje se substráty pomocí nabitých aminokyselin, které jsou umístěny v transmembránových oblastech. Obrázek 10 popisuje prostorové konformace MCT8. Popsané mutace tohoto transportéru narušují transport TH a vedou k závažným poruchám. [24, 25]



Obr. 10 Strukturální model transportéru MCT8 [25]

V mozku se vyvíjejí transportéry ve specifických časových a prostorových vzorcích. Pacienti s mutací MCT8 mají zpožděnou myelinizaci nervových spojení. Konkrétně je narušeno působení hormonů štítné žlázy na oligodendrocyty. Léčba mutací tohoto transportéru, by ale byla účinná pouze v rané fázi vývoje mozku. Působení hormonů štítné žlázy v mozku je regionální, nebo selektivní pro jednotlivé buňky. [21]

Molekulární patologie MCT8 jsou mutace, které mohou být způsobeny odstraněním části genu a ovlivňují promotorové a sestříhové oblasti, nebo vyvolávají posuny čtecího rámce.

Dále jsou to jednotlivé delece a inserce u jednotlivých aminokyselin. Transmembránový protein MCT8 je přirozeně komplikovaný protein, a proto při syntéze mutace, která mění životně důležité interakce, může dojít ke změnám chování membránové inserce. To následně vede ke špatnému poskládání a následné degradaci proteinu. [24]

Mutace můžeme rozřadit. První takové rozlišení, jsou změny, které mohou změnit vložení transmembránového helixu (TMH). TMH2 a příslušné mutace, ovlivňují transport TH, které jsou translokovány do plazmatické membrány. Mutace TMH12 narušují translokaci v plazmatické membráně. Všechny tyto změny snižují hnací sílu MCT8 a jeho správné vložení do membrány. Druhý typ mutací způsobuje syntézu nadbytečného proteinu. To se děje díky vložení aminokyselin do exprimovaného genu. Je jasné, že každý postranní řetězec vložený na víc bude působit, jako klín. Jiné příklady mutací jsou nestabilní a neplní svou funkci. To lze ovlivnit farmakologicky. Další jsou mutace, které ovlivňují interakce se substrátem. [24]

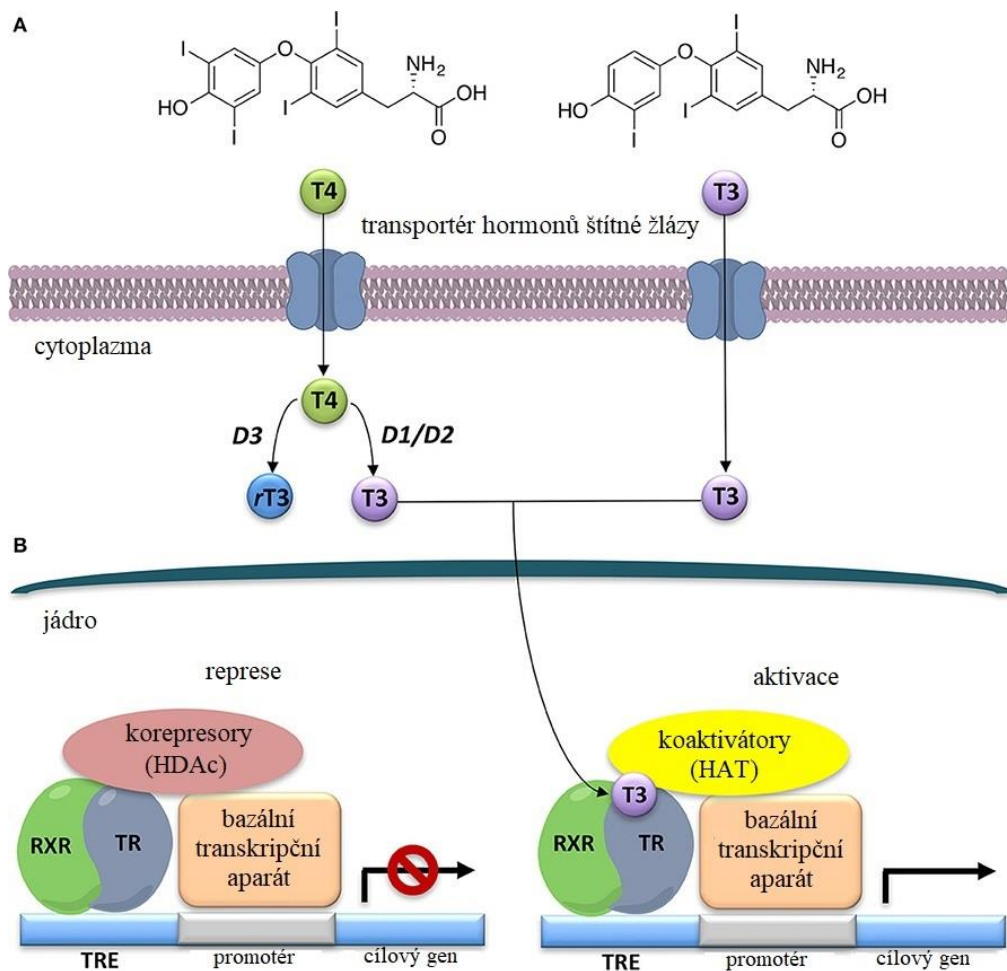
1.3.2 Transportéry organických iontů

Jsou to polypeptidy transportující organické anionty a mají širokou substrátovou specifitu. Příkladem substrátů mohou být různé metabolity a xenobiotika. OATP-E byl lokalizován v lidském mozku a transportuje T3 a T4. Jako specifický T4 transportér, který je exprimovaný v mozku byl identifikován, i jako OATP14. Další SLCO4C1 byl například objeven ve tkáni lidských ledvin, jako transportér T3. Polovinu skupiny transportérů organických aniontů nazýváme SLC22 (přenašeče rozpuštěných látek 22). Získali jsi svoji pozornost díky schopnosti vázat a přenášet různé léky, toxiny, nebo metabolity. OATP transportéry jsou exprimovány v mnoha tkáních mezi, které patří ledviny, játra, mozek, nebo sítnice. OATP1 transportéry mají například svůj podíl na fungování střevního mikrobiomu a onemocnění ledvin. [19, 26]

Skupina SLC zahrnuje více než 10 transmembránových proteinů spadající do podskupiny SLC22, jako hlavní facilitátory, také zahrnuje transportéry organických kationtů a transportéry organického karnitinu. Mutace u členů SLC22 jsou spojené s metabolickými onemocněními. To přímo navazuje na fakt, že role těchto transportérů signalizuje manipulaci s toxiny a metabolity. [26]

1.4 Mechanismus účinku působení thyroïdních hormonů

Mechanismus účinku jsme byli schopni pochopit díky klinickému pozorování, fyziologickému fungování, nebo různým poruchám, jako jsou například hormonální rezistence. Schéma účinku hormonů je popsáno na obrázku číslo 11, kde bod A znázorňuje transport hormonů přes membránu do cytoplazmy. Bod B ukazuje přechod hormonů z cytoplazmy do jádra a jejich následnou vazbu na jaderné receptory. Existují různé izofomy těchto receptorů a tím se mění i vazba s TH. Špatná forma THR, nebo TH se může projevat nepříznivě. [27, 28]



Obr. 11 Působení hormonu štítné žlázy T3 v jádře [28]

1.4.1 Receptory hormonů štítné žlázy

Receptory hormonů štítné žlázy jsou intracelulární proteiny vázající DNA a fungují jako transkripční faktory. Díky lipofilní povaze hormonů vstupují do buňky pomocí membránových transportních proteinů, kterých máme několik druhů. Ve chvíli, kdy je hormon uvnitř jádra se váže na receptor. Vytvoří se komplex hormon-receptor a interaguje se specifickými sekvencemi DNA, jako promotory exprese genů. Jejich účinek je buď potencující nebo inhibující. [29]

Struktura receptorů je dána dvěma geny označenými, jako TR α a TR β . Podle potřeby se i transkript těchto genů různě sestřihuje a tím vznikají různé izoformy receptorů. Byly identifikovány čtyři různé receptory hormonů. α -1, α -2, β -1 a β -2. TR α -1 je jediný sestřihový produkt vázající T3. Je nejvíce exprimovaný v mozku, srdci a kosterních svalech. [30]

Různé formy receptorů se liší podle tkáně, kde se nachází a podle vývojové fáze. Téměř všechny izoformy receptorů jsou syntetizovány v hypotalamu, nebo adenohipofýze. Receptor TR α -1 je první izoforma, která je exprimovaná, další je β receptor v mozku. Ten přednostně aktivuje expresi několika genů, které jsou důležité pro jeho vývoj a ovlivňuje transkripci myelinového bazického proteinu. [30]

Interakce hormonů štítné žlázy a DNA, kde se receptory váží na krátké opakované sekvence nazýváme, jako tyreoidální T3 responzivní elementy (TRE). Určitý typ elementu určuje odezvu. DNA vazebná skupina receptorů, jejíž součástí jsou sady čtyř cysteinových zbytků, chelatuje zinkový iont a tvoří struktury známé jako zinkové prsty (ZNF). Jeden zinkový prst, jeho část, reaguje s nukleotidy ve žlábků TRE na DNA. Zbytky zinkových prstů interagují ve vedlejším žlábků TRE. Z toho můžeme odvodit že, zinkové prsty nám dodávají specifitu. [30]

Zinkové prsty jsou složeny z nejrozšířenějších skupin proteinů a od toho je i odvozená široká škála molekulárních funkcí. Různé skupiny ZNF jsou díky takto širokému složení, schopny reagovat s DNA, RNA, poly-ADP-ribózou a dalšími. Podílejí se na regulaci transkripce, degradaci proteinů, ve které se využívají ubiquitiny, transdukci signálu, opravě DNA, migraci buněk a dalších procesech. Další fakta, které se zinkových prstů přímo dotýká je

klíčová role v diferenciaci některých tkání, nebo tumorigeneze a tvorbě metastáz. Určitou souvislost mají i s diabetes. [31]

Geny a jejich exprese je také modifikována stavem hormonů štítné žlázy. Mnoho účinků, které TH mají jsou potencující, nebo augmentující signály transkripčních drah. V metabolické regulaci to zahrnuje potenciaci adrenergní signalizace a také přímou interakci s nukleárními receptory citlivými na metabolismus. [21]

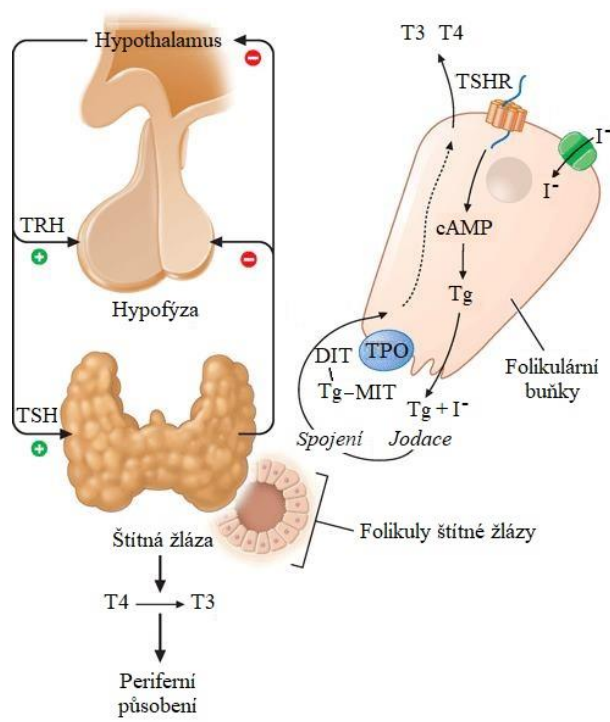
Receptory štítné žlázy se mohou vázat na TRE, jako monomery, homodimery, nebo heterodimery s retinoidním receptorem, který váže kyselinu 9-cisretinovou. Heterodimer poskytuje pevnější vazbu. Receptory, ale vážou TRE DNA bez ohledu na to, zda jsou obsazeny T3, nebo ne. Biologické účinky jsou však odlišné. Platí, že samotná vazba hormonu štítné žlázy k DNA potlačuje transkripci, ale vazba komplexu receptor-hormon transkripci aktivuje. [30]

Transaktivační skupina receptorů T3, jako je heterodimer s retinoidním receptorem podporuje interakci se skupinou transkripčních korepresorových molekul. Část těchto korepresorových molekul v komplexu má aktivitu histondeacetylázy, která má vliv na tvorbu kompaktní konformace chromatinu. Účinkem těchto transkripčních faktorů je potlačení transkripce. Vazba na T3 a jeho receptor indukuje konformační změnu v receptoru. To způsobí neschopnost vázat korepresorový komplex, ale je schopený vázat skupinu koaktivátorových proteinů. Tento komplex obsahuje aktivitu histon transacetylázy, která aktivuje chromatin a jeho transkripci. α -2 receptor není schopen vázat T3 a působí podobně jako negativní mutant receptoru. Jeho karboxy-konec je odlišně fosforylován, a to ovlivňuje vazbu DNA a dimerizaci. Izoforma β -2 nefunguje, jako receptor v nepřítomnosti T3. [30]

1.4.2 Hypotalamo-hypofyzární osa

Regulaci sekrece TH řídí již zmíněná hypotalo-hypofyzární osa, která ovlivňuje vylučování hormonů štítné žlázy. Jejich regulace tedy začíná již v hypotalamu. Přes TRH dojde k ovlivnění hypofýzy. Hormon způsobí v hypofýze signální kaskádu dějů. Dopadá na receptor spojený s G-proteinem. To vede k další části kaskády, a to k aktivaci fosfoinositid specifické fosfolipázy C (PLC). PLC hydrolyzuje fosfatidylinositol na inositol 1,4,5-trifosfát a diacylglycerol. Tito druzí poslové mobilizují intracelulárně uložený vápník za aktivace proteinkinázy C. Toto vede ke stimulaci exprese genu a následnou transkripci TSH. [32]

Thyreotropin se uvolňuje do krve a váže se na receptor na bazolaterální straně folikulární buňky štítné žlázy. Receptor pro TSH je spojený s G-proteinem a při navázání hormonu dojde k aktivaci adenylátcyklázy a zvýšení intracelulárních hladin cyklického adenosin monofosfátu (cAMP). To způsobí aktivaci proteinkinázy A, a ta fosforyluje další proteiny za účelem jejich dalších modifikací. Mezi ně patří syntéza globulinu (Tg). Celý proces popisuje obrázek 12. Tyrocyty ve folikulech štítné žlázy vylučují globulin, který neobsahuje žádný jód a je produkován v drsném endoplazmatickém retikulu buňky. V Golgiho aparátu je zabalen do váčku a uvolněn exocytózou do lumen buňky. Jod je do buňky vychytáván za pomoci proteinkináz. Proteinkináza A fosforyluje a aktivuje enzym tyreoidální peroxidázu. Ta oxiduje jod na jodid. Následně spojí tyreoglobulin s jodem a vytvoří monojodthyrosin (MIT) a dijodthyrosin (DIT). Vazebné reakce peroxidázy zkombinuje jodové a tyrosinové zbytky za vzniku T3 a T4. Monojodthyrosin a dijodthyrosin se spojí za vzniku T3 a dvě molekuly dijodthyrosinu dají dohromady T4. Hormony jsou následně uloženy ve folikulech buňky a uvolňují se fenestrovanými kapilárami do oběhu. [32, 33]



Obr. 12 Hypotalamo hypofyzární osa a syntéza thyroïdních hormonů [33]

1.4.3 Fyziologické účinky hormonů štítné žlázy

Všechny buňky jsou ovlivněny působením hormonů štítné žlázy. Mají významný vliv na metabolismus a fyziologické procesy, jako je vývoj, nebo růst. Štítná žláza a její hormony mají tedy velký vliv na zdraví člověka. [29, 34].

Ovlivňování a řízení metabolismů v těle, je nevyraznější funkce štítné žlázy. Hormony stimulují různé procesy a vedou ke zvýšení bazálního metabolismu. To způsobí zvýšenou spotřebu kyslíku, vyšší tělesnou teplotu, nebo hydrolýzu ATP. Metabolismus lipidů je stimulován za větší mobilizaci tuků a vyšších hodnot mastných kyselin (MK) v krevní plazmě a jejich oxidaci v mnoha tkáních. Dále s koncentrací hormonů štítné žlázy nepřímo souvisí koncentrace cholesterolu a triglyceridů v plazmě. U metabolismu sacharidů jsou stimulovány všechny jejich pochody, včetně vyšších hodnot inzulínu. Jeho koncentrace je závislá na vstupu glukózy do buněk. Vyšší je také glukoneogeneze a glykogenolýza. [29, 32, 34]

V srdci mají hormony štítné žlázy permissivní účinek na katecholaminy. Zvyšují expresi β -receptorů pro zvýšení srdeční frekvence, tepového objemu, srdečního výdeje a kontraktility. Plíce jsou stimulovány v dýchacích centrech za zvýšené perfuze. To vede k vyššímu okysličení. Dále způsobují vyšší rozvoj svalových vláken u kosterní svaloviny a vysokou kontraktilitu. [32]

Hormony jsou jednoznačně důležité pro normální růst a vývoj u dětí a dospívajících, ale i v prenatálním vývoji. Při jejich deficitu dochází k jeho zpomalení, nebo úplnému zastavení. Zvláště pak může být ohrožen mentální vývoj. Tento účinek je úzce propojen s růstovým faktorem. Indukuje chondrocyty, osteoblasty a osteoklasty. Pomáhají s dozráváním mozku díky podpoře růstu axonů a tvorby myelinové pochvy. To značí složitý systém fungování endokrinních procesů a jejich kontrol. [29]

2 PATOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Štítná žláza produkuje T4 a T3 s využitím jodidu. Toho je potřeba získat pro syntézu hormonů denně asi 100 µg. Získáváme ho z potravy, nebo z metabolismu žlázy. Folikulární buňky jsou vybaveny sodno-jodovým symporterem, který koncentruje jodid na hodnotu až 40x vyšší, než je v plazmě. Následně je oxidován na jod, pomocí peroxidázy. Následuje již zmíněná kaskáda postupné syntézy hormonů. Tomuto procesu pomáhá hypotalamo-hypofyzární osa. Zdravý člověk produkuje 90-100 µg T4 a 30-35 µg T3 denně. Po uvolnění do krve, se hormony váží na transportní proteiny. T3 v séru je přibližně 130 ng/dl. Do buňky se dostává přes semipermeabilní membránu díky své lipofilitě a pomocí transportérů. Nakonec dosednou na intracelulární receptory a způsobí exprese genu. Pokud se nějaká část této celé cesty pokazí, dochází k různě závažným komplikacím. [35]

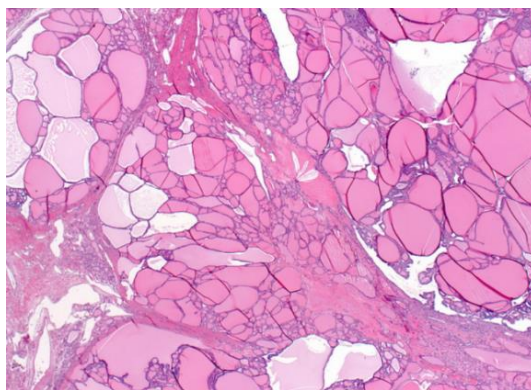
Existují fyziologické změny, které vyvolávají nefyziologické hladiny sérové koncentrace thyroïdních hormonů v séru. Takovým příkladem je těhotenství. Koncentrace volného T4 a T3 v séru nám udává, zda je jedinec euthyroidní, nebo jestli trpí hypertyreózou, či hypotyreózou. [35]

2.1 Struma

Obecně nejznámější poruchou štítné žlázy je struma. Je to označení pro žlázu, u které dochází k abnormálnímu zvětšení její velikosti. Ta může tlačit na další struktury v krku. Častou příčinou strumy je nedostatek jodu. Například jí můžou trpět lidé, kteří žijí v oblasti, kde je nízký nebo žádný výskyt jodu v potravě. Druhou možnou příčinou je přerůstání normální tkáně. Tento stav nazýváme folikulární hyperplazie. Další komplikací jsou cysty. V jejich dutině se vyskytuje tekutina, která může být tvořena degradujícími adenomy, nebo se tvoří díky vrozené poruše, při které dochází k nadprodukci. Další možnou příčinou jsou autoimunitní stavy. [36]

Struma je tvořená i více uzly štítné žlázy. Nejvíce jsou objevovány, jako malé uzlíky, při rutinním vyšetření lékařem. Někdy bývají i rakovinné. Struma je bezbolestná a oteklý krk je tuhý. Bolest je způsobená spíše její velikostí. Další příznaky jsou například nesnadné polykání, potíže s dýcháním, nebo změny hlasu či paralýza hlasivek. [36]

Obrázek 13 popisuje jednu z nejběžnějších druhů strumy a to multinodulární. Ta vykazuje pod mikroskopem v histologickém preparátu různé tvary buněk. Folikuly mohou být malé, hypercelulární a kompaktní s malým nebo žádným koloidem. Uzliny mohou vykazovat obrovské folikuly lamelované zploštělým epitelem s velkým obsahem koloidu. [37, 38]



Obr. 13 Histopatologický preparát strumy štítné žlázy [38]

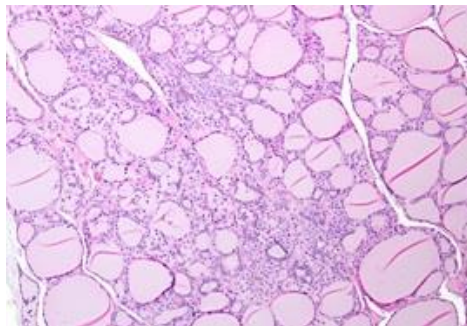
2.1.1 Folikulární hyperplazie

Hyperplazie štítné žlázy je fyziologická reakce folikulárního epitelu na hormonální změny. Ty vedou k poruchám mechanismu hypotalamo-hypofyzární osy, která se nejčastěji projevuje sporadickou strumou neboli také difuzní či nodulární hyperplazií. [39]

Většina případů reaktivní folikulární hyperplazie je snadno diagnostikovatelná, ale některé mohou být například zaměněny s folikulárním lymfomem. Nicméně morfologické vzory hyperplazie nikdy nejsou homogenní. Obvykle se objevuje parakortikální složka. Někdy nelze ani s přesností určit dominantní proces hyperplazie. [40]

Folikulární hyperplazie je tedy nejčastějším typem reaktivní lymfadenopatie, která je spojená s různým stupněm parakortikální, nebo sinusové hyperplazie. Lze se s ní setkat ve všech věkových kategoriích, ale nejčastější je u dětí a mladých dospělých. Hyperplazie postihuje také c-buňky štítné žlázy. Tuto formu popisuje obrázek 14 na histopatologickém preparátu. Další možností je atypická folikulární hyperplazie. Ta spíše popisuje diagnostický problém, než že by se jednalo o diagnózu. Jediným histologickým znakem je hustota folikulů.

Čím více folikulů, tím méně interfolikulárních oblastí, tím je pravděpodobnější diagnóza maligního lymfomu. [40, 41]



Obr. 14 Hyperplazie c-buněk štítné žlázy [41]

Imunohistochemické a jiné metody se snaží rozlišit folikulární hyperplazii od folikulárního lymfomu. Stanovení bcl-2 (B-buněčný lymfom 2) exprese v parafinových řezech je jedinou nejužitečnější doplňkovou studií, která je negativní u reaktivní folikulární hyperplazie. Pozitivní je naopak na 90 % u folikulárního lymfomu. Avšak u folikulární hyperplazie lze v některých případech vidět velké množství bcl-2 s T_H-lymfocyty. Tento problém musíme vyřešit a umět tedy rozlišit hyperplazii od lymfomu. Dalším porovnáním může být bcl-6 nebo CD10 (diferenciované povrchové znaky 10). [40]

2.2 Hypotyreóza

Nedostatečná činnost štítné žlázy, je stav, kdy se nevytváří dostatečné množství thyroïdních hormonů. To znamená, že jich není dost pro potřeby fungování organismu. Nejrizikovější skupinou pro vznik hypotyreózy jsou ženy starší 60 let. [42]

Podle příčiny vzniku jí rozdělujeme na 3 skupiny. Primární, nebo také periferní. Sekundární, tedy centrální, která má příčinu v hypofýze a tím i nedostatek TSH. Poslední terciální, také centrální, má příčinu v hypotalamu. Jedná se o nedostatek TRH. [43]

Příčiny vzniku periferní hypotyreózy mohou být různé. Příklady jsou chronická autoimunitní tyreoiditida, aplazie, léčba radionuklidem a následná destrukce buněk, medikace tyreostatiky, nedostatek jodu, nebo jiné kongenitální poruchy. Primární hypotyreóza je tedy typ způsobený destrukcí buněk štítné žlázy. Následná nízká hladina hormonů se může projevit

únavou, zimomřivostí, sklonem k depresím, suchou kůží, myxedémem a od toho odvozené postižení hlasového ústrojí či nadváhou. Před propuknutím samotného onemocnění definujeme subklinickou formu, kde jsou hormony v normě. [43, 44]

Je několik způsobů její klasifikace. Jedním z ní je klinická forma. Ta se projevuje se zjevnými příznaky, díky kterým jí můžeme diagnostikovat. Obvykle je to zvýšená hodnota hormonu TSH se sníženými hodnotami T4. Subklinická forma má zvýšený TSH, ale sérový T4 je normální a neexistují žádné příznaky dysfunkce štítné žlázy. Léčba levothyroxinem je účinná při léčbě klinické formy, nicméně může vést k prohloubení hypotyreózy, redukci kostní hmoty a zvýšenému riziku fibrilaci síní. [45]

Typickým znakem je zvýšený TSH a nejčastější příčinou jsou již zmíněné autoimunitní choroby. Obvykle je to Hashimotova thyreoiditida často spojená s pevnou strumou. Další častou příčinou je post terapeutická hypotyreóza. Ta je nejčastěji způsobena radioaktivním jódem. [46]

Centrální, nebo také sekundární hypotyreóza, souvisí s příčinou deficitu TSH, nebo TRH. Příčinou jsou záněty, krvácení do hypofýzy a další. Většinou se jedná o patologii související s hypopituitarismem. To je nedostatečná tvorba hormonů hypofýzy. Nejvíce se však projevuje hypokortikalismus. Ten se může projevit strumou, ale hodnoty TSH jsou normální. Hlavním znakem jsou až snížené hodnoty fT4 (volný tyroxin). Vážným následkem těchto příčin je myxedémové kóma. U tohoto stavu se snižuje tělesná teplota zvýšenou spavostí, která může přerůst až do komatózního stavu. Dalším projevem je bradykardie a arytmie. [43]

Hypofyzární hypotyreóza jsou nízké hladiny hormonů důsledkem selhání hypofýzy. To je známé, tedy jako sekundární hypotyreóza. Nejčastější příčinou jsou léze. Ty nacházíme také u terciální formy. Léčba je chirurgicky, nebo medikací. Syndrom euthyroidní nemoci je diagnostikován, když jsou hladiny T3 a T4 nízké. Hladina TSH je normální. [44, 45, 47]

Selhání hypotalamu při sekreci TRH se nazývá terciální hypotyreóza. Tento stav může také nastat ve vzácných případech při nedostatku TSH. Hypotalamická hypotyreóza může být idiopatická, nebo může být výsledkem prokazatelného hypotalamického onemocnění. [47]

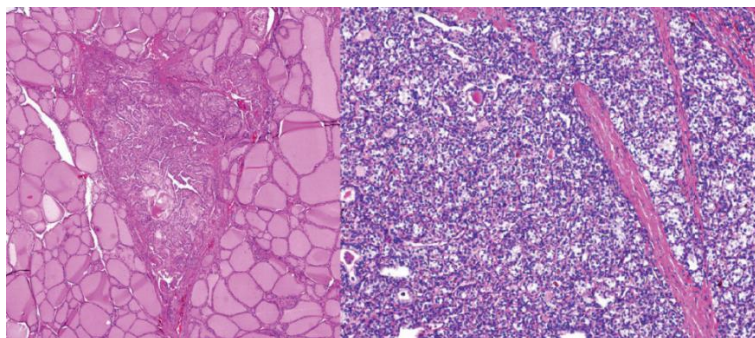
2.2.1 Vrozená hypotyreóza

Projevy do porodu nejsou většinou vůbec zřetelné, pravděpodobně důsledkem transplacentárního průchodu některých hormonů štítné žlázy a skutečnosti, že mnoho kojenců má určitou vlastní produkci. Specifické příznaky se vyvinou často až ve věku několika měsíců. Po takové době hypotyreózu lze poznat díky jejím typickým příznakům, jako je spavost, menší aktivita, zácpa, nebo myxedém. Velkým znakem u dětí je také snížený růst a mentální vývoj. [48]

Lze jí také rozdělit na primární a sekundární. Mezi primární příčiny patří dysgeneze štítné žlázy. To jsou vrozené chyby při biosyntéze hormonů. Sekundární vzniká deficitem TSH. Vrozená hypotyreóza se také může vyskytovat, jako součást syndromů. Příkladem je Allan-Herndon-Dudleyho syndrom, jako výsledek rezistence na hormony štítné žlázy. Přechodná hypotyreóza se nejčastěji vyskytuje u předčasně narozených dětí, v zemích s nižším příjmem jódu v potravě. Další možnou příčinou je genetická familiární porucha. [48]

2.2.2 Rakovina štítné žlázy

Existují 4 hlavní typy rakoviny štítné žlázy. Papilární karcinom (obrázek 15 na levé straně) je nejčastější typ. Následuje folikulární karcinom (znázorněný také na obrázku 15 na pravé straně), medulární karcinom, a nakonec anaplastický karcinom. [49–51]



Obr. 15 Papilární karcinom a folikulární karcinom [50, 51]

Folikulární karcinom se projevuje jako samostatný útvar ve štítné žláze. Má sklony se šířit pomocí krevních cév. Šíření je tedy hematogenní a metastázuje tím do kostí, plic, mozku, nebo jater. Významná komplikace pacientů s folikulárním nádorem je transformace tumoru na

anaplastický karcinom. K tomu dochází při neléčené folikulární lézi, nebo metastatických ložisek. Je to široce invazivní karcinom. [52]

Rakovina štítné žlázy se rozvine, pokud dojde k poruše DNA uvnitř folikulární buňky. Tato porucha způsobí nekontrolovatelné dělení buněk. Obvykle není jasné, co tuto změnu způsobuje, ale existuje řada faktorů, co toto riziko navyšuje. To mohou být například hyperaktivita, snížená funkce, nebo záněty štítné žlázy, či rodinná anamnéza rakoviny štítné žlázy. A nakonec radiační zátěž, do které můžeme počítat i radioterapii. [49]

2.3 Hypertyreóza

Je to porucha štítné žlázy, ke které dochází při nadprodukcí jejích hormonů. Někdy se ve vážných stádiích také označuje, také jako tyreotoxikóza. Hypertyreóza má několik příčin. Jejich příkladem jsou uzliny, záněty štítné žlázy a nadbytečná konzumace jódu. Vzácně je způsobena adenomem hypofýzy, který způsobí nadprodukcí TSH. [37, 39]

Toto onemocnění má mnoho příznaků. Můžeme sem zařadit nervozitu, podrážděnost, únavu, svalovou slabost, třes rukou, problémy se spánkem, rychlý tep, ztrátu váhy, nebo strumu. Od té se odvíjí i špatné dýchání či polykání. Mnoho příznaků je podobných i s jinými onemocněními. Při podezření právě na hypertyreózu musíme vzít v potaz i anamnézu a důkladnou fyzickou prohlídku, které jsou následované laboratorními testy. [53]

Hypertyreóza a tyreotoxikóza jsou hypermetabolické stavy, které způsobují morbiditu a ve vážných případech i smrt. Diagnóza je obtížná a měla by být zvažena u každého pacienta se změněným duševním stavem. [55]

Pro léčbu a snížení příznaků se používají β -blokátory. Snižují třes v rukou a rychlý srdeční tep. Další léčba je antithyreoidními léky. Ty narušují produkci hormonů štítné žlázy. Radiojodová terapie je účinná léčba podávaná perorálně a využívá se toho, že štítná žláza shromažďuje jód. Jako poslední možnost léčby je operace k odstranění části, nebo celé štítné žlázy. [53, 54]

2.3.1 Nadměrná konzumace jódu

Jód používá štítná žláza k tvorbě svých hormonů. V některých případech, ale jeho nadměrný příjem může způsobovat také nadměrnou tvorbu tyreoidálních hormonů. Vysokého příjmu jódu se může dosáhnout konzumací některých léků, nebo doplňků stravy obsahují mořské řasy. [53, 54]

Některým pacientům s hypotyreózou již nestačí jen upravit svoje stravovací návyky, ale musí se zavést medikace syntetickými hormony. Pokud nejsou dávkované správně, může dojít k tyreotoxikóze. Proto musí být minimálně jednou ročně tato sérová hladina zkontrolována lékařem. [53]

2.3.2 Toxický adenom a multinodulární struma štítné žlázy

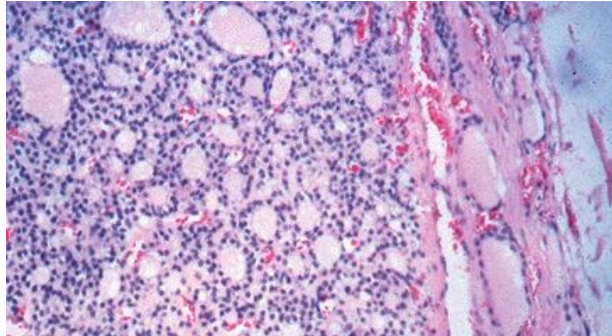
Uzlíky nazýváme také, jako adenomy a jsou to nálezy na štítné žláze. Běžně jsou nerakovinné, ale můžou se stát velice četné a nadměrně aktivní v produkci thyroidních hormonů. Jeden hyperaktivní uzel se nazývá toxický adenom. Pokud je jich mnoho nazývá se to toxickou mnohuzlovou strumou. [53]

Toxická mnohonodulární (mnohuzlová) struma je označení pro více uzlíků na štítné žláze, které jsou benigní. Jak již bylo zmíněno, tyto uzlíky můžou produkovat hormony štítné žlázy a podpořit tím tyreotoxikózu. Také je známá pod pojmem Plummerova nemoc a je po Gravesově chorobě druhou nejčastější příčinou hypertyreózy. [56, 57]

Plummerova nemoc je charakteristická autonomií s neuspořádanou, strukturní a funkční heterogenitou. Předpokládá se, že toto onemocnění způsobují mutace. Jedním z nich je i mutace genu pro expresi G-proteinu. Multinodulární struma může být monoklonální, polyklonální, nebo jejich kombinace. [58]

Vzhled histologického preparátu s mnohočetnými uzly vykazuje fibrózu, dystrofickou kalcifikaci a staré a nové krvácení. Jsou přítomny hyperplastické noduly s vazovým pouzdrem, složeným z folikulů s papilární hyperplazií a vysokých sloupcových buněk. [58]

Uzel na obrázku 16 vykazuje mikrotubuly, je ostře ohraničen jemným rovnoměrným vláknitým pouzdem a nedochází k invazi pouzdra, nebo krevních cév tumorem. [59, 60]



Obr. 16 Folikulární a mikrofolikulární adenom [60]

3 AUTOIMUNITNÍ THYREOIDITIDY

Také nazývané, jako autoimunitní zánět štítné žlázy (AITD). Tato onemocnění vznikají v důsledku složitého souhrnu genetických, enviromentálních a endogenních faktorů. Avšak k zahájení autoimunity je zapotřebí jejich specifické kombinace. Ta se liší podle pacienta. Pokud se buňka stane cílem autoimunity, reaguje na imunitní systém a začíná ovlivňovat progresi onemocnění a produkuje různé faktory. Příkladem jsou adhezní molekuly a cytokiny. Za enviromentální faktory můžeme počítat vysoký příjem jódu, nedostatek selenu, vysokou expozici znečišťujících látek, nebo infekční nemoci. [53, 61]

Mezi další faktory, které přispívají, jako akcelerátory onemocnění můžeme zařadit obezitu. Obézní jedinci jsou hyperleptinemičtí a leptin se svými rozsáhlými funkcemi, přispívá k patogenezi AITD. Největšími faktory pro vznik autoimunity jsou ty genetické a až poté následují faktory z prostředí. Zvýšená četnost autoimunit je hlášena u Turnerova syndromu, Downova syndromu, Klinefelterova syndromu a u dalších chromozomálních poruch. [44]

Celogenomové studie nám umožnily identifikovat složité geny spojené s onemocněním. Bylo identifikováno a potvrzeno celkem 6 skupin genů k náchylnosti AITD. První skupina zahrnuje imunomodulační genové produkty HLA-DR, CD40, cytotoxický T_C-lymfocytový asociovaný faktor a enzym tyrosinofosfatázu. Druhá skupina obsahuje tyreoidální specifické genové produkty globulinu a receptor pro TSH. [61, 62]

Různé enviromentální toxiny a znečišťující látky jsou spojené svým účinkem na lidský organismus se vznikem AITD. Příkladem jsou polyhalogenované bifenyly. To jsou sloučeniny s širokou škálou průmyslových aplikací. Používají se, jako maziva, lepidla, inkousty a změkčovadla. Dalším výskytem je tuková tkáň ryb a následně lidí. Interferují transport jodidu a indikují oxidační stres. Z toho vyplývá, že populace se zvýšenou prevalencí má vyšší hodnoty autoproti látek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) v séru. [61, 63]

Infekce se také podílejí na aktivaci onemocnění založené na autoimunitě. Viry jsou dlouhodobě podezřelé z etiologických agens mnoha autoimunitních onemocnění včetně AITD. Imunitní odpověď proti virovému antigenu, který má také podobnou strukturu s thyreotropním receptorem (TSHR) může vést k autoimunitě. U skupiny pacientů

s tyreotoxikózou byla pozorována zvýšená koncentrace anti-TPO po prodělání viru chřipky B. Významná souvislost vznikla také mezi hepatitidou B, nebo C a protilátkami anti-TPO. Ty jsou u pacientů s tímto infekčním onemocněním také zvýšené. Je to díky vyšší hladině interferonu γ . Největší skupinou jsou, ale pacienti po infekci *Yersinia enterocolitica*. Tento kokobacil většinou způsobuje střevní potíže, řadou jiných komplikací. Mezi nimi může být právě i AITD. To dokáže díky hormonálně specifickému vazebnému místu pro TSH, který je strukturálně podobný lidskému. [61]

Ale i přesto nám není stále jasné, zda autoimunita vyplývá primárně z imunitního defektu, nebo je sekundární alternací cílových orgánů. Štítná žláza vykazuje zvýšené vychytávání a oxidaci jódu před infiltrací lymfocytů, kdy jsou také zvýšené T_H -lymfocyty produkující interferon γ a další, jako interleukin-1 ,6 ,8 ,12, 13 a 15. [61, 62]

Tolerance může být snadno narušena a štítná žláza nebude již imunitním systémem dobře přijímána. Autoantigeny u AITD zahrnují tkáňově specifické membránové receptory, enzymy a hormony. Lidský TSHR je primárním antigenním cílem u autoimunitní hypertyreózy. Autoprotilátky anti-TPO inhibují aktivitu enzymu. Také je u nich zaznamenán útlum výskytu NK buněk, a to vede k pokračování autoimunitní poruchy. [61]

Rozpoznání buněk umožňuje jediný stimul, který je schopný vyvolat expresi MHC třídy II na buňkách štítné žlázy. Tímto stimulem může být T-lymfocytární interferon γ , který také zvyšuje exprese MCH třídy I a tím umožňuje rozpoznání buněk štítné žlázy cytotoxickými $CD8^+$ T_C -lymfocyty. [61]

Specifickými faktory jsou stres a těhotenství. Ačkoliv vliv stresu na AITD je neoficiální, má jistě vliv na její vznik. Nicméně důkazy k potvrzení je obtížné získat. [61]

Psychický stres, truchlení, nebo i stres fyzický, na kterých se podílejí neuroendokrinní imunitní mechanismy, jsou odpovědné za pocit stresu a spouští hypotalamo-hypofyzární osu. Dále ovlivňují i T-lymfocyty. Takovýto účinek má za následek imunosupresi. Významnou roli v tomto procesu také hrají proteiny tepelného šoku. Avšak je jasně znatelné, že bez ohledu na mechanismus účinku, pacienti se sníženou či zvýšenou funkcí žlázy, díky autoimunitě, mají horší průběh onemocnění díky stresu, nikoliv, že AITD získají stresem. [61]

Autoimunitní zánět štítné žlázy je častější u žen než u mužů. Je to způsobeno dodatečným chromozomem X. Navíc vyšší koncentrace estrogenů u žen, má vliv na stimulaci sekrece TSH. Těhotenství je doprovázeno útlumem T_H1 a T_H2 lymfocytů, což je mechanismus na ochranu plodu. Naopak nahromadění fetálních buněk ve štítné žláze matky, může mít vliv na vznik AITD. V séru matky se mohou vyskytovat protilátky anti-TPO, které jsou spojené se zvýšeným rizikem potratu [61].

3.1 Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění je stav, kdy imunitní systém, především T a B lymfocyty, ale i jiné antigen prezentující buňky, napadají buňky ve svém vlastním těle, i přesto, že by je měly normálně chránit spíše před bakteriálními a virovými infekcemi. Imunitní systém tyto části považuje za cizí a napadá vlastní autoantigeny. Můžeme mít autoimunitní onemocnění lokalizované, nebo systémové. [62]

Ženy trpí na autoimunitní onemocnění více než muži. U některých onemocnění jako roztroušená skleróza může být jistá dědičnost. Avšak potomci nemusí mít stejné onemocnění, nicméně můžou zdědit genetické predispozice. Některé studie se zaměřili na hygienickou teorii. Ta v jednoduchosti spočívá v tom, že děti, které žijí v superčistém prostředí mají porušenou toleranci imunitního systému, ke svému vlastnímu tělu. To podpoří vznik autoimunity. Avšak tato teorie nebyla potvrzena, ani vyvrácena. [62, 63]

Časté příznaky autoimunitního onemocnění jsou únava, bolest svalů, otoky, nízká teplota, potíže se soustředěním, brnění v rukou, nebo vypadávání vlasů. Jednotlivá onemocnění můžou mít různé specifické příznaky. [62]

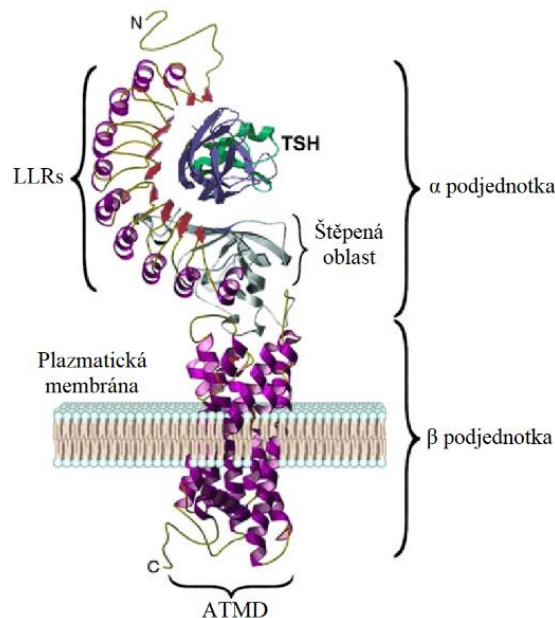
Komplex histokompatibility (HLA) je systém, který může poskytnout marker náchylnosti k určitým autoimunitním onemocněním. Nicméně tyto markery nejsou vždy přítomné u postižených osob a u osob nepostižených naopak jsou. Přesto se používají jako významný indikátor epidemiologie těchto onemocnění. Genetické rysy HLA, krevní skupiny v systému ABO a Rh faktor, vykazovali slabé souvislosti mezi těmito autoprotiilátkami. [63]

3.1.1 Protilátky proti receptoru pro hormon stimulující štítnou žlázu

Receptory pro hormon TSH jsou ukotveny v membránách buněk štítné žlázy. Autoprotilátky k těmto receptorům nazýváme anti-TSHR a způsobují vyšší aktivaci buněk a tím i vyšší produkci hormonů štítné žlázy. Další typ těchto protilátek naopak buňky inhibuje a jejich účinek je tím opačný. [64]

Můžeme je rozdělit do dvou skupin podle funkce. První je thyroideální receptor stimulující protilátky a jejich schopnost napodobit TSH. To způsobí vyšší produkci hormonů T3 a T4. Druhá skupina je thyroideální receptor blokující protilátku, které po navázání způsobí snížení syntézy thyroideálních hormonů. Tyto dvě protilátky nejsme schopni rozlišit pomocí imunoanalytických metod, ale využíváme k tomu bioanalýz. [64]

Na obrázku 17 je model receptoru TSH založený na krystalové struktuře receptorové ektodomény. To je doména zasahující do extracelulárního prostoru mimo buňku. Další struktura sedmi transmembránových domén je odvozena ze struktury rodopsinového receptoru. Velká ektodoména je tvořena devíti repeticemi obsahujícími leucin, které tvoří charakteristickou strukturu. [64, 65]



Obr. 17 Struktura receptoru TSH [65]

3.1.2 Protilátky proti globulinu

Globulin je silný autoantigen. V krvi se nacházejí imunoglobuliny G (IgG) proti globulinu a jsou tedy markerem autoimunitní chronické tyreoiditidy. Vyšší hladiny nacházíme u klasické formy hypertrofních tyreoiditid. Sem patří například Hashimotova tyreoiditida, nebo formy atrofické přecházející v hypotyreózu a myxedém. U těchto onemocnění jsou současně anti-TPO. Díky těmto protilátkám můžeme sledovat průběh rakoviny štítné žlázy u papilárního a folikulárního karcinomu, následně pak postup metastáz. [66]

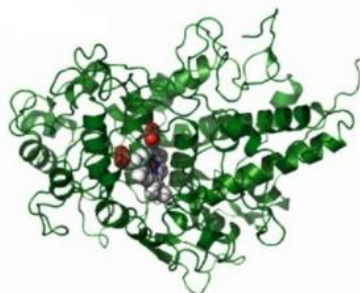
Díky monoklonálním protilátkám bylo rozeznáno u globulinu 11 antigenních determinant a protilátky pacientů rozlišují všechny z nich. Vyskytují se v různých frekvencích a mohou být také nalezené u jedinců bez diagnostikovaného onemocnění. [66]

3.1.3 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze

Důležitost anti-TPO spočívá hlavně ve schopnosti zablokovat enzym, který zabezpečuje jodaci tyrosinu. Zároveň je můžeme nalézt i u pacientů bez diagnostikované AITD. Gen pro anti-TPO se nachází na druhém chromozomu a kóduje anti-TPO1 a anti-TPO2. Jsou přítomny ve vysokých koncentracích zejména u Hashimotovy tyreoiditidy. [67]

Protilátky v séru od lidí bez tyreoiditidy, ale neblokovali enzymové aktivity. To znamená že tyto protilátky se nevážou na epitopy pro tyreoidální peroxidázu, která váže substrát. [67]

Tyreoidální peroxidáza, jejíž struktura je znázorněna na obrázku 18, katalyzuje důležité reakce v biosyntéze hormonů štítné žlázy, a to jodaci tyrozinových zbytků a globulinu. Peroxidáza také zprostředkovává spojení monomerních nebo diiodotyrosinových zbytků za vzniku T3 a T4. [68, 69]



Obr. 18 Struktura tyreoidální peroxidázy [69]

3.2 Chronická autoimunitní thyreoiditida

Jedná se o záněty štítné žlázy způsobené autoprotilátkami. V roce 1912 popsal doktor Hakaru Hashimoto štítné žlázy několika žen, u kterých byla znatelná přeměna tkáně, která se změnila v lymfoidní tkáň. Ta se nazývá také, jako struma. Přesto, že u nich nebyly v začátcích onemocnění znát příznaky hypotyreózy, postupem času se u nich projeví. Tato choroba byla postupem času klasifikovaná jako Hashimotova thyreoiditida a je uznávána, jako chronická autoimunitní thyreoiditida. Nicméně neexistuje žádné mezinárodně uznávaná klasifikace těchto onemocnění. Do této skupiny s podobným principem se řadí i jiné choroby, založené na autoimunitní reakci imunitního systému proti štítné žláze. [62, 70]

3.2.1 Hashimotova thyreoiditida

Je to běžně vyskytující se nebolestivé autoimunitní onemocnění, které také můžeme popsat, jako chronický zánět. Má několik variant. Fibrózní, varianta s IgG₄, juvenilní, nebo hashitoxikóza. Všechny formy jsou patologicky charakterizovány infiltrací hematopoetických mononukleárních buněk, zejména lymfocytů, v intersticiu mezi folikuly štítné žlázy. U každé z forem lze rozpoznat specifické rysy, ale většina z nich přejde v hypotyreózu. Parenchym štítné žlázy je tedy napaden imunitním systémem. [55, 56]

Varianta onemocnění je určena kombinací klinických příznaků, sérových protilátek proti antigenům štítné žlázy, nebo nálezem na sonografu, jako je nehomogenní povrch žlázy. Dalším diagnostickým nástrojem pro potvrzení diagnózy je vychytáváním radioaktivního jódu a cytologické vyšetření aspirátu. [72]

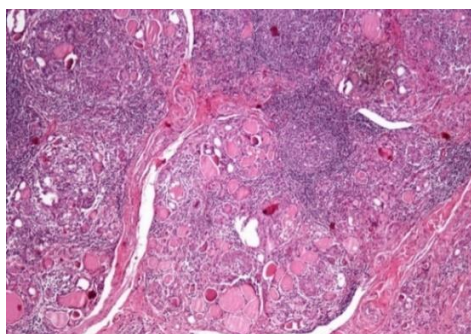
Jedinci s Hashimotovu chorobu mají sérové protilátky proti globulinu, tyreoidální peroxidáze a jednomu z proteinů v koloidu ve folikulu. Takto postižená žláza má tendenci ztrácet svou schopnost ukládat jód a je tedy pod vyšší stimulací TSH, díky nižší hladině thyroïdních hormonů. [71]

Tento typ thyreoiditidy začíná, jako zvětšování štítné žlázy s postupným vývojem hypotyreózy. V některých případech se může štítná žláza rychle zvětšit, ale vzácně je spojena

s citlivostí, nebo bolestivostí v okolí krku. Někdy může struma zůstat celá desetiletí ve stejném stavu. A občas se promění až v mírnou tyreotoxikózu. Nakonec může dojít až k atrofii a myxedému. [71, 73]

U pacientů s Hashimotovu tyreoiditidou je myxedém častý a definovaný, jako lymfatický edém. Rozdělujeme ho podle primárního nebo sekundárního důsledku. Primární důsledek způsobuje snížení TH a sekundární (nepřímý) má za důsledek například kardiovaskulární, nebo renální poruchy. Při hypotyreóze vzniká mnoho biochemických poruch. Takovým příkladem může být ukládání mukopolysacharidů, které vede k retenci tekutin a sodíku. [71, 73]

Patologický proces zahrnuje celý lalok nebo žlázu. Tkáň postižená Hashimotovu tyreoiditidou je hrubě růžovo hnědá až nažloutlá a má tendenci mít pružnou strukturu. Povrch pouzdra je laločnatý. Mikroskopicky jde o difúzní proces s kombinací destrukce epiteliálních buněk, lymfoidní buněčné infiltrace a fibrózy. Folikulární prostory jsou zmenšené a koloid začíná ubývat, nebo v něm není obsaženo dostatek komponent. Obrázek 19 znázorňuje histopatologický preparát štítné žlázy zasažené Hashimotovu tyreoiditidou, kde jsou IgG hustě usazené podél bazálních membrán. Uvnitř folikulů lze vidět shluky buněk podobných makrofágům. Většina infiltrovaných buněk má α/β receptory T-lymfocytů, u kterých byla zjištěna vyšší exprese interferonu γ , interleukinu-2 a CD25. Tyto znaky souvisí s T_H1 -lymfocyty a tím i s Hashimotovu tyreoiditidou. Náchylnost k tomuto typu thyreoiditidy byla zkoumána a byla nalezena souvislost mezi MHC II. třídy a T_C -lymfocyty. [71, 74]



Obr. 19 Histopatologický preparát tkáně zasažené Hashimotovu tyreoiditidou [74]

U pacientů s autoimunitní hypotyreózou může být dysfunkce štítné žlázy indukována cytokiny zprostředkovanou apoptózou epiteliálních buněk. Receptor pro Fas Ligand, je exprimován na tyrocytech a interleukin-2, který je hojně produkován T-lymfocyty, může vyvolat apoptózu. Naopak zvýšený TSH může apoptózu inhibovat. Tento účinek, ale ovlivňují protilátky blokující stimulaci TSH. Jistou souvislost také mají T_H17-lymfocyty, které v některých procesech produkují interleukin-17 a mají protizánětlivý účinek. [71, 75]

První indikací imunologické abnormality u tohoto onemocnění jsou zvýšené plazmatické frakce γ -globulinu. Tato skutečnost spolu s abnormalitami sérových folikulárních testů naznačují, že onemocnění může souviset s dlouhotrvající autoimunitní reakcí. [71]

Varianta s protilátkami IgG4 může způsobit komplikace i v jiných orgánech. Mezi těmi, které mohou být protilátkami postihnuty patří slinivka břišní a s tím spojená autoimunitní pankreatitida. Projevy této varianty jsou fibróza, nebo tkáňové infiltráty. Vyznačuje se rychlejší progresí, subklinickou hypotyreózou a vyššími autoprotiilátkami. [71, 76]

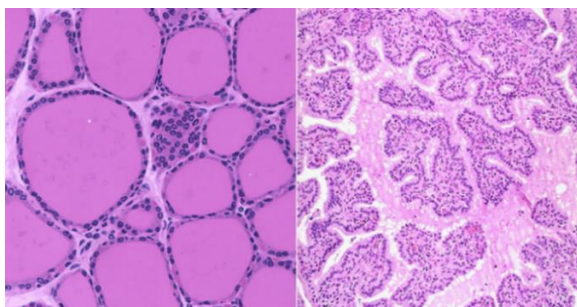
Nemoc a s ní spojená hypotyreóza mají souvislost s Addisonovou chorobou, diabetes mellitus, hypogonadismem, hypoparatyreózou a perniciózní anémií. Taková kombinace je popisována, jako polyglandulárního selhání, u kterého byli popsány dva druhy. Pacienti se syndromem I. typu mají například hypoparatyreózu (syndrom s nedostatečnou sekrecí parathormonu příštítných tělísek, vedoucí k hypokalcémii), nebo Addisonovu chorobu. Syndrom II. typu nejčastěji zahrnuje familiární výskyt s diabetes mellitus, hypotyreózou, nebo hypofyzárním selháním. U těchto syndromů jsou přítomné protilátky reagující s příslušnými orgány v lidském těle. [71, 77]

Hashimotova encefalitida je vzácnou komplikací Hashimotovy thyreoiditidy. Je charakteristická svými vysokými anti-TPO. Neurologické komplikace jsou spojené s dysfunkcí štítné žlázy, ale po většinou jsou tito pacienti euthyroidní. Tudíž nemají nijaké významnější komplikace spojené se štítnou žlázou. Její projevy při horším průběhu mohou být například záchvaty, nebo třes. Je spojená s abnormálním EEG a u některých jedinců byla zjištěna protilátka proti α -enoláze. Avšak tyto protilátky se vyskytují i u jiných autoimunitních onemocnění. Stejně, jako protilátka IgG4. Pro léčbu této encefalopatie se využívají kortikosteroidy. [71, 78]

3.2.2 Gravesova choroba

Je to typ hypertyreózy, který je způsobený tvorbou autoprotilátek proti TSH receptoru na buňkách folikulárního epitelu. Pro indikaci onemocnění je důležitá rodinná anamnéza, ale může vyvoláno být i různými jinými faktory z prostředí, jako je stres, kouření, vysoká expozice jódu, nebo poporodní období. Můžeme jí také znát pod názvem difúzní toxická struma. Řezy na histologické preparáty jsou masité a postrádají normální průsvit díky ztrátě koloidu. Pokud je choroba neléčená, vykazuje vzorek buněčnou hypertrofii a hyperplazii. Folikulární buňky jsou vysoké a sloupovité a jsou uspořádány do papilárních útvarů. [52, 79]

Na obrázku 20 rozeznáváme epiteliální buňky již obklopující kulaté folikuly, které postupně mizí a koloid v nich se vyčerpává. Na levé straně obrázku je fyziologický nález. Pravá strana znázorňuje buňky zasažené Gravesovou chorobou. [79, 80]



Obr. 20 Fyziologický preparát vedle buněk zasažené Gravesovou chorobou [80]

Patofyziologie Gravesovi choroby, která definuje toto onemocnění je způsobena imunoglobulinem stimulujícím štítnou žlázu (TSI), který je také známý, jako protilátka stimulující štítnou žlázu (TSAb). B-lymfocyty, které produkují tyto protilátky, jsou samostatně stimulovány T-lymfocyty. TSI se váže na receptor hormonu TSH a potencuje produkci thyroïdních hormonů. Celý tento mechanismus způsobí hypertyreózu. [81]

Příliš mnoho hormonů v těle způsobuje u pacienta nervozitu, zrychlený tep, nesnášenlivost tepla a ztrátu hmotnosti. Z jedním z typických příznaků jsou vypouklé oči, kterému se také říká Gravesova oftalmopatie. [62]

Oftalmopatie je způsobena zánětem, buněčnou proliferací, zvýšeným růstem extraokulárních svalů, a to u retroorbitálních pojivových a tukových tkání. To má za následek

působení TSAb a cytokinů uvolněnými T_e-lymfocyty. Následná aktivace periaorbitálních fibroblastů a preadipocytů způsobí v buňkách zvýšenou syntézu přebytečných hydrofilních glykosaminoglykanů. To způsobí zvětšování retroorbitálního tuku. Glykosaminoglykany zadržují vodu a tím vznikají otoky svalů a následné další komplikace. Pokud se tyto komplikace neléčí, může dojít až k fibróze svalů. [81, 82]

Gravesova choroba se také může projevat myxedémem a akropachy štítné žlázy. Akropachie je vzácná komplikace autoimunitního onemocnění štítné žlázy s charakteristickým nálezem. Projevy jsou špatný růst nehtů, otoky prstů, oftalmopatie a dermopatie. Tento proces je málo pochopen a předpokládá se, že je způsoben cytokiny. [82, 83]

Počátek Gravesovy choroby je obvykle akutní a odráží náhlou produkci protilátek TSAb. Avšak může být i subakutní. Pacienti trpí klasickými příznaky hypertyreózy, které zahrnují úbytek hmotnosti i přes zvýšenou chuť k jídlu, podrážděnost, nespavost, pocení, průjem, velký tlukot srdce, svalovou slabost a nepravidelný menstruační cyklus. Mezi klinické příznaky patří difúzní struma, jemný klidový třes, tachykardie, hyperreflexie, nebo proximální myopatie. Méně časté jsou pak fibrilace síní. U neléčených pacientů s Gravesovou chorobou se vyskytují vážná rizika, jako jsou psychiatrická onemocnění, srdeční onemocnění, arytmie a náhlá srdeční smrt. Proto nesmí být zanedbána prevence. [84]

V laboratorní diagnostice se často využívají pro zjištění Gravesovi nemoci protilátky proti receptoru TSH, obsažené v séru. Avšak můžeme použít i ultrazvuk. Na něm můžou být znatelné charakteristické znaky, jako difúzní zvětšení štítné žlázy s hypoechogenními oblastmi. [84]

Tři léčebné způsoby Gravesovy hypertyreózy zahrnují použití thioamidů, což jsou látky proti štítné žláze. Dále je to terapie radioaktivním jódem a jako poslední možnost je chirurgický zákrok. Mezi symptomatickou léčbu, můžeme zařadit neselektivní β -blokátory. Jejich standardní dávka snižuje zvýšenou funkci sympatiku. β -blokátory mají minimální vliv na hladiny hormonů štítné žlázy a zrychlený metabolismus. Avšak se předpokládá, že blokují periferní přeměnu T₄ na aktivní T₃. Využíváme je ještě v léčbě hypertenze a městnavého srdečního selhání. Další glukokortikoidy také inhibují periferní přeměnu T₄ na T₃ a snižují sekreci hormonů štítné žlázy u pacientů s Gravesovou tyreoiditidou. Dalším příkladem je

lithium, které blokuje uvolňování thyroïdních hormonů, ale v praxi se díky své toxicitě příliš nepoužívá. [84, 85]

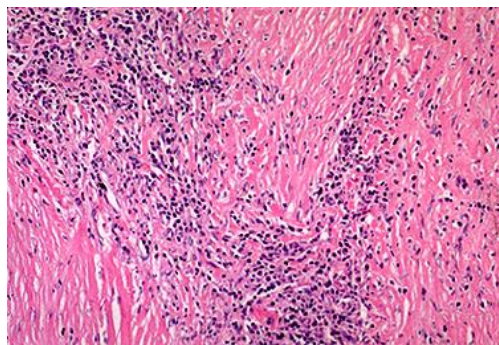
3.2.3 Riedelova thyreoiditida

Tento typ thyreoiditidy je vzácný a způsobuje fibrózu přilehlých tkání. Dokonce tento proces může přejít až v přeměnu parenchymu štítné žlázy na pojivovou tkáň. Zvýšené protilátky, u této varianty thyreoiditidy s anti-TPO jsou až u 90% pacientů. Struma, která tuto variantu doprovází, je pevné struktury a na pohmat je tvrdá. Díky tomu se u pacientů může vyskytnout chrapot, dušnost a ve vážných případech až paralýza hlasivek. U Riedelovy thyreoiditidy jsou také přítomny IgG4. Takový nález znamená, že se mohou objevit i komplikace v jiných orgánech. Stejně, jako u Hashimotovy thyreoiditidy. Při jejím průběhu se mohou objevit pseudotumory, intersticiální pneumonie a také autoimunitní pankreatitida. Dalšími projevy jsou u Riedelovy thyreoiditidy ztráta, nebo komprese normální folikulární struktury štítné žlázy. Dále pak její výrazná fibrotizace prostupující do přilehlých struktur, jako jsou příštítná tělíska, průdušnice a mediastenium. [76, 86]

Občas je pro lékaře těžké rozeznat Riedelovu thyreoiditidu, která je sama o sobě fibrotizující, od fibrotizující Hashimotovy. Obě totiž mohou mít také pozitivní nález IgG4. Podobný histologický obraz občas také rozeznávání variant znemožňuje. Avšak u Hashimotovy thyreoiditidy nalézáme pár specifických znaků. Můžeme je od sebe rozpoznat díky přítomné metaplazii Hürthleových buněk na ultrazvuku ukazující na fibrotizující Hashimotovu variantu. Tento typ buněk je spojován s benigními, nebo maligními nádory u thyreoiditidy. [86, 87]

Cytologické vyšetření pro potvrzení diagnózy u Riedelovy thyreoiditidy, není vždy průkazné. Častěji je diagnóza potvrzena až histologickým vyšetřením. Nálezy, které se vzorcích tkáně nachází jsou storiformní fibróza a okluzivní flebitida. Tyto patologie ve vzorcích nám naznačují že se bude jednat o Riedelovu thyreoiditidu. [86]

Obrázek 21 znázorňuje histopatologický preparát Riedelovy thyreoiditidy, na kterém je vidět postupné nahrazení parenchymu štítné žlázy hustou kolagenní sítí. Tato tkáň obsahuje lymfocyty, plazmatické buňky a eozinofily. [88, 89]



Obr. 21 Histopatologický preparát Riedelovy thyreoiditidy [89]

3.2.4 Poporodní thyreoiditida

Tento typ thyreoiditidy se vyvine u žen až po porodu a často se vyvine ze subklinické formy již zmíněných thyreoiditid. V průběhu těhotenství se projevuje její remise ztrátou strumy, hypothyreózy a sérových protilátek štítné žlázy do porodu. Za tento efekt může imunoprese v průběhu těhotenství. Avšak vyhnout se hypothyreóze je pro vyvíjející se plod velmi důležité. Proto jsou matky s predispozicí k thyreoiditidě často pod dohledem lékaře. Jelikož to nejen může pro plod znamenat jeho poškození, ale i vyšší riziko spontánního potratu. [71, 90]

Pro diagnostiku se používá vychytávání radioaktivního jódu. Pokud je tato varianta testu obtížně proveditelná, může posloužit hodnota protilátek proti receptoru TSH. U všech žen se subklinickou variantou autoimunitní thyreoiditidy je více než pravděpodobné, že se rozvine ta poporodní. Velice významná a důležitá je rodinná anamnéza. [71, 90]

4 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Stanovujeme parametry, jako TSH, fT3, T3, fT4, T4, globulin, kalcitonin, ale i protilátky anti-TPO, protilátky proti globulinu a protilátky proti receptoru TSH. Hodnoty těchto parametrů jsou pro správnou diagnostiku onemocnění štítné žlázy velmi důležité a poskytují spousty informací. Používáme k nim metody, které jsou výhradně kalibrovány mezinárodními standardy. Většina používaných metod je imunoanalytických, ale využíváme i hmotnostní spektrometrie, nebo chromatografie. [91]

Poruchy štítné žlázy jsou běžné. Proto její vyšetření je ve většině případů součástí základní péče. Využíváme tři nejdůležitější biochemické testy, které nám popisují funkci štítné žlázy. Testy pro stanovení TSH, volného tyroxinu a anti-TPO. [92, 93]

Funkční poruchy štítné žlázy, jako hypertyreóza a hypotyreóza jsou kontrolovány lékařem. Mnoho pacientů podstupuje vyšetření jejich hormonů kvůli komplikacím, které doprovází jejich současná diagnóza. Tou může být například obezita. [92, 93]

4.1 Chemiluminiscence v imunoanalýze

Stanovení autoprotiilátek je klíčové pro diagnostiku mnoho autoimunitních onemocnění, jako jsou lokální, nebo systémová. Chemiluminiscenční imunotest je technika, kde značkou a indikátorem je luminiscenční molekula. Obecně je luminiscence emise viditelného světla 300-800 nm. Záření tedy vzniká tím, že elektron přechází z excitovaného stavu do stavu základního. Při tomto procesu se uvolní energie v podobě světla. [94]

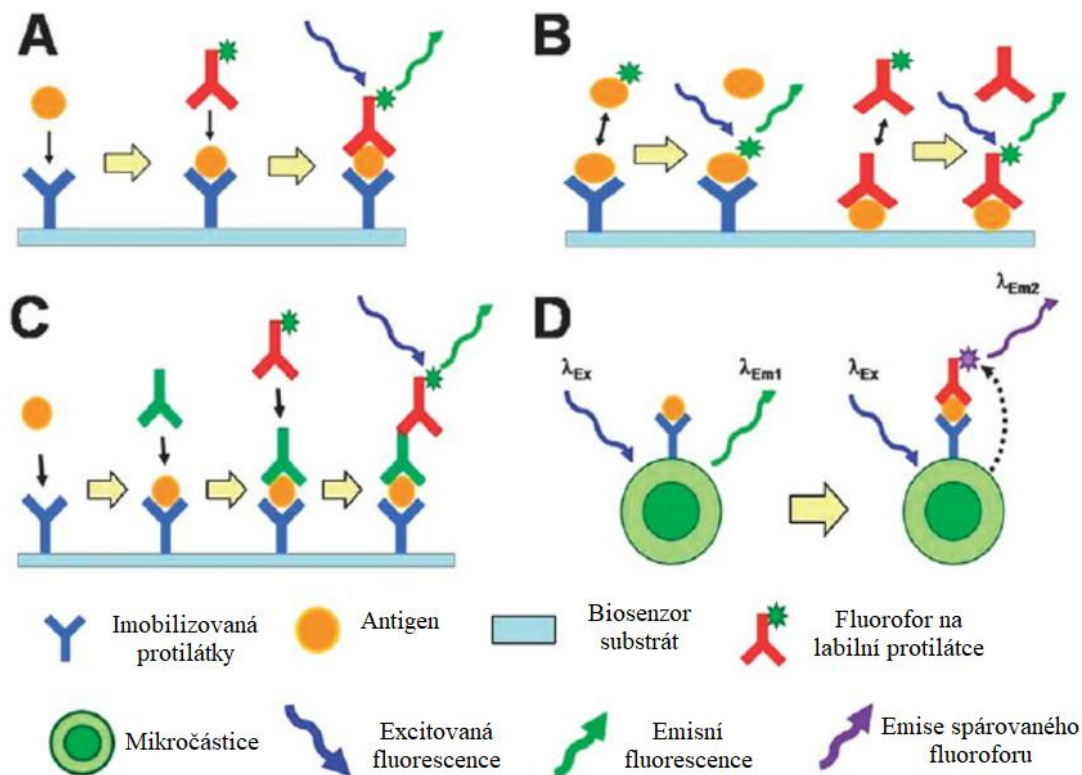
Heterogenní metoda je více používaný chemiluminiscenční test. Tyto metody mohou být přímé pomocí luminoforových markerů, nebo nepřímé pomocí enzymových markerů. Pro přímé metody jsou používané estery akridinia a ruthenia, zatímco u enzymových markerů jsou používané například alkalická fosfatáza se substrátem adamantyl, 2-dioxyetanearylfosfát, nebo křenová peroxidáza s luminolem. [94]

Pro chemiluminiscenci se používá celá řada činidel. Například již zmíněný luminol, nebo dále peroxid vodíku, fluorescein, dioxyetany a deriváty oxalátu. Vybíráme je podle jejich biologické specifčnosti a použitelnosti. Metoda má velkou škálu aplikací, včetně kvantifikace

a detekce proteinů, sacharidů, DNA a RNA. Luminol používáme například při monitorování bioindikátorů stavu životního prostředí. [95]

Aktivace těchto substrátů vyžaduje chemické, nebo enzymatické reakce spojené s imunologickou reakcí. Příkladem je použití luminolu a derivátů isoluminolu, jako chemiluminiscenčních značek, kde závisí na spojení imunotestu s enzymatickými reakcemi katalyzovanými peroxidázou. Přidání zesilovače, například kovových iontů, vede ke zvýšené analytické citlivosti. [94]

Obrázek 22 zobrazuje několik možných variant vazebné konfigurace imunotestu. Jsou na něm znázorněny jednotlivé kroky postupu analýzy. První A je tvorba sendvičové struktury pomocí fluoroforem značené sekundární protilátky. Druhý B, znázorňuje immunoanalýzu kompetitivního mechanismu s použitím značených protilátek, nebo antigenů. Třetí C je tvorba rozšířené sendvičové struktury pomocí fluoroforem značené protilátky. Poslední čtvrté D, znázorňuje sendvičovou strukturu na povrchu mikročástice. [96, 97]



Obr. 22 Mechanismus průběhu imunotestů [97]

4.1.1 Stanovení volného tyroxinu

Stanovení volného tyroxinu je nejčastěji prováděným testem, ke stanovení funkce štítné žlázy. Kombinace se stanovením TSH, nám ukazují, zda štítná žláza funguje fyziologicky, nebo ne. Ve většině laboratoří se používá ke stanovení imunoanalýza. [93]

Metoda se používá, jako laboratorní diagnostický kvantitativní test pro stanovení *in vitro* volného thyroxinu. Jako vhodný analyt se používá lidské sérum nebo plazma. Volný T4 je v periferní krvi jen asi 0,03% a zbytek je vázaný na protein. [98]

Vzorek krve pro stanovení se odebírá do zkumavek s obsahem heparinu lithného, nebo kyselinou ethylendiamintetraoctovou (EDTA). Kyselina vyváže z krevní plazmy vápenaté ionty a tím zabrání její srážení. Zkumavka s analytem se uchovává při teplotě 2-8 °C, maximálně po dobu 14 dnů, nebo také déle až 3 měsíce pod teplotou -20 °C. Dále vzorek nesmí obsahovat pevné částice. [98, 99]

Princip metody pro stanovení fT4 je homogenní sekvenční chemiluminiscenční imunoanalýza. Metoda zahrnuje dvě syntetické částicové reagentie a monoklonální myši biotinylovanou protilátku anti-T4 (protilátka proti tyroxinu). První částicová reagentie je pokrytá T3, která je přirozeně se vyskytujícím slabším vazebním analogem T4 a obsahuje chemické luminiscenční barvivo. Druhá částicová reagentie je pokrytá streptavidinem a obsahuje fotosenzibilizační barvivo. [94, 98]

V prvním kroku se vzorek inkubuje biotinylovanou protilátkou, která umožňuje saturovat T4 ze vzorku ve frakci biotinylované protilátky, která přímo souvisí s koncentrací fT4. Ve druhém kroku se přidají reagentie T3. Následně se začnou tvořit imunokomplexy částicové protilátky s nesaturovanou frakcí té biotinylované. Ještě jsou přidány další reagentie, které se navážou na biotin a vytvoří částicové párové imunokomplexy. Iluminací komplexů světlem vlnové délky 680nm se odečte luminiscence. [94, 98]

Přístroj odečítá hodnoty fT4 v ng/dl. Všechny výsledky musí být interpretovány individuálně na pacienta. Vzorky od pacientů mohou obsahovat heterofylní protilátky, které mohou imunostanovení reagovat a dávat falešně zvýšené, nebo snížené výsledky. Stejně tak, jako autoprottilátky proti štítné žláze v lidském séru mohou interferovat a způsobit falešně zvýšené výsledky fT4. [98]

4.1.2 Stanovení autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze

Enzym tyreoidální peroxidáza je jedním z důležitých faktorů při syntéze T3 a T4. Katalyzuje několik kroků v tomto procesu a protilátky proti ní, jsou specifickým znakem zejména Hashimotovy thyreoiditidy. Autoprotilátky anti-TPO jsou také výsledkem lymfocytární infiltrace štítné žlázy. [92, 93]

Jedním z případů, kdy se doporučuje stanovení anti-TPO, i když TSH má normální hodnoty, je u některých těhotných žen, nebo při léčbě neplodnosti. Dalším důvodem je i jiné autoimunitní onemocnění než to štítné žlázy. Například diabetes mellitus I. typu. [93, 100]

Před samotným stanovením se vzorek krve odebírá do zkumavek se žlutým víčkem a s obsahem heparinu, nebo EDTA. Pro tento test je doporučený analyt plazma, nebo sérum. [101]

Tyreoidální peroxidáza je glykosylovaný protein obsahující hem, který je vázaný na membránu a nachází se v apikální membráně tyreoidálních folikulárních buněk. U pacientů s autoimunitní thyreoiditidou jsou hladiny protilátek anti-TPO zvýšené o více než u 90% pacientů. [101]

Princip metody je kompetitivní imunoanalytický test využívající chemiluminiscenční technologii. Protilátky proti tyreoidální peroxidáze ve vzorku pacienta soutěží s myší monoklonální protilátkou anti-TPO, která je kovalentně navázaná na paramagnetické částice v pevné fázi. Výsledek odečítáme, jako vztah nepřímé úměry s množstvím protilátky obsažené v séru, od naměřených hodnot světelných jednotek. [94, 101]

4.1.3 Stanovení volného hormonu stimulujícího štítnou žlázu

Stanovení TSH je jedním z nejužitečnějších testů, který nám poskytne informaci o funkci štítné žlázy. Fyziologické TSH se může lišit podle rasy, pohlavím, věkem, jedinec od jedince. Působí zde také různé adaptivní mechanismy. Jednou z okolností pro důvod zkontrolovat hladiny TSH je těhotenství. Pokud jsou hodnoty abnormální je nutná medikace substitučním T4. [92, 93]

Při subklinické hypotyreóze je mírně zvýšený TSH spolu s normálním fT4. Tento nález může a nemusí doprovázet mírné příznaky hypotyreózy. Ale pokud by štítná žláza přestala

fungovat úplně, hodnoty TSH by se prudce zvýšily. Navíc přítomnost protilátek anti-TPO vede k dalšímu zvýšení TSH. Naopak u subklinické hypertyreózy je TSH mírně snížený. [92, 93]

Metoda stanovení volného TSH je diagnostický kvantitativní test, díky kterému zjišťujeme hodnoty z lidského séra. Hormon je produkován předním lalokem hypofýzy. Proto ho můžeme použít nejen k diagnostice štítné žlázy, ale i určení funkce adenohipofýzy. TSH je glykoprotein, který stimuluje syntézu T4 a T3. [102]

Princip stanovení je homogenní, sendvičová chemiluminiscenční imunoanalýza. Reagencie zahrnují dvě syntetické částicové reagencie a monoklonální myši biotinylovanou protilátku proti TSH. První částicová reagencie je pokrytá streptavidinem a obsahuje fotosenzibilizační barvivo. Druhá částicová reagencie je pokrytá druhou monoklonální protilátkou proti TSH a obsahuje chemiluminiscenční barvivo. Vzorek inkubujeme s biotinylovanou protilátkou a reagencii. Následně se vytvoří sendvičové komplexy. Dále jsou přidány další reagencie, které se navážou na biotin a vytvoří částicové párové imunokomplexy. Pomocí vlnové délky 680 nm můžeme odečíst iluminaci komplexů. Z reagií se uvolní kyslík, který následně z reaguje a spustí chemiluminiscenci. [102]

Vzorky nesmí také obsahovat heterogenní protilátky, jinak nám přístroje mohou vydávat falešně pozitivní výsledky. Avšak nikdy není odstranění interference úplně. Můžou zde působit různé genetické abnormality u jednotlivých pacientů. Ty se budou projevovat různým stupněm detekce. Příkladem může být jiná syntéza TSH v hypofýze. Výsledky tudíž musíme vždy interpretovat. [102]

4.2 Další laboratorní vystřžení štítné žlázy

Jiné testy než tři nejzákladnější, které byli již zmíněné, jsou zřídka kdy potřeba a spíše upřesňují diagnózu poskytnutím nových informací o pacientovi. Takovým vyšetřením můžeme například potvrdit, nebo vyvrátit rakovinu štítné žlázy. V analýzách využíváme nejen metod imunochemických, ale i dalších, jako vysokotlaká kapalinové chromatografie, spektrofotometrie, nebo hmotnostní spektrofotometrie. [93]

4.2.1 Stanovení jodourie

Jodourie může být použita, jako indikátor pro hodnocení stavu jódu ve výživě populace. Tento prvek v moči je dobrý parametr nedávného příjmu jódu vyšetřovaného pacienta. Stanovení této hodnoty nám může totiž odhalit, zda pacient netrpí nějakým onemocněním štítné žlázy. Hlavně co se týče vyšetření vzniku strumy. Byly vyvinuty různé techniky jeho stanovení, jako vysokotlaká kapalinová chromatografie, nebo hmotnostní spektrometrie. [91, 103]

Vysokotlaká kapalinová chromatografie se běžně používá pro separaci, detekci a kvantifikaci. Je to poměrně rychlá metoda a nevyžaduje velkou přípravu vzorku. Kromě separace analýza nabízí také informace o časovém průběhu. Jedná se o kolonovou chromatografii, která čerpá za vysokého tlaku vzorek rozpuštěný v rozpouštědle, jako mobilní fáze, přes kolonu s imobilizovanou chromatografickou stacionární fází. Vlastnosti vzorku nám udává retenční čas, nebo také rychlost průtoku přes kolonu. Výběr vhodného detektoru je nezbytný pro citlivost detekce metody. [104]

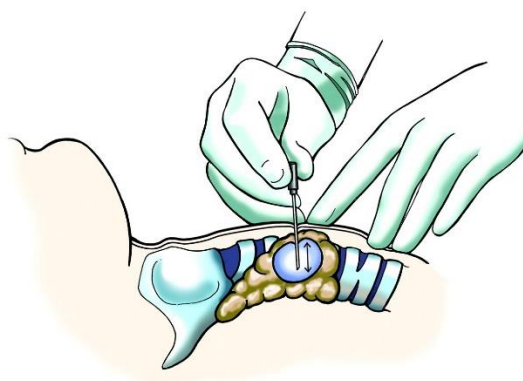
Nicméně většina stanovení je založená na spektrofotometrických metodách. Jako rušivé látky při stanovení jódu v moči mohou být L-askorbová kyselina, nebo thiokyanát draselný. Ty mohou interferovat se Sandell-Kolthoffovou metodou, která se používá při sledování jodové výživy. [91, 103]

Spektrofotometr je zařízení pro měření vlnových délek světla v širokém rozsahu. Dopadající světlo ze zdroje, může být vzorkem přenášeno, absorbováno, nebo odraženo. Podle těchto vlastností vzorku určujeme jeho charakteristické vlastnosti. Další možností je hmotnostní spektrofotometr. To je zařízení měřící hmotnost a koncentraci na základě jednotlivých molekul a atomů vytvářeného záření. [105]

4.2.2 Stanovení kalcitoninu

Medulární karcinom štítné žlázy je charakteristický vysokou hladinou sérového kalcitoninu. Minimální až střední zvýšení koncentrace kalcitoninu v séru bylo často u tohoto onemocnění pozorováno. Dále se používaná tenkojehlová aspirační cytologie, která nemusí být vždy spolehlivá pro detekci karcinomu. [106]

Tenkojehlová aspirační cytologie zahrnuje použití úzkorozchodné jehly k odběru vzorku léze pro mikroskopické vyšetření. Obrázek 23 popisuje odběr vzorku touto metodou. To umožňuje minimálně invazivní rychlou diagnostiku tkáně, při které nedochází k zachování histologické struktury. Proto není vhodná pro všechny vyšetření. Avšak poskytuje levný a rychlý postup ve sledování rakoviny. [107, 108]



Obr. 23 Odběr vzorku úzkorozchodnou jehlou pro cytologii [108]

Koncentrace sérového kalcitoninu je měřena například imunoradiometrickým testem za použití komerčních souprav. Tento typ testu využívá purifikované radioaktivní protilátky k přeměně rozpustných antigenů na přímo detekovatelný komplex. Nezareagovaná značená protilátka je odstraněna reakcí a antigenem v pevné fázi. [106, 109]

5 LÉČBA

Léčba jakéhokoliv autoimunitního onemocnění vyžaduje pravidelné kontroly, laboratorní vyšetření, nebo, jako u štítné žlázy, snímky zobrazovacích technik. Od toho se odvíjí i správná medikace a její úprava. [110]

5.1 Vyšetření pacienta lékařem

K lékaři, dětskému endokrinologovi, nebo i k endokrinologovi pro dospělé, se dostávají pacienti z různých důvodů. Mladí, do 19 let, se nechávají vyšetřovat v různých věkových kategoriích. Celý proces začíná u jejich pediatra, který nabude podezření na poruchu metabolismu štítné žlázy a snaží se vyloučit běžné příčiny. Takovým podmětem může být vyšší váha, nadměrný, zrychlený růst či vývoj nad jejich genetický potenciál po rodičích, nechť k jídlu, hypertenze, či únava. Podobné je to i u dospělých pacientů. [110]

Provádí se rutinní vyšetření, jako je krevní obraz, biochemie a stanovení hormonů štítné žlázy, některých iontů, jako vápník, sodík, nebo železo. Zjišťuje se hlavně hodnota TSH a volného T4. Lékař si, ale může vyžádat i stanovení něčeho jiného, jako například parathormonu, anti-TPO, nebo protilátek proti globulinu. [110]

Díky laboratorním testům se také onemocnění může vyvrátit, potvrdit, či určit jiná diagnóza. Takovým příkladem je také celiakie, pokud o ní pacient ještě neví. Když dítě, malého vzrůstu pošle pediatr na endokrinologické vyšetření a následně ho však endokrinolog pošle zpět, protože potvrdí celiakii a vyvrátí thyreopatii. V případě hypertenze to může být vysoká hladina sodíkový iontů. Hodně jsou také posíláni pacienti z alergologie. [110, 111]

5.1.1 Pacient 12 letá dívka

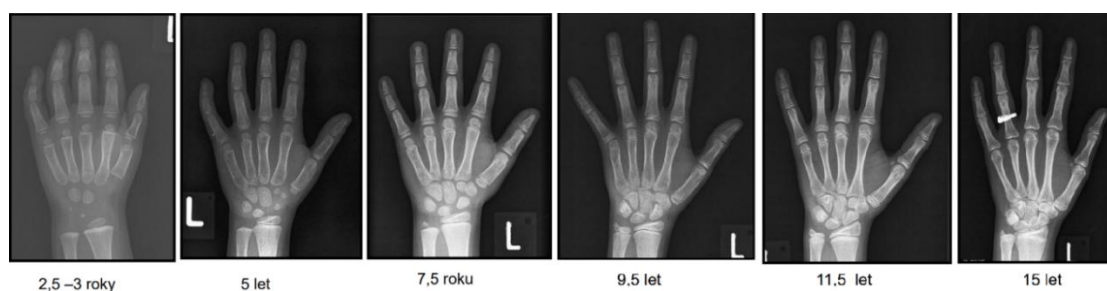
Pacient je 12 letá dívka. Na endokrinologii se dostala ve svých 3 letech, díky zpožděnému vývoji řeči, špatnému vnímání okolí, obezitě a větším prsním žlázám. Ještě předtím, než jí lékaři diagnostikovali tyreoiditidu, odhalili dysfázii. [110]

Dysfázie se také jinak nazývá afázie a jedná se o poruchu řeči. Řeč pacient nejen neovládá, ale i jí od ostatních špatně chápe. Špatně sestavuje slova ve větě, má problém s porozuměním ostatních, nebo se čtením a psaním. Dysfázie nastává, když části mozku, které

řídí řeč a porozumění nefungují správně. Není to však známkou nízké inteligence, spíše má pacient problém s předáváním svých myšlenek a nápadů slovy. [110]

Největším impulzem pro vyšetření na endokrinologii byla obezita a růst prsních žláz. Dívka vážila více než by měla. Po rutinním vyšetření se zjistila hyperfunkce štítné žlázy, způsobené chronickou autoimunitní tyreoiditidou, a předčasná puberta. Jako medikace byl doporučený Euthyrox, který byl doplněn o vitamín D v podobě rybího tuku. [110]

Po zavedení této terapie se stav pacientky zlepšil. Puberta se zastavila a vývoj pokračuje normálně. Je nutná dieta kvůli vyšší tělesné hmotnosti a sleduje se fyzický růst pomocí rentgenu, který nazýváme kostní věk. Kostní věk přímo koreluje s hormonálním stavem jedinců s neukončeným skeletárním vývojem. Ukazuje na biologický věk. Změny jsou u jednotlivých jedinců podobné a liší se pouze věkem. Na obrázku 24 je vidět fyziologická osifikace levé distální části horní končetiny u dívek. [112]



Obr. 24 Rentgenové snímky ruky a zápěstí u dívek 2,5-15 let [112]

U 12 leté dívky, se biologický věk stabilizoval. Nyní se již její stav pouze kontroluje pravidelnými půl ročními prohlídkami u dětského endokrinologa. Jednou za rok dochází na rentgen paže a ultrazvuk štítné žlázy. Pravidelně dochází na hodiny logopedie, kde se snaží zvládnout poruchu řeči. [110]

5.1.2 Pacient 22 letá žena

Starší sestra 12leté dívky, jejíž komplikace štítné žlázy, byli popsány dříve. Na tyreoiditidu této pacientky se přišlo, ve chvíli, kdy byla diagnostikovaná její sestře. I když s lehčím průběhem, v pubertě se jí měnil a znepravedlnil cirkadiální cyklus a pociťovala větší únavu. Díky pravidelným kontrolám jednou za půl roku, společně se sledováním hladin

TSH a fT4, který byl ve fyziologických hladinách, nebyla nutná medikace. Zásadně k lepšímu průběhu přispěl i zdravější životní styl a pravidelný pohyb. [110]

Po dvacátém roce života, již u endokrinologa pro dospělé, začali být hodnoty hormonů, a hlavně jejich rozdíly, nekonzistentní. Povrch štítné žlázy byl nehomogenní a objevovali se na ní i uzlíky. Proto jí byl doporučený vitamín D v tabletách, po vyšších dávkách. Tato medikace zabrala a štítná žláza se vrátila do normálního stavu. Obrázek 25 zobrazuje štítnou žlázu pacientky. Na ultrazvuku je vidět uprostřed průdušnice a po jejích stranách laloky štítné žlázy. [110, 113]



Obr. 25 Ultrazvuk štítné žlázy [113]

5.1.3 Pacient 55 letá žena

V současné době má pacientka předepsaný od lékaře Euthyrox spolu se substituční léčbou hormonů štítné žlázy a je sledovaná kvůli hypotyreóze. Ve 25 letech v poporodním období začala trpět na příznaky, jako je například třes, zvýšený tep, krevní tlak. Jako závažným problémem uvedla pacientka snižování tělesné hmotnosti. Za 7 dní, přišla o 7 kilo. [114]

Lékař provedl klasické vyšetření, jako ultrazvuk, pohmat, odebrání krve pro stanovení hodnot TSH a fT4. Po vyšetření a výsledcích, byl odebraný ještě jeden vzorek pro potvrzení protilátek proti receptoru TSH. Následně se u pacientky diagnostikovala Gravesova nemoc. Pravděpodobně s ní žila v subklinické formě celý život bez nijakých významných příznaků a díky těhotenství se nemoc spustila. [114]

Po diagnóze se nemoc stále ve své progresy zhoršovala. Léčba, která byla pacientce poskytnuta, po pár měsících přestala účinkovat. Proto se lékaři rozhodli pacientce štítnou žlázu vyoperovat. Po zákroku se dostavila hypotyreóza, která je do dneška léčena substituční léčbou. [114].

6 ZÁVĚR

Štítnou žlázu můžeme během života ovlivňovat spousty faktory. Naše znalosti o komplexní patogenezi těchto faktorů a následný vznik AITD se postupně prohlubují a zdá se, že samotná folikulární buňka štítné žlázy má roli v progresu onemocnění. Složitost hormonální syntézy a jedinečné požadavky na specifické schopnosti, pravděpodobně činí štítnou žlázu náchylnou k AITD. I když nám primární impulz začátku autoimunity není známý, ale je jasné že spouštěcí faktory jsou u každého individuální.

Během průběhu onemocnění, můžou být pacienti ovlivněni spousty nepříznivými faktory a musejí se s tímto chronickým onemocněním naučit žít. Ne vždy je to, ale jednoduché. Mnoho variant této nemoci jsou geneticky dědičné, a tudíž přenosné z rodiče na dítě.

Dědičnost je důvod, který dělá z této nemoci generační problém. Mnoho rodin s tímto tento problém řeší každý den. Mezi nimi i mladé ženy, které chtějí otěhotnět a nemohou díky tomu problému. Od toho se následně odvíjí stres, deprese a může vést k dalšímu zhoršení.

Psychická stránka jedince je velmi důležitá a u každého je podle jeho osobnosti individuální. Je nám známo, že stres dokáže ovlivňovat imunitní systém a máme k tomu i důkazy. V nemocnicích se léčí daleko lépe pacienti s optimistickou myslí než ti, kteří nad vším přemýšlí špatně. To platí i u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou.

Autoimunitní onemocnění se mají také díky své podstatě tendenci shlukovat. Takový pacient může mít i více autoimunitních chorob zároveň. Například to jsou autoimunitní tyreoiditida a diabetes mellitus. Avšak se autoimunity prolínají i generacemi. Jeden člen rodiny může mít roztroušenou sklerózu, druhý autoimunitní pankreatitidu. Vše je silně individuální.

Díky závažnosti těchto chorob bylo vyvinuto spousty diagnostických metod pro stanovení autoprotilátek, které jsou základní podstatou autoimunity. Protože včasná léčba je důležitá. Avšak ještě důležitější je prevence.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] MOHEBATI A. a SHAHA A.R. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy* [online]. 2012, **25**(1), 19–31 [vid. 2022-03-08]. ISSN 08973806. Dostupné z: doi:10.1002/ca.21220
- [2] BRITANNICA, The Editors of Encyclopaedia. Thyroid gland - Regulation of thyroid hormone secretion | Britannica. *Encyclopedia Britannica* [online]. 2019 [vid. 2022-03-06]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/thyroid-gland>
- [3] THE INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE. How does the thyroid gland work? *informedhealth.org* [online]. 2018 [vid. 2022-06-15]. Dostupné z: <https://www.informedhealth.org/how-does-the-thyroid-gland-work.html>
- [4] MENCHE, N. a S. ENGELHARDT. *Biologie Anatomie Physiologie* [online]. 2012 [vid. 2022-06-15]. ISBN 9783437268021. Dostupné z: [Www.Pflegeheute.de](http://www.Pflegeheute.de)
- [5] CARE, Institute for Quality and Efficiency in Health. How does the thyroid gland work? *informedhealth.org* [online]. 2018 [vid. 2022-06-15]. Dostupné z: <https://www.informedhealth.org/how-does-the-thyroid-gland-work.html>
- [6] FELSENFELD, A.J. a S.L. BARTON. Calcitonin, the forgotten hormone: Does it deserve to be forgotten? *Clinical Kidney Journal* [online]. 2015, **8**(2), 180–187 [vid. 2022-03-08]. ISSN 20488513. Dostupné z: doi:10.1093/ckj/sfv011
- [7] RASHMI, M., Y. YUN L. a GREGORY A.B. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews* [online]. 2014, **94**(2), 355–382 [vid. 2022-03-08]. ISSN 15221210. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00030.2013
- [8] M., ORTIGA-CARVALHO T., CHIAMOLERA M.I., PAZOS-MOURA C.C. a WONDISFOR F.E. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Comprehensive Physiology* [online]. 2016, **6**(3), 1387–1428 [vid. 2022-03-08]. ISSN 20404603. Dostupné z: doi:10.1002/cphy.c150027
- [9] THI LAM Q. Thyroid and tests to do. *NGHE AN ONKOLOGY HOSPITAL* [online]. 2014 [vid. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://www.uofmhealth.org/sites/default/files/healthwise/media/medical/hw/h99915>

09_001.jpg

- [10] YOU AND YOUR HORMONES. Testosterone | You and Your Hormones from the Society for Endocrinology. *Your Hormones* [online]. 2021 [vid. 2022-03-13]. Dostupné z: <https://www.yourhormones.info/hormones/thyroxine/>
- [11] STRENG, A. *main-qimg-71251245382ba89091e269ef066cd5cb (602×238)* [online]. 2003 [vid. 2022-03-14]. Dostupné z: <https://qph.fs.quoracdn.net/main-qimg-71251245382ba89091e269ef066cd5cb>
- [12] MEDICINE, NIH U.S. National Library of. Triiodothyronine (T3) Tests. *MedlinePlus* [online]. [vid. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/lab-tests/triiodothyronine-t3-tests/>
- [13] ZHANG X., MALIK B., YOUNG C., ZHANG H., LARKIN D., LIAO X.I., REFETOFF S., LIU M. a ARVAN P. Maintaining the thyroid gland in mutant thyroglobulin-induced hypothyroidism requires thyroid cell proliferation that must continue in adulthood. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2022, **298**(7), 102066 [vid. 2022-04-05]. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbc.2022.102066
- [14] STRUNGE, P. FAMILIAL THYROXINE-BINDING GLOBULIN DEFICIENCY: A Study of Three Danish Families. *Acta Medica Scandinavica* [online]. 1974, **195**(1–6), 5–9 [vid. 2022-04-11]. ISSN 09546820. Dostupné z: doi:10.1111/j.0954-6820.1974.tb08086.x
- [15] QI, X., F. LOISEAU, W.L. CHAN, Y. YAN, Z. WEI, L.G. MILROY, R.M. MYERS, S.V. LEY, R.J. READ, R.W. CARRELL a A. ZHOU. Allosteric modulation of hormone release from thyroxine and corticosteroid-binding globulins. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2011, **286**(18), 16163–16173 [vid. 2022-04-09]. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M110.171082
- [16] INGENBLEEK, Y. a V. YOUNG. *Transthyretin (prealbumin) in health and disease: Nutritional implications* [online]. B.m.: Annu Rev Nutr. červenec 1994 [vid. 2022-04-11]. ISSN 01999885. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.nu.14.070194.002431
- [17] RABAH, S.A., I.L. GOWAN, M. PAGNIN, N. OSMAN a S.J. RICHARDSON. Thyroid Hormone Distributor Proteins During Development in Vertebrates. *Frontiers in*

- Endocrinology* [online]. 2019, **10**(2), 141–149 [vid. 2022-04-11]. ISSN 1664-2392.
Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2019.00506
- [18] SCHUSSLER, G.C. *The thyroxine-binding proteins* [online]. B.m.: Thyroid. únor 2000 [vid. 2022-04-11]. ISSN 10507256. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2000.10.141
- [19] SCHWEIZER, U., J. JOHANNES, D. BAYER a D. BRAUN. Structure and Function of Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters. *European Thyroid Journal* [online]. 2014, **3**(3), 143–153 [vid. 2022-03-26]. ISSN 2235-0640. Dostupné z: doi:10.1159/000367858
- [20] SCHWEIZER, U., J. JOHANNES, D. BAYER a D. BRAUN. Structure and Function of Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters. *European Thyroid Journal* [online]. 2014, **3**(3), 143–153 [vid. 2022-03-26]. ISSN 2235-0640. Dostupné z: doi:10.1159/000367858
- [21] BRENT, G.A. *Mechanisms of thyroid hormone action* [online]. B.m.: American Society for Clinical Investigation. 4. září 2012 [vid. 2022-03-22]. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI60047
- [22] GEREBEN, B., A.M. ZAVACKI, S. RIBICH, B.W. KIM, S.A. HUANG, Warner S. SIMONIDES, A. ZEÖLD a A.C. BIANCO. *Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling* [online]. 1. prosinec 2008 [vid. 2022-03-31]. ISSN 0163769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2008-0019
- [23] FELMLEE, M.A., R.S. JONES, V. RODRIGUEZ-CRUZ, K.E. FOLLMAN a M.E. MORRIS. *Monocarboxylate transporters (SLC16): Function, regulation, and role in health and disease* [online]. B.m.: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. 6. duben 2020 [vid. 2022-04-12]. ISSN 15210081. Dostupné z: doi:10.1124/pr.119.018762
- [24] VISSER W.E., Friesema E.C.H. a VER T.J.V. Minireview: Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns. *Molecular Endocrinology* [online]. 2011, **25**(1), 1–14. ISSN 0888-8809. Dostupné z: doi:10.1210/me.2010-0095
- [25] PROTZE, J., D. BRAUN, K.M. HINZ, D. BAYER-KUSCH, U. SCHWEIZER a G. KRAUSE. Membrane-traversing mechanism of thyroid hormone transport by

- monocarboxylate transporter 8. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 2017, **74**(12), 2299–2318 [vid. 2022-04-05]. ISSN 14209071. Dostupné z: doi:10.1007/s00018-017-2461-9
- [26] NIGAM, S.K., K.T. BUSH, G. MARTOVETSKY, S.Y. AHN, H.C. LIU, E. RICHARD, V. BHATNAGAR a W. WU. The organic anion transporter (OAT) family: A systems biology perspective. *Physiological Reviews* [online]. 2015, **95**(1), 83–123 [vid. 2022-04-17]. ISSN 15221210. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00025.2013
- [27] BRENT, G.A. *Mechanisms of thyroid hormone action* [online]. 2012 [vid. 2022-03-15]. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI60047
- [28] SAPONARO, F., S. SESTITO, M. RUNFOLA, S. RAPPOSELLI a G. CHIELLINI. *Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders* [online]. 9. červenec 2020 [vid. 2022-03-15]. ISSN 2296858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2020.00331
- [29] BOWEN R. Mechanism of Action and Physiologic Effects of Thyroid Hormones. *VIVO Pathophysiology* [online]. 2010, 2–4 [vid. 2022-03-15]. Dostupné z: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/physio.html>
- [30] ORTIGA-CARVALHO, T.M., A.R. SIDHAYE a F.E. WONDISFORD. *Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders* [online]. B.m.: NIH Public Access. 19. říjen 2014 [vid. 2022-06-15]. ISSN 17595037. Dostupné z: doi:10.1038/nrendo.2014.143
- [31] CASSANDRI, M., A. SMIRNOV, F. NOVELLI, C. PITOLLI, M. AGOSTINI, M. MALEWICZ, G. MELINO a G. RASCHELLÀ. *Zinc-finger proteins in health and disease* [online]. 2017 [vid. 2022-03-15]. ISSN 20587716. Dostupné z: doi:10.1038/cddiscovery.2017.71
- [32] SCHWEIZER, U. a J. KÖHRLE. *Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system* [online]. B.m.: StatPearls Publishing. 12. červenec 2013 [vid. 2022-04-18]. ISSN 03044165. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbagen.2012.07.015
- [33] DOMENECH CIENFUEGOS, I. a F. CARRAL SAN LAUREANO. Hipertiroidismo. concepto, clasificación, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Medicine - Programa*

- de Formación Médica Continuada Acreditado* [online]. 2000, **8**(18), 933–938 [vid. 2022-06-15]. ISSN 03045412. Dostupné z: doi:10.1016/s0304-5412(00)70177-6
- [34] TURAKULOV, Y.K., A.I. GAGEL’GANS, N.S. SALAKHOVA, A.K. MIRAKHMEDOV, L.M. GOL’BER, V.I. KANDROR a G. A. GAIDINA. Physiological Effects of the Thyroid Hormones. In: *Thyroid Hormones* [online]. Boston, MA: Springer US, 1975, 125–228. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4899-2705-7_3
- [35] INSTITUTE OF MEDICINE. *Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction* [online]. Washington, D.C.: National Academies Press, 2003 [vid. 2022-04-19]. ISBN 978-0-309-08885-5. Dostupné z: doi:10.17226/10682
- [36] ERICKSON, L.A. Thyroid Goiter. In: *Atlas of Endocrine Pathology* [online]. New York, NY: Springer New York, 2014 [vid. 2022-04-19], 25–29. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-0443-3_4
- [37] BELITOVA, M., S. IVANOV, Ts MARINOV, T. POPOV a R. PANDEV. Minimally Invasive Radiofrequency Ablation for Large Thyroid Toxic Adenoma. *Acta Medica Bulgarica* [online]. 2019, **46**(3), 50–52 [vid. 2022-04-20]. ISSN 03241750. Dostupné z: doi:10.2478/amb-2019-0031
- [38] JASIM, S. a H. GHARIB. Multinodular goiter. In: *Contemporary Endocrinology* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2018 [vid. 2022-04-20], 135–152. ISSN 25233793. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-59474-3_10
- [39] PEREZ-MONTIEL, M.D. a S. SUSTER. The spectrum of histologic changes in thyroid hyperplasia: a clinicopathologic study of 300 cases. *Human Pathology* [online]. 2008, **39**(7), 1080–1087 [vid. 2022-05-11]. ISSN 00468177. Dostupné z: doi:10.1016/j.humpath.2007.12.001
- [40] M., WEISS L. a O’MALLEY D. Benign lymphadenopathies. *Modern Pathology* [online]. 2013, **26**(S1), 88–96 [vid. 2022-05-11]. ISSN 15300285. Dostupné z: doi:10.1038/modpathol.2012.176
- [41] CAPEN, Ch.C. a S.L. MARTIN. *The effects of xenobiotics on the structure and function of thyroid follicular and C-cells* [online]. 25. únor 1989 [vid. 2022-05-11]. ISSN 01926233. Dostupné z: doi:10.1177/019262338901700205

- [42] JONKLAAS, J., A.C. BIANCO, A.J. BAUER, K.D. BURMAN, A.R. CAPPOLA, F.S. CELI, D.S. COOPER, B.W. KIM, R.P. PEETERS, M.S. ROSENTHAL a A.M. SAWKA. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* [online]. 2014, **24**(12), 1670–1751 [vid. 2022-04-19]. ISSN 15579077. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2014.0028
- [43] DAN, L.F., ANTHONY, K., DENNIS H., STEPHEN, J. J. a Loscalzo JOSEPH. Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2, 18th Edition. *Mcgraw-hill*. 2011, 4012.
- [44] SURKS, M.I. Primary Hypothyroidism. *The Endocrinologist* [online]. 2006, **16**(4), 203–207 [vid. 2022-05-14]. ISSN 1051-2144. Dostupné z: doi:10.1097/01.ten.0000225121.32244.a7
- [45] NYGAARD, B. Hypothyroidism (primary). *BMJ clinical evidence*. 2010, **2010**. ISSN 1752-8526.
- [46] HERSHMAN, J.M. Hypothyroidism (Myxedema). *MSD MANUAL Professional Version* [online]. 2020 [vid. 2022-05-15]. Dostupné z: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/hypothyroidism>
- [47] MAYNARD, S. Central Hypothyroidism - Hypopituitary, Hypothalamic, and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Deficiency - Cancer Therapy Advisor. *CancerTherapy Advisor* [online]. 2017 [vid. 2022-05-15]. Dostupné z: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/labmed/central-hypothyroidism-hypopituitary-hypothalamic-and-thyroid-stimulating-hormone-tsh-deficiency/>
- [48] SHANHOLTZ, H.J. Congenital Hypothyroidism. *Journal of Pediatric Nursing* [online]. 2013, **28**(2), 200–202 [vid. 2022-05-15]. ISSN 08825963. Dostupné z: doi:10.1016/j.pedn.2013.01.006
- [49] NHS. Thyroid cancer. *NHS* [online]. 2019 [vid. 2022-05-15]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/thyroid-cancer/>

- [50] NAMBA, H., K.MATSUO a J.A. FAGIN. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 1990, **86**(1), 120–125. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI114673
- [51] FRIDRIHSONE, I., I.STRUMFA, B. STRUMFS, A. VANAGS, D. BALODIS, A. JAKOVLEVS, A. ABOLINS a J. GARDOVSKIS. Thyroid Nodules in Diagnostic Pathology: From Classic Concepts to Innovations. In: *Histopathology - An Update* [online]. B.m.: InTech, 2018 [vid. 2022-05-19]. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.77117
- [52] BALOCH, Z.W. a V.A. LIVOLSI. Thyroid Pathology. In: *Minimally Invasive Thyroidectomy* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, 59–93. ISBN 9783642236969. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-23696-9_5
- [53] GOLDEN SH, R., SALDANHA I. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. In: *Definitions* [online]. B.m.: Qeios, 2020 [vid. 2022-05-16]. Dostupné z: doi:10.32388/jsxlh6
- [54] DE LEO, S., S.Y. LEE a L.E. BRAVERMAN. *Hyperthyroidism* [online]. B.m.: Lancet Publishing Group. 27. srpen 2016 [vid. 2022-05-19]. ISSN 1474547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
- [55] DEVEREAUX, D. a S.Z. TEWELDE. *Hyperthyroidism and thyrotoxicosis* [online]. B.m.: Emerg Med Clin North Am. květen 2014 [vid. 2022-05-19]. ISSN 07338627. Dostupné z: doi:10.1016/j.emc.2013.12.001
- [56] SARR, A., M.M. NDOUR, S.N. DIOP, C.M. KA, P. DIENG, D. DIEDHIOU, E. H. SIDIBÉ a A. M. SOW. Toxic nodular goiter. *Dakar médical* [online]. 2007, **52**(2), 135–140 [vid. 2022-05-19]. ISSN 00491101. Dostupné z: doi:10.1016/s0889-8529(05)70304-2
- [57] THYROID ASSOCIATION, American. Toxic Nodule and Toxic Multinodular Goiter. What is the thyroid glad? *American thyroid association*.2020.
- [58] TAK, P. P., J. HERMANS a A. HAAK. Symptomatology of Grave's disease and Plummer's disease in relation to age and thyroid hormone level. *Netherlands Journal of Medicine*. 1993, **42**(5), 157–162. ISSN 03002977.

- [59] RIAZ, S.H., M.Z. KHAN ASSIR, A. JAWA a J. AKRAM. Thyroid nodule. In: *Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2016 [vid. 2022-05-19], 239–252. ISBN 9783319258713. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-25871-3_13
- [60] KHAN ASSIR, M.Z., S.H. RIAZ, A. JAWA a J. AKRAM. Thyroid nodule. In: *Thyroid Disorders* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2016 [vid. 2022-06-15], 239–252. ISBN 9783319258713. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-25871-3_13
- [61] SARANAC, L., S. ZIVANOVIC, B. BJELAKOVIC, H. STAMENKOVIC, M. NOVAK a B. KAMENOV. *Why is the thyroid so prone to autoimmune disease?* [online]. B.m.: Karger Publishers. březen 2011 [vid. 2022-05-20]. ISSN 16632818. Dostupné z: doi:10.1159/000324442
- [62] CAMPBELL, A.W. *Autoimmunity and the gut* [online]. B.m.: Hindawi Publishing Corporation. 2014 [vid. 2022-06-03]. ISSN 20900430. Dostupné z: doi:10.1155/2014/152428
- [63] ZBINDEN, G. Biologic markers in immunotoxicology. *Immunology Today* [online]. 1993, **14**(5), 1993 [vid. 2022-06-03]. ISSN 01675699. Dostupné z: doi:10.1016/0167-5699(93)90177-m
- [64] MORSHED, S.A., R. LATIF a T.F. DAVIES. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunologic Research* [online]. 2012, **54**(1–3), 191–203 [vid. 2022-06-04]. ISSN 0257277X. Dostupné z: doi:10.1007/s12026-012-8312-8
- [65] MORSHED, S.A., R.LATIF a T.F. DAVIES. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunologic Research* [online]. 2012, **54**(1–3), 191–203 [vid. 2022-06-05]. ISSN 0257277X. Dostupné z: doi:10.1007/s12026-012-8312-8
- [66] JO, K. a D.J LIM. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean Journal of Internal Medicine* [online]. 2018, **33**(6), 1050–1057 [vid. 2022-06-05]. ISSN 20056648. Dostupné z: doi:10.3904/kjim.2018.289
- [67] KOHNO, Y., F. YAMAGUCHI, K. SAITO, H. NIIMI, T. NISHIKAWA a T. HOSOYA. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with

- chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical and Experimental Immunology* [online]. 1991, **85**(3), 459 [vid. 2022-06-05]. ISSN 13652249. Dostupné z: doi:10.1111/J.1365-2249.1991.TB05749.X
- [68] GODLEWSKA, M. a P. J. BANGA. *Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer* [online]. květen 2019 [vid. 2022-06-11]. ISSN 61831638. Dostupné z: doi:10.1016/j.biochi.2019.02.003
- [69] BANGA, P.J. a GODLEWSKA, M. *Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer* [online]. květen 2019 [vid. 2022-06-15]. ISSN 61831638. Dostupné z: doi:10.1016/j.biochi.2019.02.003
- [70] NTALLES, K. a I. KOSTOGLU-ATHANASSIOU. *Chronic autoimmune thyroiditis* [online]. B.m.: CRC Press. 29. květen 2003 [vid. 2022-06-05]. ISSN 11053992. Dostupné z: doi:10.1201/b12117-5
- [71] EFFRAIMIDIS, G. a U. FELDT-RASMUSSEN. Hashimoto's thyroiditis. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases* [online]. B.m.: Elsevier, 2018 [vid. 2022-06-05], 613–615. ISBN 9780128122006. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.96004-5
- [72] CATUREGLI, P., A. DE REMIGIS a N. R. ROSE. *Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria* [online]. B.m.: Elsevier. 1. duben 2014 [vid. 2022-05-15]. ISSN 18730183. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007
- [73] CHAHINE, J., Z. JEDEON, K.Y. CHANG a C.L. JELLIS. *Pericardial Manifestations of Thyroid Diseases* [online]. 30. květen 2022 [vid. 2022-06-06]. ISSN 15343170. Dostupné z: doi:10.1007/s11886-022-01711-7
- [74] SZYLBERG, Ł., *Histopatologický atlas. HSP Atlas* [online]. 2017 [vid. 2022-06-06]. Dostupné z: <http://www.patologia.cm.umk.pl/atlas/endocrine/thyroid/hashimoto/index.html#&gid=1&pid=2>
- [75] HARTIGAN-O'CONNOR, D.J., L.A. HIRAO, J.M. MCCUNE a S.DANDEKAR. Th17 cells and regulatory T cells in elite control over HIV and SIV. *Current Opinion in HIV*

- and AIDS* [online]. 2011, **6**(3), 221–227 [vid. 2022-06-08]. ISSN 1746-630X. Dostupné z: doi:10.1097/COH.0b013e32834577b3
- [76] AL-MUJAINI, A., M. AL-KHABORI, K. SHENOY a U. WALI. Immunoglobulin G4-Related Disease: An Update. *Oman Medical Journal* [online]. 2018, **33**(2), 97–103 [vid. 2022-06-07]. ISSN 1999768X. Dostupné z: doi:10.5001/omj.2018.20
- [77] KAYNAR, R., M. ULUDAG, N. YALCIN, M.H. TURKCANOGLU a M. CENGIZ. *Hip pain and gait disturbance associated with idiopathic hypoparathyroidism* [online]. 2016 [vid. 2022-06-07]. ISSN 0973709X. Dostupné z: doi:10.7860/JCDR/2016/17011.7595
- [78] MOCELLIN, R., M. WALTERFANG a D. VELAKOULIS. *Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis and management* [online]. B.m.: CNS Drugs. 2007 [vid. 2022-06-08]. ISSN 11727047. Dostupné z: doi:10.2165/00023210-200721100-00002
- [79] PETER TAKIZAWA. Grave's Disease. *Department of Cell Biology* [online]. 2022 [vid. 2022-05-12]. Dostupné z: http://medcell.med.yale.edu/histology/endocrine_systems_lab/graves_disease.php
- [80] TAKIZAWA, P. graves_disease_labels.png (1024×768). *Department of Cell Biology* [online]. 2020 [vid. 2022-05-12]. Dostupné z: http://medcell.med.yale.edu/histology/endocrine_systems_lab/images/graves_disease_labels.png
- [81] WÉMEAU, J.L., M. KLEIN, J.L. SADOUL, C. BRIET a F.L. VÉLAYOUDOM-CÉPHISE. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'Endocrinologie* [online]. 2018, **79**(6), 599–607 [vid. 2022-06-08]. ISSN 00034266. Dostupné z: doi:10.1016/j.ando.2018.09.002
- [82] KUNG, F.P., H.Ch. HUNG, H.Y. OU a T.J. WU. *Graves' ophthalmopathy* [online]. B.m.: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 25. únor 2012 [vid. 2022-06-08]. ISSN 10167390. Dostupné z: doi:10.5005/jp/books/10258_7
- [83] JADIDI, J., M. SIGARI, A. EFENDIZADE, A. GRIGORIAN, S. A. LEHTO a

- S. KOLLA. Thyroid acropachy: A rare skeletal manifestation of autoimmune thyroid disease. *Radiology Case Reports* [online]. 2019, **14**(8), 917–919 [vid. 2022-06-08]. ISSN 19300433. Dostupné z: doi:10.1016/j.radcr.2019.04.021
- [84] GIRGIS, Ch.M., B.L. CHAMPION a J.R. WALL. *Current concepts in Graves' disease* [online]. B.m.: SAGE Publications. 25. červen 2011 [vid. 2022-06-08]. ISSN 20420196. Dostupné z: doi:10.1177/2042018811408488
- [85] WAGNER, L. a Ch. KENREIGH. Bisoprolol. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [online]. B.m.: Elsevier, 2007 [vid. 2022-06-08], 1–5. ISBN 9780080552323. Dostupné z: doi:10.1016/B978-008055232-3.61325-X
- [86] FALHAMMAR, H., C.Ch. JUHLIN, C. BARNER, S.B. CATRINA, Ch. KAREFYLAKIS a J. CALISSENDORFF. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine* [online]. 2018, **60**(1), 185–192 [vid. 2022-06-08]. ISSN 15590100. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-018-1526-3
- [87] HAUGEN, B.R., E.K. ALEXANDER, K.C. BIBLE, G.M. DOHERTY, S.J. MANDEL, Y.E. NIKIFOROV, F.PACINI, G.W. RANDOLPH, A.M. SAWKA, M. SCHLUMBERGER, K.G. SCHUFF, S.I. SHERMAN, J.A. SOSA, D.L. STEWARD, R.M. TUTTLE a L. WARTOFSKY. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [online]. 2016, **26**(1), 1–133 [vid. 2022-06-09]. ISSN 15579077. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2015.0020
- [88] LEE, S.L., Riedels thyroiditis Light. *UpToDate* [online]. 2022 [vid. 2022-06-09]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F73174>
- [89] LEE S.L., *RiedelsthyroiditisLight.jpg (378×258)* [online]. 2022 [vid. 2022-06-09]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/images/ENDO/73174/RiedelsthyroiditisLight.jpg>
- [90] HANSEREE, P., V.B. SALVADOR, I. SACHMECHI a P. KIM. Recurrent Silent Thyroiditis as a Sequela of Postpartum Thyroiditis. *Case Reports in Endocrinology*

- [online]. 2014, **2014**, 1–3 [vid. 2022-06-09]. ISSN 2090-6501. Dostupné z: doi:10.1155/2014/286373
- [91] HAAP, M., Heinz J. ROTH, T. HUBER, H. DITTMANN a R. WAHL. Urinary iodine: Comparison of a simple method for its determination in microplates with measurement by inductively-coupled plasma mass spectrometry. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1), 39835 [vid. 2022-06-10]. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep39835
- [92] SPENCER, C. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Pathology* [online]. 2009, **41**, 17 [vid. 2022-06-12]. ISSN 00313025. Dostupné z: doi:10.1097/01268031-200941001-00041
- [93] SHEEHAN, M.T. *Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed - A review for primary care* [online]. B.m.: Marshfield Clinic. 1. červen 2016 [vid. 2022-06-10]. ISSN 15546179. Dostupné z: doi:10.3121/cmr.2016.1309
- [94] CINQUANTA, L., D.E. FONTANA a N. BIZZARO. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? *Autoimmunity Highlights* [online]. 2017, **8**(1), 9 [vid. 2022-06-10]. ISSN 20383274. Dostupné z: doi:10.1007/s13317-017-0097-2
- [95] KHAN, P., D. IDREES, M.A. MOXLEY, J.A. CORBETT, F. AHMAD, G. VON FIGURA, W.S. SLY, A. WAHEED a I. HASSAN. *Luminol-based chemiluminescent signals: Clinical and non-clinical application and future uses* [online]. B.m.: NIH Public Access. 22. květen 2014 [vid. 2022-06-11]. ISSN 15590291. Dostupné z: doi:10.1007/s12010-014-0850-1
- [96] MOHAMMED, M. a M.P.Y. DESMULLIEZ. Lab-on-a-chip based immunosensor principles and technologies for the detection of cardiac biomarkers: a review. *Lab Chip* [online]. 2011, **11**(4), 569–595 [vid. 2022-06-11]. ISSN 1473-0197. Dostupné z: doi:10.1039/C0LC00204F
- [97] MOHAMMED, M. a M.P.Y. DESMULLIEZ. *A-diagram-illustrating-four-possible-immunoassay-binding-configurations-suitable-for.png (850×596)* [online]. 2011 [vid. 2022-06-11]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/profile/Mpy->

Desmulliez/publication/49704682/figure/fig1/AS:305845884735488@1449930749625
/A-diagram-illustrating-four-possible-immunoassay-binding-configurations-suitable-
for.png

- [98] SIEMENS. *Dimension vista system Flex reagent cartridge FT4*. 2020
- [99] ZHOU, Z., X. SHEN, J. TU a Z.J. ZHU. Large-scale prediction of collision cross-section values for metabolites in ion mobility-mass spectrometry. *Analytical Chemistry* [online]. 2016, **88**(22), 11084–11091 [vid. 2022-06-10]. ISSN 15206882. Dostupné z: doi:10.1021/acs.analchem.6b03091
- [100] KOYYADA, A. a P. ORSU. *Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights* [online]. B.m.: Wolters Kluwer -- Medknow Publications. 1. říjen 2020 [vid. 2022-06-11]. ISSN 10163190. Dostupné z: doi:10.4103/tcmj.tcmj_255_19
- [101] SIEMENS. *Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (aTPO) Atellica™ IM*. 2019
- [102] SIEMENS. *Dimension vista Flex reagent cartridge TSH*. 2019
- [103] LI, Y., S. DING, C. HAN, A. LIU, Z. SHAN, W. TENG a J. MAO. Concentration-dependent Differences in Urinary Iodine Measurements Between Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry and the Sandell-Kolthoff Method. *Biological Trace Element Research* [online]. 2021, **199**(7), 2489–2495 [vid. 2022-06-10]. ISSN 15590720. Dostupné z: doi:10.1007/s12011-020-02381-8
- [104] PETROVA, O.E. a K. SAUER. High-performance liquid chromatography (HPLC)-based detection and quantitation of cellular c-di-GMP. In: *Methods in Molecular Biology* [online]. B.m.: NIH Public Access, 2017 [vid. 2022-06-12], 33–43. ISSN 10643745. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-7240-1_4
- [105] WALKER, K. Spectrometer Technology and Applications [online]. 2013, 1–5 [vid. 2022-06-12]. Dostupné z: <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=10245>
- [106] HAHM, J.R., M.S. LEE, Y.K. MIN, M.K. LEE, K.W. KIM, SEOK JIN NAM, J.H. YANG a J.H. CHUNG. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases.

- Thyroid* [online]. 2001, **11**(1), 73–80 [vid. 2022-06-12]. ISSN 10507256. Dostupné z: doi:10.1089/10507250150500694
- [107] ROSKELL, D.E. a I.D. BULEY. *Fine needle aspiration cytology in cancer diagnosis* [online]. B.m.: BMJ Publishing Group. 31. červenec 2004 [vid. 2022-06-12]. ISSN 09598146. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.329.7460.244
- [108] PALESTINI, N., M. PAPOTTI, A. SAPINO, L. MACRI, R. DURANDO, M. FREDDI, I. FESTINI-MIRA a M.A. FORTUNATO. Fine-needle Aspiration Biopsy of the Thyroid: Review of a 7-Year Experience. *International Journal of Surgical Pathology* [online]. 1994, **1**(3), 171–175 [vid. 2022-06-12]. ISSN 19402465. Dostupné z: doi:10.1177/106689699400100304
- [109] MILES, L.E.M. Properties, variants, and applications of the immunoradiometric assay method. *La Ricerca in Clinica e in Laboratorio* [online]. 1975, **5**(1), 59–72 [vid. 2022-06-12]. ISSN 03905748. Dostupné z: doi:10.1007/BF02910016
- [110] NEČASOVÁ, Děská endokrinologie, Nemocnice Svitavy. In: . B.m. 2022.
- [111] YU, X.B., M. UHDE, P.H. GREEN a A. ALAEDINI. *Autoantibodies in the extraintestinal manifestations of celiac disease* [online]. B.m.: StatPearls Publishing. 20. srpen 2018 [vid. 2022-06-12]. ISSN 20726643. Dostupné z: doi:10.3390/nu10081123
- [112] MASÁŘÍKOVÁ, H. Hodnocení kostního věku. *Klinika dětské radiologie, FN Brno, LF MU Brno* [online]. 2011, 31. Dostupné z: <https://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-radiologie/res/f/hodnoceni-kostniho-veku.pdf>
- [113] SKALICKÝ, *Ultrazvuk štítné žlázy*. 2022. In: . B.m. 2022.
- [114] PACIENTAKA S POPORODNÍ THYREOIDITIDOU. Rozhovor, poporodní thyreoiditida. In: . B.m. 2022.