

## 20 Ochorenia štítnej žľazy a diabetes mellitus: diagnostika tyreopatií a ich liečba

Peter Vaňuga

### 20.1 Úvod

Ochorenie štítnej žľazy je spolu s diabetes mellitus (DM) najbežnejšou poruchou endokrinných žliaz, na obe ochorenia sú liečené desiatky miliónov ľudí.

Výskyt ochorenia štítnej žľazy u diabetika je asi 2-násobne vyšší než u nediabeticov. Percento tohoto výskytu je pomerne vysoké. Ochorenia štítnej žľazy postihujú približne 10–15 % diabetikov, u nediabetickej populácie sa uvádza výskyt tyreopatií obvykle okolo 6 %. Percento výskytu rastie s vekom a je ovplyvnené pohlavím a typom diabetu. Najvyšší výskyt tyreopatií býva u žien s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) vzniknutým v dospelosti, u ktorých býva diagnostikovaná chronická autoimunitná tyreoiditída (AIT) až v 30–45 % prípadoch. Naopak, porucha glukózovej tolerancie (PGT) a DM sa vyskytujú približne u 10–20 % tyreopatií, najčastejšie pri tyreotoxikóze typu morbus Graves Basedow.

Mechanizmy vedúce ku vzniku tyreopatií u DM nie sú ešte celkom objasnené, je isté, že dôležitú úlohu zohrávajú genetické faktory, tzn. rozdiely vo výskyte antigénov HLA II. triedy, najmä typu DR a DQ. Okrem systému HLA II sa vzťahuje k tyreopatiám aj gén pre CTLA4 (cytotoxický T-lymfocytárny antigén). Vzájomné genetické vplyvy na vznik tyreopatií u diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sú zatiaľ úplne nejasné. Ďalším faktorom vzniku ochorenia štítnej žľazy u diabetika môže byť jódopénia, ktorá spôsobuje vznik strumy.

### 20.2 Tyreopatie

Vo všeobecnosti možno rozdeliť ochorenia štítnej žľazy na 2 základné skupiny, a to podľa zmien funkčných, alebo zmien morfológických. Istou mierou osobitnou skupinou sú zmeny zápalové, ktoré sa prelínajú do oboch skupín.

#### 20.2.1 Funkčné zmeny

Funkčné zmeny sú u diabetika podstatne závažnejšie než zmeny morfológické. Môžu sa podieľať na mnohých problémoch súvisiacich s poruchou glycidového metabolizmu. Začiatok funkčnej poruchy štítnej žľazy

môžeme ľahko prehliadnuť, pretože pacient môže príznaky omylom považovať za prejavy starnutia či vyčerpania z nadmerného pracovného zaťaženia. U diabetika o to skôr možno tento stav prehliadnuť a mylne pripisovať príznaky tyreopatie diabetu.

K zisteniu poruchy funkcie štítnej žľazy má nezastupiteľné miesto stanovenie laboratórnych parametrov (tab. 20.1) – diagnostika sa opiera o stanovenie nielen hormónov hypofyziárno-tyreoideálnej osi (tyreostimulačný hormón – TSH, voľný tyroxín – fT4, voľný trijódtyronín – fT3), ale aj o stanovenie protilátok (proti štítnožľazovej peroxidáze – ATPO, proti tyreoglobulínu – ATG, proti TSH-receptoru – TRAK, resp. proti stimulujúcemu imunoglobulínu – TSI). Hrubou orientáciou môže byť aj stanovenie cholesterolu, aj keď jeho interpretácia len v zmysle posúdenia tyreopatie je problematická, nakoľko zmenu lipidov spôsobuje nespočetné množstvo iných agens.

#### 20.2.1.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza môže viesť k väčšej labilite DM, resp. rozkolísaniu metabolickej kompenzácie, zvyšuje frekvenciu ťažko korigovateľných hypoglykémii a vedie k zvyšovaniu množstva lipidov v sére.

Príčina vzniku hypotyreózy je rôzna – najčastejšie sa jedná o primárnu hypotyreózu na autoimúnnom podklade (AIT), menej často je príčinou hypotrofia štítnej žľazy, stav po subakútnom zápale a nesmieme zabúdať ani na iatrogénne navodenú hypotyreózu po operácii štítnej žľazy.

K **diagnóze** okrem základného vyšetrenia (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) dospejeme stanovením TSH (zvyššené), fT4 (normálne alebo znížené) a protilátok (pozitívne ATG, ATPO ak sa jedná o AIT). Hodnota cholesterolu je zvýšená. Pomocou nám môže byť ultrasonografia (USG), ktorá posúdi veľkosť a štruktúrne zmeny typické pre niektoré tyreopatie (vid' nižšie). Pri rozvinutej hypotyreóze môže byť ďalším pomocným vyšetrením EKG (bradykardia).

Liečba hypotyreózy spočíva v doživotnom podávaní syntetického hormónu štítnej žľazy (v tabletách), kto-

Tab. 20.1 | Funkčné poruchy štítnej žľazy – laboratórne parametre a ultrasonografia

tyreopatia	TSH	fT4	ATPO	TSI	CRP, FW	USG
<b>hypotyreóza</b>						
autoimúnná	H	L, N	H	N	N	N, S, Hy
iná	H	L, N	N	N	N	N, S, Hy, 0
<b>hypertyreóza</b>						
autoimúnná	L	H (N)	H	H	N	N, S
iná	L	H (N)	N	N	N	N, S
<b>subakútna tyreoiditída</b>						
1. štádium	L	H	N	N	H	N, H
2. štádium	H, N	L, N	N	N	N	N, L

H – vysoké N – norma L – nízke S – struma Hy – hypotrofia 0 – bez nálezu parenchýmu

rého dávka sa vekom a v súvislosti s dĺžkou ochorenia môže zvyšovať. Dávka substitučnej liečby sa pohybuje vo väčšine prípadov od 25 µg do 150 µg levotyroxínu.

### 20.2.1.2 Hypertyreóza

**Etiologické** agens vzniku hypertyreózy je taktiež rôzne, najčastejšie sú to hypertyreózy na autoimúnnom podklade (ochorenie Gravesa-Basedowa, Hashimotova toxikóza), menej často toxické adenómy, prvá fáza subakútnej tyreoiditídy a ako u hypotyreózy nesmieme zabúdať ani na iatrogénne navodenie hyperfunkčného stavu v zmysle nadmerného užívania dávky tyreoidálnych hormónov.

Najzávažnejšou hypertyreózou, ktorá patrí do skupiny autoimúnnych tyreopatií, je **tyreotoxikóza** (autoimúnná hypertyreóza, ochorenie Gravesa-Basedowa). U diabetikov sa najčastejšie vyskytuje u mladých žien a je často obávanou komplikáciou v popôrodnom období. Tyreotoxikóza u diabetika vedie k zvýšenej spotrebe inzulínu, ketoacidóze a chudnutiu. U mladších jedincov sú väčšinou plne prítomné známky nadmerného pôsobenia hormónov – potenie, zvýšená nervozita a vnútorný nepokoj, búšenie srdca (tachykardia, palpitácie) a tras rúk. Starší diabetici môžu mať klinické príznaky len mierne, a tým pádom môžu uniknúť pozornosti.

**Diagnózu** okrem základného vyšetrenia (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) zistíme stanovením hormónov – potlačené TSH, vysoké fT4 a fT3, taktiež zvýšené protilátky ATPO, ATG, ale aj protilátky stimulujúce (TRAK, resp. TSI). Hodnoty cholesterolu sú zvyčajne nízke. Diagnózu upresníme USG-vyšetrením (difúzna struma so zvýšenou vaskularizáciou, oblúkové kontúry lalokov s typickými USG-charakteristikami). Kedysi hojne používané scintigrafické vyšetrenie (až na výnimky takmer úplne vytlačilo USG-vyšetrenie) je indikované len vtedy, ak zistíme hypertyreózu a podľa USG-nodozity v štítnej žľaze so zmenami typickými pre autoimúnnu postihnutie – scintigrafia rozlíši, či sa jedná o toxický adenóm („horúci“ uzol) alebo o hyperfunkciu okolitého parenchýmu („studeny“ uzol).

**Liečba** hypertyreózy spočíva v zahájení tyreostatickej liečby (metimazol, propylciltiouracil), ktorá je však zdĺ-

havá – môže trvať mesiace až roky. Treba poznamenať, že nepriaznivé dôsledky tyreotoxikózy na kompenzáciu diabetu pretrvávajú niekoľko týždňov až mesiacov aj po ukludnení hypertyreózy. Mnohokrát pri pokuse vysadiť tyreostatickú liečbu aktivita tyreotoxikózy znovu vzplánie (relaps toxickej aktivity). Trvalým riešením je jednoznačne indikácia operačného riešenia čo najskôr po ukludnení aktivity hypertyreózy – najlepšie na špecializovanom pracovisku. Po operácii je pacient vzhľadom k rozvoju sekundárnej hypotyreózy doživotne substituovaný syntetickým hormónom štítnej žľazy (podobne ako pri primárnej hypotyreóze).

Pre úplnosť treba uviesť aj možnosť rozvoja tzv. **očného príznaku, exoftalmu**. Pôsobením protilátkovej aktivity, resp. ukladania imunokomplexov do okohybných svalov dochádza k vystúpeniu očných bulbov (protrúzia) s následkom nedovierania viečok (lagofthalmus), ďalej k zníženiu pohyblivosti okohybných svalov, a tým k vzniku dvojitého videnia (diplopia). Niekedy dôjde k fixácii oka, čím vzniká škúlenie (strabizmus). Aj z tohto dôvodu je nutné rýchle a definitívne riešenie tyreotoxikózy operačne skôr, než by sa tento príznak stačil vyvinúť, nakoľko očné zmeny bývajú zväčša trvalé a ťažko korigovateľné.

### 20.2.2 Morfológické zmeny

Morfologické zmeny nie sú u diabetikov častejšie než u nediabetickej populácie.

Na rozdiel od funkčných tyreopatií nám k **diagnostike** morfológických zmien laboratórne parametre nepomôžu. Nezastupiteľné miesto tu hrá USG-vyšetrenie (tab. 20.2), ktorým môžeme posúdiť veľkosť a tvar štítnej žľazy, štruktúru parenchýmu (dôležité pre posúdenie autoimúnnych zmien), ložiskové zmeny (uzly, pseudocysty atď). V prípade uzlových zmien môže doplniť informáciu o štruktúre a funkčnosti uzlov (resp. o ich povahe v zmysle malignity) perkutánna aspiračná biopsia (PAB), ktorá následným cytologickým vyšetrením náteru môže rozlíšiť benígne a malígne bunky, ale aj zápalové zmeny. CT- alebo MRI-vyšetrenie paradoxne nemajú lepšiu rozlišovaciu schopnosť než USG, sú neprimerane drahé a k diagnostike tyreopatií v štandardnej klinickej praxi nevhodné. Kedysi hojne používané scintigrafické vyšet-

Tab. 20.2 | Morfológické zmeny štítnej žľazy

ultrasonografický nález	
sledované parametre	
veľkosť	hypotrofia – normálny objem – struma (difúzna, nodózna)
echogenita	normoechogénny – hypoechogénny parenchým
štruktúra	normálna – zrnitá – plstový vzhľad – sieťovitá štruktúra
prekrvenie parenchýmu	hypervaskularizácia – znížená vaskularizácia
uzly	normoechogénne – hyperechogénne – hypoechogénne
ohraničenie uzlov	s lemom – bez lemu – nezreteľne demarkované
prekrvenie uzlov	na periférii – v celom uzle – bez prekrvenia
elasticita uzlov	stupnica 1–5
cystoidy, kavity	anechogénne ložiská – posthemoragická pseudocysta
kalcifikáty	drobné hyperreflexné echá – hrubé kalcifikáty samostatne – v parenchýme alebo v uzloch

renie je indikované len v 3 prípadoch – 1. hyperfunkčná nodózna struma, 2. u stavov po totálnej strumektómii pre neopláziu (ak chceme nájsť možné rezíduum, alebo metastázu), 3. ak hľadáme ektopicky uložené tkanivo štítnej žľazy (sublingválna, resp. ovariálna struma).

### Zmena veľkosti štítnej žľazy

Zmena veľkosti štítnej žľazy je jednou z morfológických zmien zisťovaná **volumetriou**. Zväčšenú štítnu žľazu nazývame strumou (a teda nie vždy je správny diagnostický záver, keď hovoríme o strume pri každej tyreopatii) – v literatúre sa uvádza horná hranica normálneho objemu u mužov 20–25 ml, u žien 16–20 ml. Podľa rôznej etiológie rozoznávame difúznú normechogénnu strumu (bez podstatných echoštruktúrnych zmien v USG-obraze), difúznú hypoechogénnu strumu s rozlične hrubou textúrou (pri autoimunitnom postihnutí na podklade AIT) a difúznú basedowskú strumu (typická pre hypertyreózu pri ochorení Gravesa-Basedowa). Ak je v parenchýme zväčšenej štítnej žľazy prítomný uzol, hovoríme o nodóznej strume. V prípade viacerých uzlov je to multinodózna struma. Naopak z rôznych dôvodov môže dochádzať aj k zmenšovaniu objemu, vtedy hovoríme o hypotrofii (objem < 4 ml), resp. atrofii štítnej žľazy (napr. pri atrofickom variante AIT). Nesmieme zabudnúť ani na stavy po operácii strumy, pri ktorých môžeme po subtotalnej strumektómii nájsť rôzne veľké rezíduá, pri tyreoidektómii nie je na USG-zobrazení viditeľný žiadny parenchým štítnej žľazy.

### Pseudocysty

Takmer všetky kavity popisované pri rutinnom USG-vyšetrení ako bežné cysty alebo cystoidy sú vlastne pseudocystami, pretože nie sú pravými cystami v patofyziologickom zmysle (nemajú vlastnú výstelku). Správne by sa teda malo v popise uvádzať slovo pseudocysta. Sú častým USG-nálezom, niekedy náhodným – z klinického hľadiska nie sú významné. Výnimkou sú posthemoragické pseudocyty, ktoré môžu dosahovať veľkých rozmerov (anamnesticky pacient udáva objavenie sa „hrče na krku“ behom krátkej chvíle) – v tom prípade pristupujeme k evakuačnej punkcii, resp. pri opakovanom naplnení takejto pseudocysty aj k operačnému zákroku.

### Nodusy (uzlové zmeny)

Ložiskové uzlové zmeny (nodusy) v štítnej žľaze sa môžu, ale vôbec nemusia klinicky prejavovať, preto je aj široké spektrum možných príznakov, ktoré nás môžu viesť k podozreniu na nodóznú strumu. Pri uzlových zmenách väčších rozmerov sú to najčastejšie pocity zavádzania a tlaku v oblasti krku, zhoršenie prehĺtania alebo dýchania, objavenie sa chrápania. Pri uzloch v nezväčšenej štítnej žľaze býva priebeh je asymptomatický a často je nález takéhoto uzla vecou náhody či preventívnej prehliadky (USG). Laboratórne parametre sú rôzne, podľa hormonálnej aktivity ložísk a okolitého parenchýmu to môže byť hypothyreóza, eutyreóza ale aj hypertyreóza (toxický adenóm) – vo väčšine je stav normofunkčný. Nezastupiteľné miesto v diagnostike má už spomínaná ultrasonografia, bez ktorej

si v dnešnej dobe neporadíme. Podľa echoštruktúrnych zmien (echogenita, textúra, vaskularizácia, elasticita, ohraňovanie uzlov, posúdenie útlakového syndrómu, prítomnosť zväčšených regionálnych uzlín) môžeme s veľkou pravdepodobnosťou posúdiť etiológiu uzlov v zmysle benigného nálezu či neoplázie. V prípade benigného nálezu posudzujeme veľkosť ložiskových zmien (pri veľkosti uzla > 30 mm uvažujeme o operačnom riešení), početnosť ložísk, útlak na okolité štruktúry (deviácia trachey – tu nám môže pomôcť aj röntgenologické vyšetrenie hornej hrudnej apertúry), rastovú tendenciu (rozmery uzlov s časovým odstupom) – vďaka komplexnému obrazu sa môžeme vyjadriť k liečebnému postupu v zmysle novej medikamentózne (blokačnej) terapie alebo operačného riešenia. Pri podozrení na neopláziu, napríklad nález hypoechogénneho uzla, nezreteľne demarkovaného s hrubou textúrou prítomnými hyperreflexnými krátkymi prúžkami so zvýšenou vaskularizáciou, s prípadným nálezom zväčšenej regionálnej lymfatickej uzliny (LU) indikujeme PAB. Následne podľa výsledku cytológie (Bethesda klasifikácia) pri náleze suspektného karcinómu odporúčame tyreoidektómiu (prípadne s odstránením bloku LU) a s ďalším doliečením podľa typu karcinómu (podanie radiojódu Na<sup>131</sup>I, aktinoterapia, chemoterapia, prípadne ďalšie). V súvislosti s neopláziami treba spomenúť laboratórne stanovenie tyreoglobulínu, tento má zmysle vyšetrovať až po operačnom vyriešení problému. Keďže funguje ako marker novej recidívy základného procesu, nemá diagnostickú výpovednú hodnotu ako ukazovateľ malignity pri nodóznej strume. Pri kombinácii hypertyreózy s nálezom nodóznej strumy je možné doplniť scintigrafické vyšetrenie, ako bolo spomínané vyššie.

### 20.2.3 Zápalové zmeny

Zápalové zmeny Sú častejšie, než sa v nedávnej minulosti myslelo – najmä asymptomatické a subklinické formy lymfocytárnej tyreoiditídy (AIT), ktorá sa v priebehu života nemusí prejavovať klinicky vôbec a nález zvýšených protilátok či zmien echoštruktúry parenchýmu štítnej žľazy je viac-menej nálezom náhodným. Ochorenie je výrazne častejšie u žien, častá je dedičná previazanosť (veľakrát sa liečia celé rodiny a pokolenia).

**Autoimúne postihnutie štítnej žľazy** je hlavnou príčinou funkčných porúch (kap. 20.2.1, s. 202n). Už z názvu je zrejmé, že sa jedná o ochorenie spôsobené zvýšenou tvorbou protilátok, ktoré sú namierené proti štítnej žľaze. Logicky vzaté je prirodzené, že najvyšší výskyt autoimúnných tyreopatií je u pacientov s DM1T, keďže aj toto ochorenie, ktoré vedie k absolútnemu deficitu inzulínu, patrí do skupiny autoimúnných ochorení.

#### 20.2.3.1 Chronická autoimúnná tyreoiditída

Chronická autoimúnná tyreoiditída (AIT) je tiež označovaná ako **Hashimotova tyreoiditída**, resp. **chronická difúzna lymfocytárna tyreoiditída**.

**Príčinou** je porucha imunity (autoimunita) v zmysle produkcie protilátok proti štítnej žľaze, ktoré ničia parenchým štítnej žľazy, a tým môžu spôsobiť hypofunk-

ciu (hypotyreózu). Diagnóza sa opiera najmä o opakovane zvýšené protilátky proti štítnožľazovej peroxidáze, resp. mitochondriám (AntiThyroidPerOxidase antibodies – ATPO, resp. AnTiMitochondrial antibodies – ATM), ktoré bývajú sprevádzané aj zvýšenými protilátkami proti tyreoglobulínu (ATG). Prípadnú poruchu funkcie pri AIT najlepšie možno sledovať stanovením TSH a fT4 – u AIT môže byť stav normofunkčný, alebo môže byť prítomná hypotyreóza. Ultrasonograficky môžeme vidieť rôzne varianty AIT – od atrofickej a hypotrofickej štítnej žľazy cez normálnu veľkosť až po difúznú strumu. USG-obraz má typické sú štrukturálne zmeny v zmysle zníženej echogenity a preriednutej, hrubej textúry parenchýmu. Je potrebné zdôrazniť, že v prípade zistenia AIT je nutné pacienta doživotne sledovať a dispenzarizovať, pretože toto ochorenie je trvalé (doživotné). Z pôvodne normofunkčného stavu sa postupom času (ale takmer vždy) rozvinie hypotyreóza, ktorú treba čo najskôr zachytiť a liečiť. Protilátky pretrvávajú zvýšené veľmi dlho (taktiež väčšinou doživotne), ich samotné zvýšenie nespôsobuje žiadne klinické obtiaže.

#### 20.2.3.2 Subakútna tyreoiditída

**Etiológia** nie je úplne doriešená, jednou z možností je vírusový pôvod. Dôležité však je, že tento zápal je typický svojím klinickým obrazom, prejavmi hormonálnych zmien a USG-obrazom. Často je začiatkom všetkého banálna infekcia horných ciest dýchacích, následne po 2–3 týždňoch nastúpi bolesť v oblasti krku (štítnej žľazy) migrujúceho charakteru, subfebrílie, v laboratórnom obraze vysoké sedimentácia (FW) a C-relatívny proteín (CRP). Ak sa na ochorenie myslí **diagnostika** je potvrdená USG-vyšetrením, pri ktorom nájdeme plazivé hypoechogénne ložiská s plynulým prechodom do okolitého normálneho parenchýmu štítnej žľazy – na

dotyk sondou v týchto miestach je algická reakcia. Hormonálne v 1. štádiu nachádzame hypertyreózu (zvýšené fT4, potlačené TSH), ktorú však neliečime tyreostatikami (etiológia je z rozpadu buniek) – stav riešime symptomaticky betablokátorom. Postupom času, pri ústupe zápalu zachytíme prechod do hypotyreózy, pro ktorom je nutná substitučná liečba (zväčša taktiež doživotná). Celý proces je dlhodobý, môže trvať týždne až niekoľko mesiacov. V prípade diagnostických rozpakov môžeme vyšetrenie doplniť o PAB, ktoré prinesie typický nález mnohoadrových buniek v cytologickom nátere.

#### 20.2.3.3 Akútna tyreoiditída

Akútna tyreoiditída je to vzácny typ zápalu, bakteriálneho (prípadne TBC) pôvodu. Vzniká zanesením baktérii do parenchýmu štítnej žľazy (úraz, septické stavy a pod).

### 20.3 Odporúčania do praxe

**Každý diabetik**, najmä pacient s diabetes mellitus 1. typu, **by mal byť cielene vyšetrený na možné ochorenie štítnej žľazy** – nepostačuje vyšetrenie hormónov štítnej žľazy (TSH, fT4), nevyhnutne je stanovenie protilátok (ATPO, ATG). Pri podozrení na hypertyreózu doplniť protilátky TSI, v prípade nestability DM alebo rozvoja EO neváhať v indikácii definitívneho operačného doriešenia (tyreidektómia). Záchyt pozitívnych protilátok proti štítnej žľaze znamená doživotnú dispenzarizáciu pacienta v zmysle možného vývoja poruchy funkcie (hypotyreózy). Nezaštipiteľným vyšetrením pre diagnostiku morfológických zmien v štítnej žľaze (objem, uzly, zmeny štruktúry) je USG, sonografické vyšetrenie by malo byť súčasťou skriningu každého diabetika. Včasnou diagnostikou ktoréhokoľvek ochorenia štítnej žľazy sa môžeme vyhnúť početným diabetickým dekompenzáciám a komplikáciám.