

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Natálie Volfová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Natálie Volfová

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

**AUTOIMUNNÍ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A JEJICH
SOUVISLOST S TĚHOTENSTVÍM A ONKOLOGIÍ**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ondřej Topolčan CSc.

PLZEŇ 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29. 3. 2024

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Volfová Natálie

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Autoimunní onemocnění štítné žlázy a jejich souvislost s těhotenstvím a onkologií

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Počet stran – číslované: 37

Počet stran – nečíslované: 22

Počet příloh: 2

Počet titulů použité literatury: 31

Klíčová slova: štítná žláza, autoimunní onemocnění, TSH, anti-TPO, fT4

Souhrn:

Bakalářská práce se zaměřuje na význam vyšetření protilátek proti štítné žláze u těhotných a u osob s nádorovým onemocněním. Práce má dvě části – teoretickou a praktickou. V teoretické části je popsána anatomie, histologie a fyziologie štítné žlázy, charakteristika hormonů a protilátek proti štítné žláze. Dále jsou popsána autoimunní onemocnění štítné žlázy, při kterých dochází ke vzniku protilátek proti štítné žláze, jedná se především o Hashimotovu tyreoiditu a Gravesovu-Basedowovu chorobu. Závěr teoretické části je věnován současným možnostem laboratorní diagnostiky autoimunních onemocnění štítné žlázy, včetně popisu jednotlivých laboratorních metod. Těžištěm práce je praktická část, která se zabývá statistickým zpracováním a retrospektivním i prospektivním vyhodnocením vyšetření parametrů štítné žlázy – TSH, fT4 a anti-TPO u těhotných a nemocných s nádorovými onemocněními. Využit byl klinický materiál Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice v Plzni mezi lety 2002 až 2020. Závěrem práce jsou konkrétní doporučení pro vyšetřování parametrů štítné žlázy u těhotných žen a onkologických pacientů v klinické praxi.

Abstract

Surname and name: Volfová Natálie

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Autoimmune diseases of the thyroid gland and its connection with pregnancy and oncology

Consultant: prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Number of pages – numbered: 37

Number of pages – unnumbered: 22

Number of appendices: 2

Number of literature items used: 31

Keywords: thyroid gland, autoimmune disease, TSH, anti-TPO, fT4

Summary:

The bachelor thesis focuses on the importance of thyroid antibody testing in pregnant women and people with cancer. The thesis has two parts - theoretical and practical. The theoretical part describes the anatomy, histology and physiology of the thyroid gland, the characteristics of hormones and thyroid antibodies. In addition, autoimmune thyroid diseases in which thyroid antibodies are produced are described, in particular Hashimoto's thyroiditis and Graves-Basedow disease. The theoretical part concludes with the current possibilities of laboratory diagnostics of autoimmune thyroid diseases, including a description of individual laboratory methods. The focus of the thesis is the practical part, which deals with statistical processing and retrospective and prospective evaluation of thyroid parameters - TSH, fT4 and anti-TPO in pregnant women and patients with cancer. The clinical material of the Department of Immunochemical Diagnostics of the University Hospital in Pilsen between 2002 and 2020 was used. The conclusion of the thesis are specific recommendations for the investigation of thyroid parameters in pregnant women and cancer patients in clinical practice.

Předmluva

Téma bakalářské práce jsem volila tak, aby souviselo s aktuálními problémy českého zdravotnictví a rutinní praxí. V současné době dochází k výraznému nárůstu autoimunních onemocnění. Parametry autoimunních onemocnění štítné žlázy jsou protilátky proti bílkovinám štítné žlázy. Autoimunní onemocnění jsou jednak příčinou poruchy funkce štítné žlázy, ale současně i zhoršují průběh některých fyziologických stavů – těhotenství, nebo souvisí s chorobnými stavy např. nádory.

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, CSc. za odborné vedení práce, poskytování cenných rad, materiálních podkladů a za čas, který mi věnoval. Dále děkuji své rodině za podporu a trpělivost.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ	11
SEZNAM OBRÁZKŮ	12
SEZNAM TABULEK	13
SEZNAM ZKRATEK	14
ÚVOD.....	16
TEORETICKÁ ČÁST	17
1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA	17
1.1 Anatomie, histologie a fyziologie.....	17
1.2 Syntéza a vlastnosti hormonů štítné žlázy	19
1.2.1 Tyroxin (tetrajodtyronin, T4) a trijodtyronin (T3)	19
1.2.2 Kalcitonin	20
1.2.3 Význam esenciálních prvků pro funkci štítné žlázy	20
1.3 Řízení sekrece a produkce hormonů štítné žlázy (T3 a T4)	21
1.4 Transportní bílkoviny	22
1.4.1 Tyroxin vážící globulin (TBG).....	22
1.4.2 Transtyretin (TTR)	23
1.4.3 Albumin	23
1.4.4 Tyroxin vážící lipoprotein (T4 BL).....	23
1.5 Autoprotilátky proti štítné žláze	23
1.5.1 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO)	24
1.5.2 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg).....	24
1.5.3 Protilátky proti TSH receptoru (anti-TSH).....	24
1.5.4 Přehled pozitivních protilátek u autoimunních onemocnění	24
2 DIAGNOSTIKA AUTOIMUNNÍCH ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	26
2.1 Chronická autoimunní tyreoiditida (Hashimotova tyreoiditida)	26
2.1.1 Příznaky Hashimotovy tyreoiditidy.....	26
2.1.2 Diagnostika Hashimotovy tyreoiditidy.....	27
2.1.3 Terapie Hashimotovy tyreoiditidy	27
2.1.4 Hypotyreóza způsobena Hashimotovou chorobou a těhotenství.....	28
2.2 Gravesova-Basedowova choroba	28
2.2.1 Příznaky Gravesovy-Basedowovy choroby.....	28
2.2.2 Diagnostika Gravesovy-Basedowovy choroby	28
2.2.3 Terapie Gravesovy-Basedowovy choroby.....	29
2.2.4 Tyreotoxikóza způsobená GB chorobou a těhotenství.....	29
3 METODY STANOVENÍ HORMONŮ A PROTILÁTEK ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	30

3.1	Radioimunoanalytické metody	30
3.1.1	Imunoradiometrická imunoanalýza (IRMA).....	30
3.2	Luminiscenční metody	30
3.2.1	Chemiluminiscenční imunoanalýza (CLIA).....	31
3.3	Enzymová imunoanalýza (EIA)	31
3.3.1	Enzymová imunoanalýza s chemiluminiscenční detekcí	31
PRAKTICKÁ ČÁST		33
4	CÍL A ÚKOLY PRÁCE	33
4.1	Hlavní cíl	33
4.2	Dílčí cíle	33
5	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY	34
6	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU	35
7	METODIKA PRÁCE	36
7.1	Stanovení tyreotropinu (TSH) v séru	36
7.2	Stanovení volného tyroxinu (fT4) v séru.....	36
7.3	Stanovení protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) v séru	36
7.4	UniCel DxI 800 Beckman Coulter	37
7.5	UniCel DxI 9000 Beckman Coulter	38
7.6	Referenční meze	38
8	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ	40
8.1	Změny parametrů funkce štítné žlázy během těhotenství	40
8.1.1	Vyšetření provedené v 1. trimestru.....	40
8.1.2	Vyšetření provedené v 5. – 6. měsíci těhotenství	41
8.1.3	Vyšetření provedené po porodu.....	42
8.1.4	Vyšetření provedené v šestinedělí	42
8.2	Změny parametrů funkce štítné žlázy v důsledku léčby nádorových onemocnění ozařováním v horní polovině hrudníku	44
8.2.1	Charakteristika sledovaného souboru.....	44
8.2.2	Manifestace hypotyreózy u pacientů po ozařování v horní polovině hrudníku 45	
8.3	Výskyt protilátek proti štítné žláze (anti-TPO, anti-Tg) u pacientů s nádorovými onemocněními	47
8.3.1	Charakteristika sledovaného souboru.....	47
8.3.2	Sledování positivity protilátek anti-TPO a anti-Tg u onkologických pacientů48	
DISKUZE		50
ZÁVĚR.....		52
SEZNAM LITERATURY.....		53
SEZNAM PŘÍLOH		57

PŘÍLOHY	58
Příloha A – Povolení sběru informací ve FN Plzeň	58
Příloha B – Algoritmus screeningového vyšetření v těhotenství	59

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Zastoupení pohlaví sledovaného souboru	44
Graf 2 Zastoupení druhů nádorů u sledovaných pacientů	45
Graf 3 Souhrnné počty hypotyreóz vzniklých po ozařování	46
Graf 4 Zastoupení pohlaví sledovaného souboru	47
Graf 5 Procentuální zastoupení nádorů sledovaného souboru.....	48
Graf 6 Frekvence positivity protilátek u nádorových onemocnění	48

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Štítná žláza	17
Obrázek 2 Struktura štítné žlázy	18
Obrázek 3 Syntéza tyreoidálních hormonů	19
Obrázek 4 Hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidální osa.....	22
Obrázek 5 Analyzátor UniCel DxI 800	37
Obrázek 6 Analyzátor UniCel DxI 9000	38

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled vazeb tyreoidálních hormonů na transportní bílkoviny.....	23
Tabulka 2 Protilátky u autoimunních onemocnění.....	25
Tabulka 3 Referenční meze využitých analytů štítné žlázy	39
Tabulka 4 Výsledky těhotných vyšetřovaných v 1. trimestru	41
Tabulka 5 Výsledky těhotných vyšetřovaných v 5. - 6. měsíci těhotenství	41
Tabulka 6 Výsledky těhotných vyšetřovaných po porodu	42
Tabulka 7 Výsledky pacientek vyšetřovaných v šestinedělí	43
Tabulka 8 Manifestace hypotyreózy u pacientů po ozařování v horní polovině hrudníku .	45
Tabulka 9 Procentuální záchyty protilátek proti štítné žláze u onkologicky nemocných ...	49

SEZNAM ZKRATEK

ALP	Alkalická fosfatáza
Anti-Tg.....	Protilátka proti tyreoglobulinu
Anti-TPO	Protilátka proti tyreoidální peroxidáze
Anti-TSH	Protilátka proti tyreotropinu
CLIA	Chemiluminiscenční imunoanalýza
DIT.....	Dijodtyrozin
ECT	Extracelulární tekutina
EIA.....	Enzymová imunoanalýza
FN	Fakultní nemocnice
ft3.....	Volný trijodtyronin
ft4.....	Volný tyroxin
GB	Gravesova-Basedowova choroba
H ₂ O	Voda
H ₂ O ₂	Peroxid vodíku
³ H.....	Izotop vodíku tritium
hCG.....	Choriový gonadotropin
HRP.....	Křenová peroxidáza
I.....	Jód
I ⁻	Jodidový aniont
¹²⁵ I.....	Izotop jódu 125
IRMA	Imunoradiometrická imunoanalýza
MIT	Monojodtyrozin

Na ⁺	Sodný kationt
OID	Oddělení imunochemické diagnostiky
PO ₄ ³⁻	Fosforečnanový aniont
rT3.....	Reverzní trijodtyronin
RIA.....	Radioimunoanalýza
Se	Selen
T3	Trijodtyronin
T4.....	Tyroxin
T4 BL.....	Tyroxin vážící lipoprotein
TBAb	Inhibující protilátky proti tyreotropinu
TBG	Tyroxin vážící globulin
Tg.....	Tyreoglobulin
TPO.....	Tyreoidální peroxidáza
TRH	Tyreoliberin
TSH.....	Tyreotropin
TTR.....	Transtyretin
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

ÚVOD

Štítná žláza patří mezi endokrinní orgány neboli žlázy s vnitřní sekrecí a její hormony ovlivňují lidský organismus ve všech fázích života. Hormony štítné žlázy ovlivňují metabolismus lipidů, sacharidů, bílkovin, správný růst, regulaci a vývoj jedince, a přispívají i k celkové duševní pohodě. Hladiny tyreoidálních hormonů v krevním oběhu ovlivňují životně důležité orgány jedince – srdce, nervový systém, či termoregulační centrum mozku, a jejich nesprávný poměr vyvolává vážné zdravotní obtíže. Nejčastější příčinou poruch funkce štítné žlázy jsou autoimunní onemocnění. Základní charakteristikou těchto onemocnění je tvorba protilátek proti proteinům štítné žlázy (např. tyreoidální peroxidáze nebo tyreoglobulinu). Nejčastějšími autoimunními onemocněními štítné žlázy jsou Hashimotova tyreoiditida, obvykle doprovázená snížením funkce štítné žlázy – hypotyreóza a Gravesova-Basedowova choroba, při které naopak bývá funkce štítné žlázy zvýšena – hypertyreóza. Jedná se o velice častá onemocnění, a zároveň nejčastější autoimunní choroby. Velmi vzácně jsou tyto choroby smrtelné, většinou nacházíme dostatečnou léčbu, i tak ale mohou život velmi komplikovat. (Marek, 2017)

Štítná žláza ovlivňuje v lidském těle řadu fyziologických pochodů, ale má i souvislost s řadou chorobných stavů. Tato práce je věnována souvislosti s těhotenstvím a nádorovými chorobami.

Těhotenství je komplexní fyziologický stav, během kterého dochází ke změnám hladin hormonů a obecně i celého metabolismu. Porucha funkce štítné žlázy a přítomnost auto-protilátek může ovlivnit celý reprodukční proces, a vést ke komplikacím u matky, plodu a novorozence. V těhotenství trpí 5 % těhotných žen sníženou funkcí štítné žlázy a 10 % těhotných žen má pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze. Z tohoto důvodu je zcela zásadní sledování hladin hormonů a protilátek proti štítné žláze v rámci těhotenského screeningu a následné kontroly u endokrinologa v případě patologie. Porucha funkce štítné žlázy, hypertyreóza a hypotyreóza autoimunního původu, je považována za rizikový faktor vzniku nádorového onemocnění. Existuje korelace mezi funkcí štítné žlázy a rizikem vzniku nádoru, přičemž porucha štítné žlázy může být důsledkem již existujícího, anebo predispozicí pro vznik nového nádorového onemocnění. Z tohoto důvodu je důležité sledovat hladiny hormonů a protilátek proti štítné žláze i u onkologických pacientů zejména v průběhu léčby nádorového onemocnění. (Zamrazil, 2010; Hemminki, 2020)

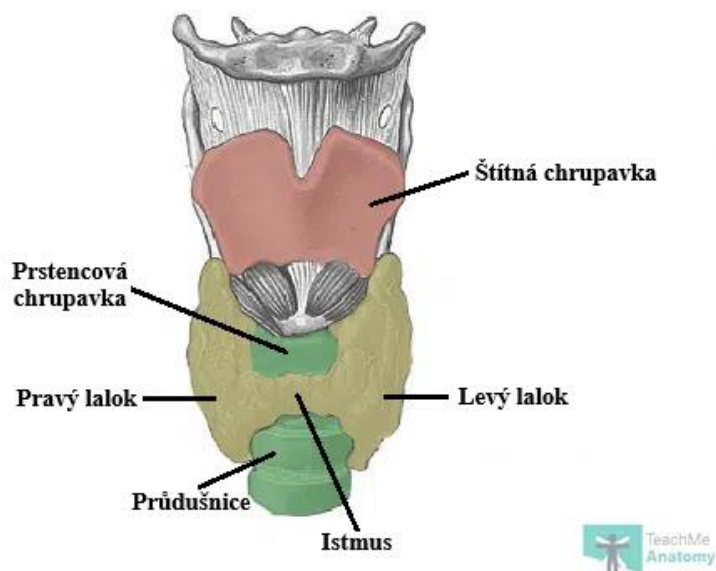
TEORETICKÁ ČÁST

1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

1.1 Anatomie, histologie a fyziologie

Štítná žláza (glandula thyroidea) je žláza motýlovitého tvaru patřící do skupiny žláz s vnitřní sekrecí. Nalézá se vpředu na krku zhruba v úrovni obratlů C5 až Th1 a leží na chrupavce štítné (cartilago thyroidea). Po obou stranách je kryta pouzdrem. Štítná žláza jako celek má délku 3–4 cm, šířku 6–7 cm a hmotnost 15–25 g. Skládá se z pravého (lobus dexter) a levého laloku (lobus sinister), které jsou spojeny v dolní části můstkem (isthmus). Laloky mají délku 3–4 cm a šířku 2-3 cm. Anatomickou stavbu popisuje obrázek č. 1. (De Felice, 2016)

Obrázek 1 Štítná žláza

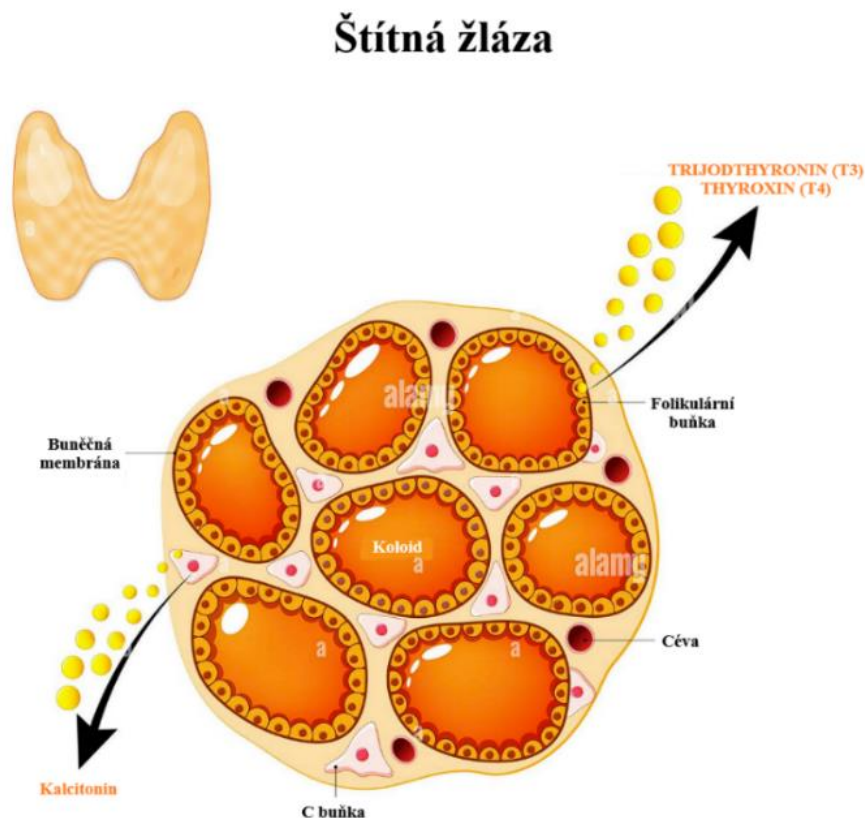


Zdroj: <https://teachmeanatomy.info/neck/viscera/thyroid-gland/>

Štítná žláza sestává ze dvou typů buněk – folikulárních a parafolikulárních. Folikulární buňky jsou funkčními jednotkami štítné žlázy a jsou tvořeny speciálními jednovrstevnými buňkami – tyreocyty. Tyreocyty produkují do folikulů tekutinu (koloid), která obsahuje velké množství glykoproteinu tyreoglobulinu, který úzce souvisí s tvorbou hormonů štítné žlázy – trijodtyroninem (T3) a tyroxinem (T4). Lidský tyreoglobulin je glykoprotein tvořící se v endoplazmatickém retikulu tyreocytu, skládá se ze dvou podjednotek, obsahuje až 115

tyrozinových zbytků a poskytuje hlavní polypeptidový řetězec pro syntézu a skladování hormonů T3 a T4. Parafolikulární buňky, označované také jako C-buňky, produkují hormon kalcitonin. Histologickou stavbu popisuje obrázek č. 2. (Karlíková, 2013; Gardner, 2018)

Obrázek 2 Struktura štítné žlázy



Zdroj: <https://www.alamy.com/stock-photo/thyroid-gland-anatomy.html?sortBy=relevant>

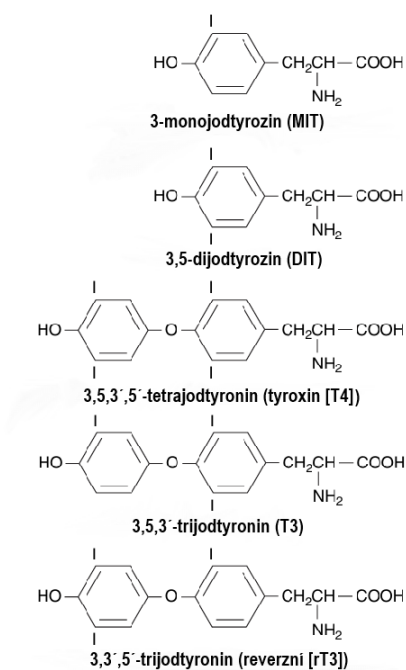
Hlavním úkolem štítné žlázy je vychytávat a skladovat jód z krevního oběhu a syntetizovat hormony T3 a T4. Jód je klíčovou strukturální složkou hormonů štítné žlázy. Za adekvátní denní příjem jódu se považuje 150–200 μ g. Syntéza hormonů štítné žlázy je závislá na přísunu jódu, který se získává z jodidů v potravě, především z jodidované soli, či mořských ryb. Přijatý jód je v tenkém střevě redukován na jodid (I^-), přičemž je zde i z 90 % vstřebáván. Vstřebané molekuly jodidů z tenkého střeva přecházejí do krevního oběhu – extracelulární tekutiny (ECT), odkud je vychytávají folikulární buňky štítné žlázy pomocí Na^+/I^- symporteru (glykoproteinu v plazmatické membráně, který zprostředkuje přenos I^- do buněk) a následně ukládají. Ne všichni jód je vstřebáván tenkým střevem, malé procento se vstřebává také v ledvinách. (Límanová, 2006; Portulano, 2014; Karlíková, 2013; Gardner, 2018)

1.2 Syntéza a vlastnosti hormonů štítné žlázy

1.2.1 Tyroxin (tetrajodtyronin, T4) a trijodtyronin (T3)

Tyroxin (T4) je hormon (a zároveň prohormon) plně tvořený ve štítné žláze. Oproti tomu trijodtyronin (T3) je zde tvořený pouze z 20 %, zbylých 80 % je tvořených v periferních tkáních. Syntéza hormonů štítné žlázy probíhá v několika krocích. Nejprve se jodidy oxidují pomocí enzymu tyreoidální peroxidázy (TPO) a peroxidu vodíku (H_2O_2) na aktivní jód. Aktivní jód je transportován do tyrozinových zbytků tyreoglobulinu (Tg), následně se vytváří 3-monojodtyrozin (MIT), který vzniká jodací na pozici 3' tyrozinového zbytku tyreoglobulinu a 3,5-dijodtyrozin (DIT), který vzniká jodací MIT na pozici 5' tyrozinového zbytku. Celá syntéza se odehrává v koloidu folikulárních buněk, kde se syntetizované hormony také uskladňují. Po spojení dvou molekul DIT vzniká tetrajodtyronin neboli tyroxin (T4) a následnou dejodací (odštěpením jódu) enzymem dejodázou v poloze 5' vzniká trijodtyronin (T3). Dejodací v poloze 5 vzniká reverzní trijodtyronin (rT3), který je biologicky neaktivní. Syntéza T3 neprobíhá pouze ve štítné žláze, ale i v jiných tkáních organismu, jelikož většina buněk těchto tkání obsahuje minimálně jeden typ dejodázy, a tudíž jsou schopné přeměny T4 na T3, což je výhodné pro okamžité zajištění dostatečné koncentrace hormonu. Nejzastoupenější typy dejodáz jsou typ 1, typ 2 a typ 3, přičemž všechny vytváří T3 z T4. Na obrázku 3 se nachází schéma syntézy tyreoidálních hormonů. (Portulano, 2014; Límanová, 2006)

Obrázek 3 Syntéza tyreoidálních hormonů



Zdroj: (Gardner, 2018)

Metabolická aktivita T3 je přibližně 3krát větší než T4, je tedy hlavním biologicky aktivním hormonem. T3 má vyšší distribuční objem, buněčnou frakci a podstatně kratší biologický poločas. Tyroxin i trijodtyronin se v lidském těle vyskytují ve dvou formách – v biologicky aktivní – volné formě (fT4, fT3) a v biologicky neaktivní – formě vázané na transportní bílkoviny. Z 99 % se v lidském těle oba hormony vyskytují právě v biologicky neaktivní formě. Hlavní metabolické účinky hormonů štítné žlázy: (Límanová, 2006; Racek, 2019; Karlíková, 2013)

- zvyšování produkce tepla
- zasahování do metabolismu cukrů, tuků, bílkovin
- zvyšování glykémie
- snižování cholesterolu

1.2.2 Kalcitonin

Jak již bylo výše zmíněno, kalcitonin je produkován C-buňkami štítné žlázy. Kalcitonin je antagonistou parathormonu, a je tedy významný pro regulaci metabolismu vápníku. Působí na ledviny a kosti, vede ke snížení koncentrace vápníku a fosfátů v krvi. Kalcitonin stimuluje syntézu 1,25 dihydroxyvitaminu D. Působení kalcitoninu je založeno na principu negativní zpětné vazby, hypokalcémie tedy inhibuje jeho sekreci. Stanovení hladiny kalcitoninu v krvi je hlavní volbou při diagnostice medulárního karcinomu štítné žlázy vznikajícího z C-buněk. (Límanová, 2006; Lukeš, 2001)

1.2.3 Význam esenciálních prvků pro funkci štítné žlázy

Stopové prvky jód (I) a selen (Se) jsou nezbytné pro funkci štítné žlázy a biosyntézu a metabolismus hormonů štítné žlázy. Metabolismus a funkce jódu již byly popsány výše. Selen se v organismu vyskytuje vázaný v aminokyselině selenocystein, která je součástí enzymů glutathionperoxidázy, thioredoxinreduktázy a dejodázy (typ 1, 2, 3). Tyto enzymy přispívají k biosyntéze a metabolismu hormonů štítné žlázy, antioxidační obraně proti volným radikálům, a také působí denitrifikačně a antiradikálově – mají vliv na celý organismus. Selen se podobně jako jód vstřebává v tenkém střevě, organismus si netvoří zásoby a může vznikat jeho nedostatek. Těžký a přetrvávající nedostatek selenu zhoršuje biosyntézu hormonů štítné žlázy tím, že dochází k redukci syntézy dejodázy typu 1 v ledvinách a játrech, což může zapříčinit nedostatečnou tvorbu T3. Výrazný nedostatek selenu se také projeví na aktivitě dejodázy typu 2 a jejím vlivu na metabolismus tuků. Nedostatek selenu může být

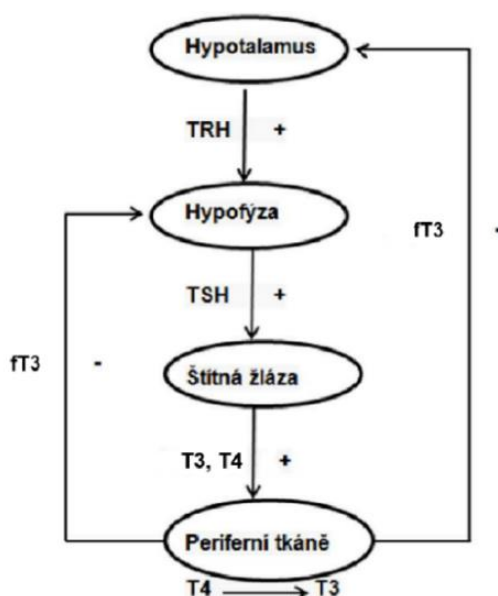
spojován s větší náchylností ke vzniku nádorů a infekcím. (Köhrle, 2009; Marek, 2017; Racek, 2019)

1.3 Řízení sekrece a produkce hormonů štítné žlázy (T3 a T4)

Sekrece hormonů T3 a T4 je řízena hypotalamem a hypofýzou. Hypotalamus produkuje hormon tyreoliberin (TRH), který stimuluje hypofýzu k produkci tyreotropinu (TSH). TSH následně stimuluje štítnou žlázu, což má za následek zpětné vtažení Tg s navázanými hormony do folikulárních buněk, kde pomocí lysozomálních enzymů dochází k hydrolytickému štěpení (rozkladu pomocí H₂O) na původní komponenty, tj. I⁻, MIT, DIT, T3, T4. Tímto mechanismem jsou hormony schopné odpoutání se od Tg a jsou secernovány do krevního řečiště. Bazální membrána tyreocytu zajišťuje přesun hormonů do krevního oběhu, uvolněné hormony se okamžitě navážou na transportní bílkoviny (99 %) a malá část (1 %) zůstane volné ve formě fT3 a fT4. (Karlíková, 2013; Gardner, 2018; Pillai, 2020; Marek, 2017)

Produkce T3 a T4 je regulována mechanismem negativní zpětné vazby mezi štítnou žlázou a hypotalamo-hypofyzárním systémem. Fyziologický mechanismus negativní zpětné vazby ve štítné žláze řídí sekreci jejích hormonů, a to tak že, pokud se v krvi nachází nízké hladiny T3 a T4, hypofýza obdrží signál k produkci TSH, který stimuluje štítnou žlázu k vyšší produkci hormonů. Zároveň nízká hladina T3 a T4 stimuluje i hypotalamus k sekreci TRH, který ovlivňuje hypofýzu zvyšuje produkci TSH. Tyto dva mechanismy mají za následek doplnění T3 a T4 a ve vyrovnaném stavu, tj. když se nachází hormony v odpovídajících koncentracích, přestanou na sebe působit. Naopak při vysokých hladinách T3 a T4 obdrží hypofýza i hypotalamus signál ke snížení produkce TSH i TRH, štítná žláza přestane produkovat hormony a vysoké patologické hladiny se vrátí zpět do fyziologických. Mechanismus zpětné vazby je zobrazen na obrázku 4. (Racek, 2019; Gardner, 2018; Límanová, 2006; Karlíková, 2013)

Obrázek 4 Hypotalamo-hypofyzárně-tyreoidální osa



Zdroj: Karlíková, 2013; upraveno

1.4 Transportní bílkoviny

Jak již bylo zmíněno výše, 99 % všech tyreoidálních hormonů je v lidském organismu navázáno na transportní bílkoviny. Mezi transportní bílkoviny řadíme například thyroxin vázící globulin (TBG), transthyretin (TTR), či albumin. Hormony jsou schopné navázání na transportní bílkoviny pomocí specifických receptorů nazývajících se c-erbA a v-erbA. Do buňky následně prochází pomocí mechanismu prosté difúze, posléze dojde k deiodaci T4 na T3, který po začlenění do jádra buňky stimuluje transkripci a translaci specifických proteinů. (Marek, 2017)

1.4.1 Tyroxin vázící globulin (TBG)

Tento glykoprotein, z anglického jazyka thyroxin binding globulin, je hlavním vazebným přenašečem hormonů štítné žlázy v krvi. Celkově váže zhruba 65–70 % T4 a 75–80 % T3 v krvi. Má asi 20x vyšší afinitu pro T4, tedy větší vazebnou sílu. Změny hladiny TBG ovlivňují celkové hladiny hormonů štítné žlázy, ale ne hladiny volných hormonů a TSH. Zvýšené hodnoty TBG můžeme nalézt při užívání hormonální antikoncepce nebo jiných estrogenových přípravků. Snížené hodnoty TBG můžeme nalézt například v těhotenství. Je nutné nezaměňovat thyroxin vázící globulin (TBG) s tyreoglobulinem (Tg). Tg je glykoprotein nacházející se uvnitř tyreocytů a má skladovací funkci, zatímco TBG je glykoprotein nacházející se mimo tyreocyty a má především vazebnou funkci. (Karlíková, 2013; Lukeš, 2001; Pillai, 2020)

1.4.2 Transtyretin (TTR)

TTR je transportní protein pro tyreoidální hormony vyskytující se zejména v plazmě, v krvi, a v mozkomíšním moku. S retinolem vytváří stabilní komplex a jeho vazebná síla je asi 10x větší pro T4 než pro T3. Přibližně váže 10–15 % T4 a 10 % T3 v krvi. (Karlíková, 2013)

1.4.3 Albumin

Albumin je nejzastoupenější bílkovinou ze všech sérových bílkovin. I přes to, že na sebe váže mnoho dalších analytů, má nezastupitelnou funkci i v souvislosti s vazbou tyreoidálních hormonů. Váže zhruba 15–20 % T4 a 10 % T3 v krvi. (Karlíková, 2013)

1.4.4 Tyroxin vázící lipoprotein (T4 BL)

Tento lipoprotein má nejnižší vazebnou sílu ze všech výše jmenovaných bílkovin. Jeho význam zatím není přesně známý, ale dá se předpokládat určitý transport hormonů do některé cílové tkáně. Váže na sebe zhruba 3–6 % T4 a 3 % T3 v krvi. (Karlíková, 2013)

V tabulce 1 se nachází základní přehled vazeb tyreoidálních hormonů na transportní bílkoviny.

Tabulka 1 Přehled vazeb tyreoidálních hormonů na transportní bílkoviny

Hormon	TBG	TTR (TBPA)	Albumin	T4 BL
Tyroxin (T4)	65–70 %	10–15 %	15–20 %	3–6 %
Trijodtyronin (T3)	75–80 %	10 %	10 %	3 %

Zdroj: (Karlíková, 2013)

1.5 Autoprotilátky proti štítné žláze

Autoprotilátky způsobují poškození štítné žlázy vazbou na její vlastní antigenní struktury a následný rozvoj zánětlivé reakce. Mezi nejčastěji stanovované autoprotilátky patří protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO), protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg) a inhibiční a stimulační protilátky proti TSH receptorům (anti-TSH). Protilátky proti štítné žláze jsou přítomny zhruba v 80-90 % případů autoimunních tyreoiditid. (Límanová, 2006; Karlíková, 2013)

1.5.1 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO)

Tyreoidální peroxidáza je enzym vylučovaný na apikálním povrchu poškozených buněk štítné žlázy. Hlavní činností tyreoidální peroxidázy je jodace tyrozinu v tyreoglobulinu. Zvýšené hodnoty anti-TPO mohou poukazovat na autoimunní onemocnění štítné žlázy, nejčastěji Hashimotovu tyreoiditidu. Anti-TPO mohou být zvýšené i u Gravesovy-Basedowovy choroby, ovšem není to pravidlem. Anti-TPO jsou protilátky, jejichž hladina se minimálně ovlivňuje užívanou léčbou. (Karlíková, 2013; Lukeš, 2001; Límanová, 2006; Anti-TPO (Protilátky proti tyreoidální peroxidáze), 2023)

1.5.2 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg)

Hodnoty tyreoglobulinu v krvi jsou nízké až neměřitelné. Protilátky proti tyreoglobulinu mají menší diagnostický význam než výše zmíněné anti-TPO. Nacházíme je zvýšené u Hashimotovy tyreoiditidy i Gravesovy-Basedowovy choroby, ale pozitivita anti-TPO vždy předchází pozitivitu anti-Tg, s výjimkou u endemické strumy. (Karlíková, 2013; Anti-Tg (Protilátky proti tyreoglobulinu), 2023)

1.5.3 Protilátky proti TSH receptoru (anti-TSH)

Receptory pro TSH jsou glykoproteiny v membráně buněk štítné žlázy. Typicky se vyskytují pozitivní u pacientů s Gravesovou-Basedowovou chorobou. Podle mechanismu a následného účinku můžeme protilátky proti těmto receptorům rozdělit do dvou skupin, přičemž jeden typ štítnou žlázu stimuluje (TSAb), a druhý její činnost inhibuje (TBAb). TSAb po navázání začínají napodobovat funkci TSH, což vede k stimulaci produkce a výdeje hormonů T3 a T4 (hypertyreóza). TBAb naopak po navázání blokují receptor, a dochází ke snížení výdeje hormonů a tím k hypotyreóze. Hypotyreóza způsobená TBAb tvoří pouze malé procento případů hypofunkce štítné žlázy. Výjimečně může u některých pacientů nastat „přepnutí“ produkce TSAb na TBAb nebo naopak. K přechodu dominantní produkce TSAb na TBAb či opačně dochází u pacientů pro poruchu funkce štítné žlázy. (Anti-TSH (Protilátky proti tyreotropinu), 2023; McLachlan, 2013; Lukeš, 2001)

1.5.4 Přehled pozitivních protilátek u autoimunních onemocnění

Při autoimunním poškození štítné žlázy vznikají vždy protilátky proti tyreoidální peroxidáze nebo směs protilátek proti TSH, vzestup protilátek proti tyreoglobulinu je vždy druhotný, s výjimkou nádorového onemocnění štítné žlázy. V tabulce č. 2 je přehled možných pozitivních protilátek u jednotlivých autoimunních onemocnění štítné žlázy.

Tabulka 2 Protilátky u autoimunních onemocnění

	Anti-TPO	Anti-Tg	Anti-TSH
Hashimotova tyreoidita	<u>Pozitivní</u>	často pozitivní	negativní
Gravesova-Basedowova choroba	možná pozitivita	možná pozitivita	<u>pozitivní</u>

Zdroj: vlastní

2 DIAGNOSTIKA AUTOIMUNNÍCH ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Autoimunní reakce je přirozenou reakcí lidského organismu, která podmiňuje odstranění nepotřebných struktur v organismu a pomáhá tak proti jeho přetížení. Klíčovou vlastností reakce je, že při ní nedochází k poškození vlastních orgánů, což je způsobené regulačními mechanismy a navozením imunologické tolerance. Dojde-li k poškození těchto mechanismů, dochází k nekontrolovanému růstu autoimunní reakce s následným zánětem a vzniká choroba v podobě autoimunního onemocnění. Autoimunní onemocnění je charakterizované vznikem autoreaktivních lymfocytů a protilátek proti vlastním tkáňovým strukturám organismu. Autoimunní tyreopatie patří mezi nejčastější autoimunní choroby. Jejich prevalence se udává mezi 3-7 % a jsou častější u žen než u mužů v poměru 8:1. Výskyt stoupá s věkem, ovšem není to pravidlem, můžeme nalézt tyreopatie i ve velmi nízkém věku. (Límanová, 2006)

V dnešní době zatím nelze zjistit přesnou příčinu vzniku autoimunní tyreopatie. Největší podíl na vzniku mají pravděpodobně genetické faktory, které se mohou uplatňovat z 60 % až 80 %. K dalším častým rizikovým faktorům patří vliv prostředí, stres, či infekce různé etiologie. (Límanová, 2006)

2.1 Chronická autoimunní tyreoiditida (Hashimotova tyreoiditida)

Hashimotova tyreoiditida je jednou z nejčastějších autoimunních chorob štítné žlázy, a zároveň nejčastější příčinou hypotyreózy (snížené produkce hormonů štítné žlázy) v oblastech s dostatečným zásobením jódu. Hypotyreóza vzniká v důsledku destrukce štítné žlázy způsobené buňkami imunitního systému. Tyto buňky jsou schopné pomocí specifických mechanismů vyvolat apoptózu tyreocytů a následnou destrukci folikulů štítné žlázy. Na základním mechanismu rozvoje nemoci mají největší podíl CD4+ T-lymfocyty (lymfocyty se specifickým znakem CD4). Tyto buňky stimulují B-lymfocyty a plazmatické buňky, které jsou schopné vytvořit specifické protilátky proti antigenům štítné žlázy a vyvolat hypotyreózu. Taktéž dochází k aktivaci cytotoxických lymfocytů, cytokinů a makrofágů, mezi něž řadíme některé interferony, interleukiny nebo TNF- α , které pomáhají zesilovat autoimunní proces a destrukci štítné žlázy. (Petnehazy, 2020)

2.1.1 Příznaky Hashimotovy tyreoiditidy

Hashimotova tyreoiditida se rozvíjí postupně, v průběhu několika let. Po určité době je možné začít pozorovat typické klinické příznaky, mezi které patří:

- výrazný nárůst hmotnosti
- citlivost na chlad a zimomřivost
- celková únava
- lámání vlasů a nehtů
- pomalý tep a snížená srdeční činnost
- nutkavý pocit kašláním a problémy s dýcháním způsobené utlačováním dýchací trubice
- poruchy menstruačního cyklu

V těhotenství může Hashimotova tyreoiditida způsobit potrat, předčasný porod či poruchu vývoje plodu. Děti narozené ženám s Hashimotovou tyreoiditidou mohou mít predispozice k autismu a vývojovým vadám. (Ragusa, 2019)

2.1.2 Diagnostika Hashimotovy tyreoiditidy

Kromě klinických příznaků je pro diagnostiku onemocnění nutné provést laboratorní vyšetření. Základními vyšetřeními jsou TSH a fT4. Pro Hashimotovu tyreoiditidu jsou typické vysoké hodnoty TSH svědčící o snížené funkci štítné žlázy. Hodnoty fT4 jsou naopak velice nízké. Tento stav je charakteristický pro nedostatečnou funkci štítné žlázy, neboť ta už není schopna produkovat hormony v adekvátním fyziologickém množství. Hashimotova choroba je autoimunní onemocnění, proto by laboratorní vyšetření mělo prokázat pozitivní testy na charakteristické protilátky. Jedná se o protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) a protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg). Anti-TPO bývají pozitivní ve většině případů onemocnění, na rozdíl od anti-Tg, které mohou a nemusí být pozitivní. Velmi vzácně nacházíme pozitivní anti-Tg bez pozitivních anti-TPO. Nezbytné je sonografické vyšetření, kde typicky vidíme atrofii štítné žlázy v důsledku destruktivního procesu orgánu. (Ragusa, 2019; Karlíková, 2013)

2.1.3 Terapie Hashimotovy tyreoiditidy

Nejčastější metodou terapie je podání syntetického hormonu T4 – levotyroxinu (Letrox, Euthyrox). Vzhledem k dysfunkci štítné žlázy je pacient nucen léčbu levotyroxinem užívat po zbytek života. Cílem léčby je obnovit a udržet normální hladiny hormonů štítné žlázy nutné k životu. U většiny pacientů se syntetický T4 přeměňuje na T3 jako za fyziologických podmínek. U některých osob tento mechanismus není možný a je třeba užívat zvlášť syntetický T3 – liotyronin (Cytomel). (Ragusa, 2019; Petnehazy, 2020)

2.1.4 Hypotyreóza způsobena Hashimotovou chorobou a těhotenství

Hashimotova choroba má negativní vliv jak na koncepci, tak na samotný průběh těhotenství. Ženy s těžší formou hypotyreózy mívají anovulační cykly a je pro ně obtížné, u některých až téměř nemožné, otěhotnět. V případě neléčené hypotyreózy může docházet k potratu, preeklampsii, abrupci placenty, či předčasným porodům. U dětí narozených matkám s hypotyreózou může docházet k vrozeným vývojovým vadám a poruchám psychosomatického vývoje. (Límanová, 2006; Borba, 2019)

2.2 Gravesova-Basedowova choroba

Gravesova-Basedowova choroba (GB) je autoimunní onemocnění štítné žlázy charakterizované přítomností stimulujících protilátek proti TSH receptoru. Štítná žláza je regulovaná hormonem hypofýzy – tyreotropinem (TSH), tyto protilátky působí jako tyreotropin – vyvolávají dlouhodobou stimulaci žlázy, což způsobuje nadměrnou tvorbu hormonů T3 a T4 neboli hypertyreózu. GB je nejčastější příčinou hypertyreózy. (Antonelli, 2020)

2.2.1 Příznaky Gravesovy-Basedowovy choroby

Příznaky souvisí s účinky hormonů na organismus. Mezi typické příznaky patří:

- zvětšení štítné žlázy (struma) – projeví se až u 90 % pacientů
- kardiovaskulární potíže – palpitace, oprese, tachykardie, hypertenze
- psychická nerovnováha – podrážděnost, nervozita, nespavost
- nervosvalové obtíže – třes rukou

Ve 30 % případů může choroba způsobit až tzv. Gravesovu oftalmopatii. Při Gravesově oftalmopatii ovlivňuje autoimunní zánět svaly a tkáně okolo očí. Jedinci postižení touto oftalmopatií mají typicky „vykulené oči“, neboť jejich okohybné svaly jsou utlačovány rostoucím epitelem. Mohou být přítomny i otoky. Dalším speciálním příznakem je tzv. Gravesova dermopatie, která způsobuje zarudnutí kůže nejběžněji na bérkách a nártách. (Kubešová, 2019; Antonelli, 2020)

2.2.2 Diagnostika Gravesovy-Basedowovy choroby

Podobně jako u Hashimotovy tyreoiditidy se při diagnostice Gravesovy-Basedowovy choroby vychází z klinických příznaků a laboratorního vyšetření. Prvními vyšetřovanými parametry jsou TSH a fT4. Typické jsou snížené hodnoty TSH, a naopak zvýšené hodnoty

fT4. Směrodatný je průkaz protilátek anti-TSH, které jsou pro GB charakteristické. Nevysvětlují se anti-Tg ani anti-TPO. Doplňujícími vyšetřeními jsou sonografické vyšetření štítné žlázy a vyšetření očí z důvodu Gravesovy oftalmopatie. (Kubešová, 2019; Brunová, c2009)

2.2.3 Terapie Gravesovy-Basedowovy choroby

Cílem terapie je utlumení hyperfunkce žlázy a blokování účinku hormonů na organismus. První a nejčastější možností je podání tyreostatik (Thyrozol), které inhibují enzym tyreoidální peroxidázu ve folikulech štítné žlázy a snižují jodaci tyrosinových zbytků v tyreoglobulinu. Současně s tyreostatiky je možné podání beta-blokátorů, které tlumí účinek hormonů na organismus. Beta-blokátory nejsou vhodné pro pacienty trpící astma bronchiale, neboť mohou vyvolávat či zhoršovat astmatické záchvaty. Radikálnější možností terapie je podání radioaktivního jódu, který po přijetí do buněk štítné žlázy začne destruovat hyperaktivní buňky. Pokud žádná z uvedených možností terapie není možná, lze provést tyreoidektomii s doživotní substitucí tyreoidálním hormonů. (Kubešová, 2019; Antonelli, 2020)

2.2.4 Tyreotoxikóza způsobená GB a těhotenství

Z lékařského hlediska se ženám s tyreotoxikózou v aktivním stavu nedoporučuje otěhotnět. V ideálním případě se koncepce doporučuje až při vyléčení či zaléčení a ustálení aktivity štítné žlázy. Samotná tyreotoxikóza může vzniknout až v období gravidity, k tomuto jevu dochází u 1–2 těhotných z 1000 a v 95 % případů se jedná o tyreotoxikózu z autoimunitních důvodů (GB). V případě neléčené tyreotoxikózy může docházet k závažným komplikacím, např. k předčasnému porodu, potratu, či preeklampsii. GB se většinou manifestuje v 1. trimestru a v průběhu těhotenství se zlepšuje, po porodu opět dochází k relapsu. (Borba, 2019; Zamrazil, 2010)

3 METODY STANOVENÍ HORMONŮ A PROTILÁTEK ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Stanovení hormonů a protilátek nutných k diagnostice poruch štítné žlázy se provádí pomocí imunochemických metod. Tyto metody jsou založené na specifické reakci antigen-protilátka a finální detekce potřebného analytu probíhá pomocí rozdílné technologie. Jedná se o metody extrémně citlivé, detekční limity se nalézají v rozmezí 10^{-15} až 10^{-20} mol/l. (Marek, 2017; Bartoš, 2013; Karlíková, 2013)

Nejčastěji užívanými metodami v souvislosti se štítnou žlázou jsou radioimunoanalytické metody, chemiluminiscenční metody a enzymová imunoanalýza. Vzhledem k tématu práce nebudu popisovat ostatní imunoanalytické metody.

3.1 Radioimunoanalytické metody

Tyto metody patří k nejstarším a nejdéle používaným. Mezi nejčastěji užívanými značkami řadíme izotop jodu ^{125}I a izotop vodíku tritium (^3H). Izotop jodu se jeví jako vhodnější kvůli jeho nižšímu poločas rozpadu. Metoda může být prováděna jak v kompetitivní podobě RIA (RadioImmunoAssay), tak v nekompetitivním (sendvičovém) uspořádání IRMA (ImmunoRadioMetricAssay). (Bartoš, 2013)

3.1.1 Imunoradiometrická imunoanalýza (IRMA)

Jedná se o nekompetitivní podobu radioimunoanalytické metody. Při nekompetitivním stanovení je antigen vychytáván mezi dvě protilátky – primární a sekundární. Primární protilátka je potažena na vyšetřovaných zkumavkách (solid-phase), sekundární protilátka je značena radioizotopem ^{125}I . Po navázání obou protilátek vzniká imunokomplex vyzařující radioaktivní záření. Pro vznik imunokomplexu není nutná žádná kompetice. Koncentrace analytu je přímo úměrná intenzitě signálu, tzv. čím vyšší je koncentrace, tím vyšší je signál. Radioaktivitu vzniklého imunokomplexu měří scintilační detektory, které jsou součástí poloautomatických analyzátorů. (Marek, 2017; Bartoš, 2013)

Metoda IRMA se využívá pro stanovení anti-Tg.

3.2 Luminiscenční metody

Tyto metody jsou charakteristické využitím látek – luminoforů, které produkují světelné záření. Produkce záření je založena na změně vnějších podmínek luminoforu, které změni jeho fyzikálně-chemickou podstatu. Stabilní látka se stane excitovanou a je schopna

produkovat záření, následnou produkcí záření se opět stane stabilní. Dle typu luminoforu se luminiscenční metody dělí na bioluminiscenční, chemiluminiscenční a elektrochemiluminiscenční. Pro stanovení analytů štítné žlázy se využívá chemiluminiscenční imunoanalýza. (Marek, 2017; Karlíková, 2013)

3.2.1 Chemiluminiscenční imunoanalýza (CLIA)

Chemiluminiscenční metody využívají luminofory, které produkují světelné záření na základě předchozí chemické reakce. Příkladem luminoforu je luminol, isoluminol, sulfonamidy a estery akridinových barviv. Jedná se o velice senzitivní metodu, je možné stanovení látek o koncentraci 10^{-18} mol/l. (Bartoš, 2013)

Stejně jako u radioimunoanalytických metod můžeme chemiluminiscenční metody dělit na kompetitivní a nekompetitivní, přičemž nekompetitivní je využívána častěji. Princip chemiluminiscenční imunoanalýzy nekompetitivní je podobný výše zmíněné imunoradiometrické imunoanalýze. Primární protilátka je fixována na pevnou fázi a sekundární protilátka je označena luminoforem. Pevnou fází bývají paramagnetické kuličky a výsledná luminiscence je měřena luminometrem, který je součástí imunoanalytických analyzátorů. (Bartoš, 2013)

Metoda CLIA se využívá pro stanovení anti-TSH.

3.3 Enzymová imunoanalýza (EIA)

Enzymová imunoanalýza využívá jako značku enzym, který se chemicky váže na antigen nebo protilátku a vytváří enzymový konjugát. Použití enzymu spočívá v produkci světelného záření substrátu, která je katalyzovaná přítomným enzymem. V praxi nejčastěji využívanými enzymy jsou alkalická fosfatáza (ALP) či křenuvá peroxidáza (HRP) pro heterogenní EIA. Pro homogenní EIA se používají enzymy malátdehydrogenáza a glukóza-6-fosfátdehydrogenáza. Dle typu detekce vzniklého záření lze EIA dělit na: EIA s fotometrickou detekcí, EIA s nefelometrickou detekcí, EIA s fluorometrickou detekcí a EIA s luminiscenční (chemiluminiscenční) detekcí. Pro stanovení analytů štítné žlázy se využívá EIA s chemiluminiscenční detekcí. (Bartoš, 2013)

3.3.1 Enzymová imunoanalýza s chemiluminiscenční detekcí

Jedná se o heterogenní metodu s využitím enzymů ALP či HRP. Podstatou stanovení je chemiluminiscence, při které je světelné záření produkované chemickou reakcí katalyzované přítomností enzymu. Při použití ALP jsou jako substráty využívány látky typu adaman-

tyl-1,2-dioxetan arylfosfátů, které po odštěpení fosfátové skupiny (PO_4^{3-}) vytvářený nestabilní aniont a vyzářením světla se stávají opět stabilními. Při použití HRP se jako substrát využívá luminol, který se v prostředí peroxidu vodíku oxiduje a vyzařuje světlo. Vyzářené světlo se poté detekuje luminometrem. (Bartoš, 2013)

Metoda EIA se využívá pro stanovení TSH, fT3, fT4 a anti-TPO.

PRAKTICKÁ ČÁST

4 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

4.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem bylo prezentovat možnosti optimalizace vyšetření protilátek proti štítné žláze a důležitost vyšetření v rutinní medicínské praxi.

4.2 Dílčí cíle

1. Seznámení se s metodikou stanovení hormonů a protilátek proti štítné žláze.
2. Využití stanovení hormonů a protilátek štítné žlázy pro:
 - a) diagnostiku onemocnění štítné žlázy
 - b) diagnostiku poruch funkce štítné žlázy v těhotenství
 - c) diagnostiku poruch funkce štítné žlázy u onkologicky nemocných

5 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

1. Prokázat na retrospektivním a prospektivním materiálu z OID FN Plzeň význam sledování parametrů funkce štítné žlázy v těhotenství
2. Prezentovat nutnost sledování parametrů štítné žlázy u onkologických nemocných po ozáření v horní části hrudníku
3. Dokumentovat, že autoimunní protilátky proti štítné žláze mohou být rizikovým faktorem vzniku nádorových onemocnění

6 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

V této práci jsou použity celkem 3 soubory sledovaných pacientů. V prvním z nich je retrospektivně analyzován soubor sestavený z těhotných pacientek vyšetřovaných na Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice v Plzni (OID FN Plzeň) v letech 2002–2020. Soubor obsahuje 400 těhotných žen z celkového počtu 1500 vyšetřovaných, u kterých byly sledovány parametry štítné žlázy TSH, fT4 a anti-TPO v jednotlivých fázích těhotenství. Důvodem nevyužití celkového počtu vyšetřovaných je chybění výsledků některých vyšetření, či jejich neprovedení. Vzhledem k velikosti souboru nejsou uváděny jednotlivé výsledky, ale jejich sumarizace v jednotlivých vyšetřovaných obdobích.

Druhým sledovaným souborem jsou nemocní ozařovaní v horní polovině hrudníku. Do této studie bylo zahrnuto 150 pacientů - 95 mužů a 55 žen. Jednalo se o 68 pacientů s maligním lymfomem, 12 pacientů s karcinomem jícnu, 5 s karcinomem nosohltanu, 12 s karcinomem orofaryngu, 14 s karcinomem hypofaryngu, 14 s metastatickým karcinomem plic, 25 s metastatickým karcinomem prsu. Věk se pohyboval od 19 do 82 let (medián: 65 let). Všichni pacienti byli v letech 2002 až 2020 léčeni radioterapií v horní polovině hrudníku. Chemoterapie byla kombinována souběžně u 71 pacientů a následně u 38 pacientů. Po radioterapii byly měřeny sérové hladiny tyreoidálního stimulačního hormonu (TSH) a sérového volného tyroxinu (fT4). Hypotyreóza byla stanovena s koncovým bodem zvýšené hladiny TSH v séru $> 10,0$ mU/l.

Třetím sledovaným souborem jsou pacienti s nádorovými onemocněními sledovaní pro výskyt autoprotilátek proti štítné žláze. Tento soubor byl tvořen celkem 400 pacienty s nádorovými onemocněními. Jednalo se vždy o skupinu 100 nemocných s nádory prs, kolořekta, plic a prostaty. Celkem bylo 190 mužů a 210 žen. Věkové rozložení bylo mezi 36–83 rokem.

Pro analýzu výsledků dat, zhotovení grafů a tabulek v celé práci byl použit program Microsoft Excel 365.

7 METODIKA PRÁCE

V popisu metodik práce popisují stanovení hormonů a protilátek využitých k diagnostice autoimunních onemocnění štítné žlázy v souvislosti s těhotenstvím a nádorovými onemocněními, které se provádí na OID FN Plzeň. Jedná se o protilátky proti tyreoidální peroxidáze, fT4 a TSH. Tyreoglobulin, fT3, protilátky proti tyreoglobulinu a protilátky proti TSH se v tomto kontextu povětšinou nevyšetřují, proto podrobně nepopisují jejich stanovení.

7.1 Stanovení tyreotropinu (TSH) v séru

Praktické stanovení TSH je jednokrokové, nekompetitivní. V reakční zkumavce spolu reaguje vzorek s monoklonální protilátkou proti lidskému TSH (hTSH) konjugovanou na ALP, paramagnetické částice s navázanou monoklonální protilátkou proti hTSH a bílkovinný pufr. Obě monoklonální protilátky reagují s hTSH ve vzorku, každá na jiném antigením místě. Magnetickou separací a promytím dojde k odstranění nenavázaných částic. Po přidání chemiluminiscenčního substrátu (Lumi-Phos PRO) dojde k chemiluminiscenčnímu záření, které je měřené luminometrem. (Access TSH 3rd IS, 2023)

7.2 Stanovení volného tyroxinu (fT4) v séru

Volný tyroxin (fT4) se stanovuje imunoenzymaticky, dvoukrokovou, kompetitivní metodou. Do reakční zkumavky se přidá vyšetřovaný vzorek spolu s konjugátem monoklonální protilátky proti T4 na biotinu, bílkovinný pufr a paramagnetické částice s navázaným streptavidinem. Reaktanty ve zkumavce se dají inkubovat a během inkubace dojde k navázání protilátky na paramagnetické částice a fT4 ze vzorku. Následuje první separace v magnetickém poli s promytím a přidání bílkovinného pufru spolu s konjugátem T3 a alkalické fosfatázy, který se naváže na prázdná vazebná místa na protilátce proti T4. Dalším krokem je druhá separace v magnetickém poli a promytí. Na závěr se přidá chemiluminiscenční substrát (Lumi-Phos PRO) a luminometrem se měří produkované světlo. Produkce světla je nepřímo úměrná koncentraci fT4 ve vzorku. Koncentrace fT4 ve vzorku pacienta se zjistí z předem připravené kalibrační křivky. (Access Free T4, 2023)

7.3 Stanovení protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) v séru

Praktické stanovení anti-TPO je dvoukrokové, nekompetitivní. Anti-TPO ze vzorku pacienta reaguje s proteinem tyreoidální peroxidázy potaženým na paramagnetických částicích.

cích. Následuje magnetická separace a promytí, což má za následek odstranění nenavázaných částic. Poté se přidá chemiluminiscenční substrát (Lumi-Phos PRO) a luminometrem se měří vzniklé záření. (Access TPO Antibody, 2023)

7.4 UniCel DxI 800 Beckman Coulter

Výše uvedená imunoenzymatická chemiluminiscenční stanovení se provádí na automatickém analyzátoru UniCel DxI 800 firmy Beckman Coulter. Jedná se o analyzátor klasifikace „random access“ s maximálním výkonem 400 testů za hodinu. Velkou výhodou přístroje je, že na začátku si odebere alikvoty pro všechna požadovaná stanovení a prakticky během 1 minuty uvolní z analyzátoru primární zkumavky a tím umožní jejich použití v dalším analyzátoru. Ve všech ostatních analyzátoch je primární zkumavka uvnitř po dobu trvání celé analýzy. (UniCel DxI Access Immunoassay System, 2023)

Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň disponuje dvěma těmito analyzátoři. První z nich je využíván pro stanovení fT4 a TSH a druhý pro stanovení anti-TPO.

Obrázek 5 Analyzátor UniCel DxI 800



Zdroj: <https://www.beckmancoulter.com/products/immunoassay/dxi-800?index=NaN#/test-menu>

7.5 UniCel DxI 9000 Beckman Coulter

Jedná se o analyzátor, který je inovovanou verzí analyzátoru DxI 800. V České republice jsou toho času pouze 2 tyto analyzátory – ve Fakultní nemocnici Plzeň a ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Hlavní výhody nového analyzátoru je rychlost, možnost provádět vyšetření i z velice malého množství vzorku, pipetování pomocí jednorázových špiček (snižuje možnost kontaminace). Je také jednodušší připojení k laboratornímu a nemocničnímu informačnímu systému. Zdokonalený a zjednodušený je systém údržby. V současné době je testován automatický analyzátor UniCel DxI 9000 (Beckman Coulter), není zatím využíván v rutinní praxi, ale jsou na něm testovány chemikálie pro imunoanalýzu. Jedna z těchto testovaných analytických souprav slouží ke stanovení anti-TPO.

Obrázek 6 Analyzátor UniCel DxI 9000



Zdroj: <https://www.medicalbuyer.co.in/dxi-9000-from-beckman-coulter/>

7.6 Referenční meze

Referenční meze jsou závislé na použité metodě a laboratoři. Povinností laboratoře je stanovit platné referenční meze v závislosti na doporučení výrobce metody, využitých re-agenciích a možnostech laboratoře. V tabulce 3 jsou uvedeny aktuální referenční meze TSH, fT4 a anti-TPO využívané na Oddělení imunochemické diagnostiky ve Fakultní nemocnici v Plzni.

Tabulka 3 Referenční meze využitých analytů štítné žlázy

Parametr	Referenční mez
TSH	2,0 - 50,0 ug/L
fT4	7,62 – 16,10 pmol/L
anti-TPO	0-9 kIU/L

Zdroj: (Katalog laboratorních vyšetření, 2024)

8 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

8.1 Změny parametrů funkce štítné žlázy během těhotenství

Gravidita je přirozený stav lidského organismu, jedná se však o stav velice organismus zatěžující. Důležitým předpokladem pro otěhotnění a udržení těhotenství je správná funkce štítné žlázy. Do 12. až 14. týdně těhotenství musí štítná žláza matky dodávat hormony pro matku i plod, což zvyšuje nároky na její funkci. Během těhotenství dochází k fyziologickým změnám štítné žlázy – zvýšené spotřebě jódu a nutnosti jeho doplňování. Dle platných kritérií WHO je dolní hranice optimálního příjmu jódu v těhotenství 250 µg/den. Vlivem estrogenů v průběhu těhotenství stoupá TBG a pozorujeme zvýšené hodnoty vázaného T4, a proto se pro posuzování poměrů hormonů vyšetřuje fT4, který je nezměněný. Regulace funkce štítné žlázy se v těhotenství mění, k hypotalamo-hypofyzární ose se přidává placentární hormon hCG, který stimuluje štítnou žlázu podobně jako TSH, což může zapříčinit vyšší sekreci fT4 a nižší sekreci TSH. (Zamrazil, 2010; Tincani, 2019)

8.1.1 Vyšetření provedené v 1. trimestru

Pro vyšetření parametrů štítné žlázy v 1. trimestru (nejpozději do 14. týdne těhotenství) byl použit vzorek pro screening Downova syndromu. Z tabulky vyplývá, že vysoké procento těhotných mělo všechny 3 základní vyšetřované parametry (TSH, fT4, anti-TPO) v normě. Druhý největší počet těhotných byl ve skupině se suprimovaným TSH, což nepřekvapuje, vzhledem k tomu, že suprese TSH v 1. trimestru je běžným úkazem a má se za to, že je příčinou zvracení v těhotenství (hyperemesis gravidarum). Patologické nálezy byly celkem u 100 pacientek, tj. u posledních třech skupin, kdy u dvou skupin byly zachyceny pozitivní anti-TPO a u jedné skupiny zvýšené TSH. V tabulce č. 4 nacházíme zmiňované výsledky těhotných vyšetřovaných v 1. trimestru.

Tabulka 4 Výsledky těhotných vyšetřovaných v 1. trimestru

Název parametru	Počet těhotných	% zastoupení
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO negativní	250	62,5
TSH suprimované FT4 v normě Anti-TPO v normě	50	12,5
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	28	7,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO negativní	22	5,5
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	50	12,5

Zdroj: vlastní

8.1.2 Vyšetření provedené v 5. – 6. měsíci těhotenství

V tabulce č. 5 pozorujeme těhotné vyšetřované v 5. – 6. měsíci těhotenství. Opět je nejvyšší počet těhotných se všemi parametry v normě, nevyskytuje se izolované suprimované TSH a podstatně nižší je frekvence těhotných s patologickou hladinou protilátek anti-TPO. Tato změna je daná známým faktem, že se v průběhu těhotenství autoprotiilátky velice často normalizují. Léčená štítná žláza byla u nemocných, které měly současně zvýšené TSH a protilátky proti štítné žláze, anebo u nemocných, které měly izolovaně zvýšené TSH nad 10 jednotek.

Tabulka 5 Výsledky těhotných vyšetřovaných v 5. - 6. měsíci těhotenství

Název parametru	Počet těhotných	% zastoupení
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO negativní	335	83,8
TSH suprimované FT4 v normě Anti-TPO v normě	0	0,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	24	6,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO negativní	22	5,5
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	19	4,8

Zdroj: vlastní

8.1.3 Vyšetření provedené po porodu

V tabulce č. 6 pozorujeme pacientky vyšetřované po porodu. Vyšetření bylo provedeno nejpozději týden po porodu v době hospitalizace těhotných na gynekologické klinice. Opětovně převažují ženy se všemi parametry v normě, suprimované TSH se také nevyskytuje. Pozorujeme nárůst pacientek s pozitivními anti-TPO, což není neobvyklé, neboť po porodu může docházet k vzestupu positivity těchto protilátek.

Tabulka 6 Výsledky těhotných vyšetřovaných po porodu

Název parametru	Počet těhotných	% zastoupení
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO negativní	325	81,3
TSH suprimované FT4 v normě Anti-TPO v normě	0	0,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	24	6,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO negativní	22	5,5
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	29	7,2

Zdroj: vlastní

8.1.4 Vyšetření provedené v šestinedělí

V tabulce č. 7 sledujeme výsledky pacientek vyšetřovaných v šestinedělí. Zde je porucha funkce štítné žlázy vyžadující léčbu zvýšeného TSH u 43 žen. U 29 žen po porodu jsou pozitivní autoprottilátky vyžadující pravidelnou kontrolu endokrinologem.

Tabulka 7 Výsledky pacientek vyšetřovaných v šestinedělí

Název parametru	Počet těhotných	% zastoupení
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO negativní	328	82,0
TSH suprimované FT4 v normě Anti-TPO v normě	0	0,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	24	6,0
TSH zvýšené FT4 v normě Anti-TPO negativní	19	4,8
TSH v normě FT4 v normě Anti-TPO pozitivní	29	7,2

Zdroj: vlastní

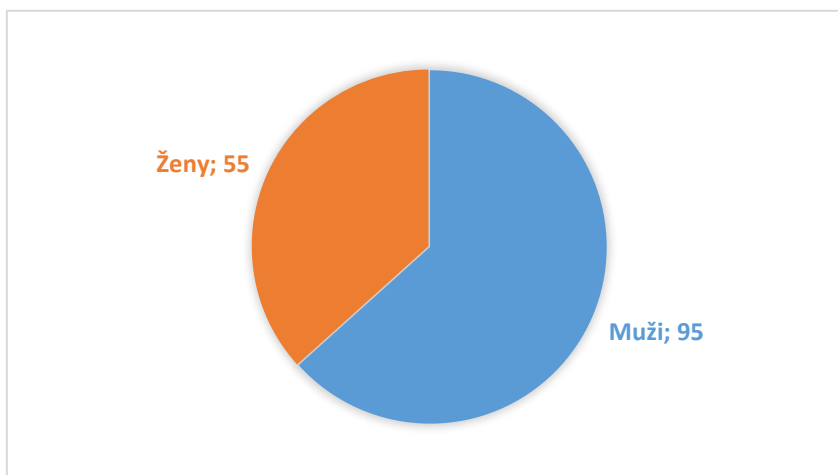
8.2 Změny parametrů funkce štítné žlázy v důsledku léčby nádorových onemocnění ozařováním v horní polovině hrudníku

V této části jsme sledovali záchyty nově vzniklých hypotyreóz v důsledku ozáření. Imunitní systém a nádorová onemocnění spolu úzce souvisí. Mezi nejpodstatnější imunitní buňky uplatňující se v imunitní odpovědi i v nádorovém bujení jsou T-lymfocyty, antigen prezentující buňky (dendritické buňky), B-lymfocyty, a z nebuněčných různé cytokiny a chemokiny. Imunitní systém je schopen rozlišovat tělu přirozené a cizí částice. Této schopnosti říkáme imunitní tolerance. Pokud je tato imunitní tolerance narušena, zvyšuje se riziko vzniku rakoviny a/nebo autoimunního onemocnění. Z tohoto důvodu dochází k rozvoji rakoviny a autoimunních onemocnění často souběžně a je tedy patrné, že chronické autoimunní procesy jsou spojeny s tumorigenezí. Při autoimunních onemocněních štítné žlázy je mikroprostředí žlázy charakteristické přítomností infiltrujících lymfocytů, chemokinů, cytokinů a růstových faktorů, které jsou základními složkami buněčné transformace a vzniku nádoru. (Ferrari, 2020; Hemminki, 2020)

8.2.1 Charakteristika sledovaného souboru

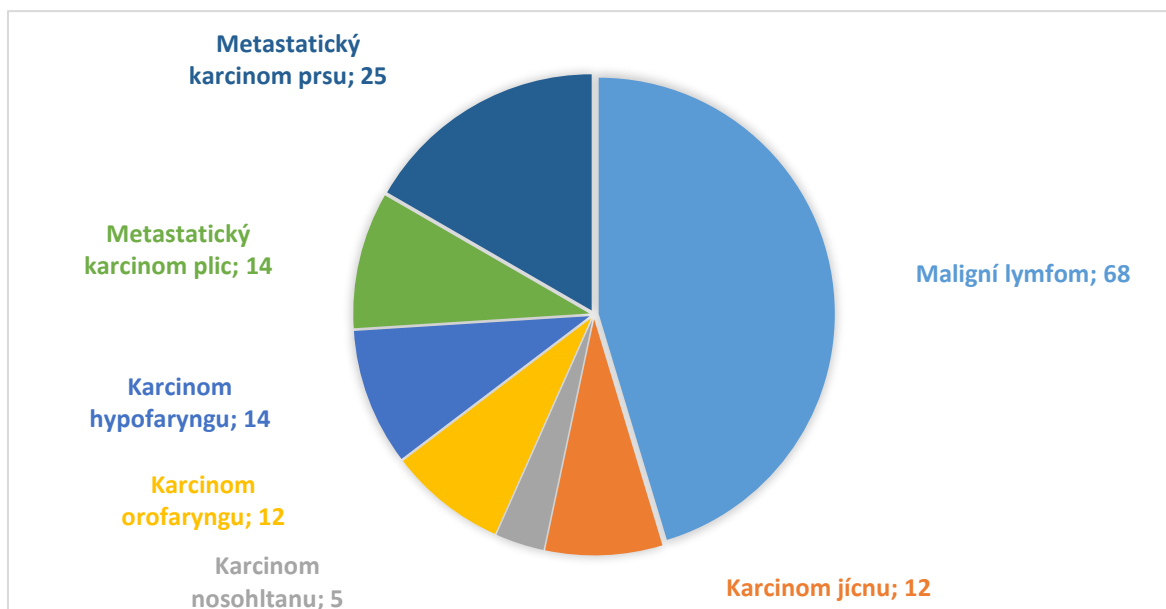
Zkoumaný soubor sestával ze 150 pacientů – 95 mužů a 55 žen (znázorněno v grafu č. 1), přičemž se jednalo o pacienty s různými nádorovými onemocněními. Jednalo se o 68 pacientů s maligním lymfomem, 12 pacientů s karcinomem jícnu, 5 pacientů s karcinomem nosohltanu, 12 pacientů s karcinomem orofaryngu, 14 pacientů s karcinomem hypofaryngu, 14 pacientů s metastatickým karcinomem plic a 25 pacientů s metastatickým karcinomem prsu (znázorněno v grafu 2), kteří byli ozařováni v horní polovině hrudníku.

Graf 1 Zastoupení pohlaví sledovaného souboru



Zdroj: vlastní

Graf 2 Zastoupení druhů nádorů u sledovaných pacientů



Zdroj: vlastní

8.2.2 Manifestace hypotyreózy u pacientů po ozařování v horní polovině hrudníku

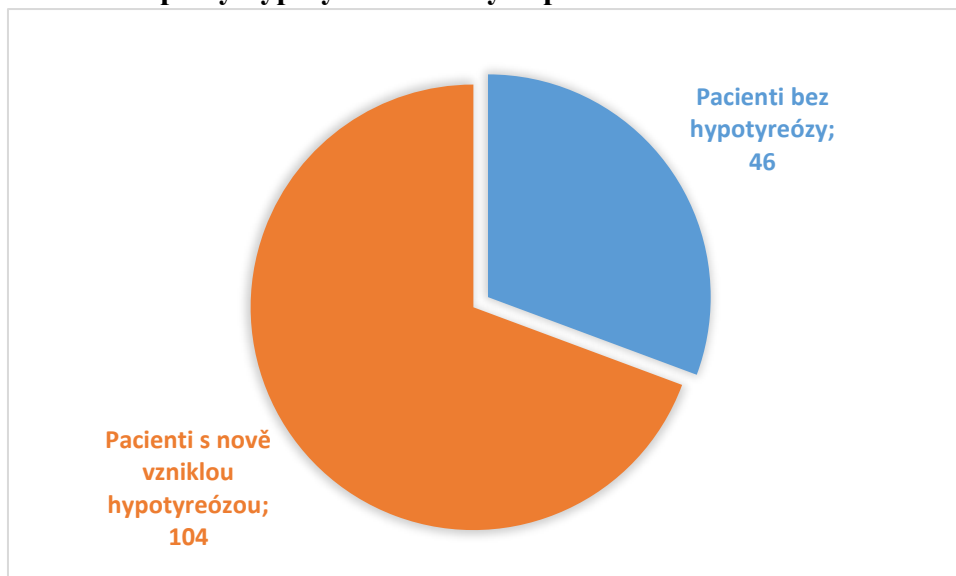
V tabulce 8. jsou znázorněny výsledky sledování 150 pacientů po ozařování v horní polovině hrudníku a následné manifestaci hypotyreózy v průběhu několika let. Nejvíce hypotyreóza vznikla v průběhu 1 roku po ozařování, celkem 71, z čehož 30 bylo subklinických forem, tj. forem, při kterých nacházíme zvýšené hodnoty TSH s hodnotami fT4 v referenčních mezích, a 41 manifestních, tj. forem, při kterých pozorujeme zvýšené hodnoty TSH a zároveň snížené hodnoty fT4. Současně polovina souboru měla poruchu štítné žlázy vyžadující léčbu. V průběhu 3 let po ozařování bylo nově diagnostikovaných 12 subklinických a 18 manifestních forem hypotyreózy. V průběhu 5 let po ozařování byla diagnostikována 1 subklinická a 2 manifestní hypotyreózy. Souhrnně bylo diagnostikováno nově vzniklých 104 hypotyreóz u 150 sledovaných pacientů, což znázorňuje graf č. 3. Závěrem je nutnost sledování parametrů štítné žlázy minimálně první 3 roky po ozařování, kdy je riziko rozvoje hypotyreózy nejvyšší.

Tabulka 8 Manifestace hypotyreózy u pacientů po ozařování v horní polovině hrudníku

Forma hypotyreózy	Vzniklá do 1 roku	Vzniklá do 3 let	Vzniklá do 5 let
Subklinická	30	12	1
Manifestní	41	18	2

Zdroj: vlastní

Graf 3 Souhrnné počty hypotyreóz vzniklých po ozařování



Zdroj: vlastní

8.3 Výskyt protilátek proti štítné žláze (anti-TPO, anti-Tg) u pacientů s nádorovými onemocněními

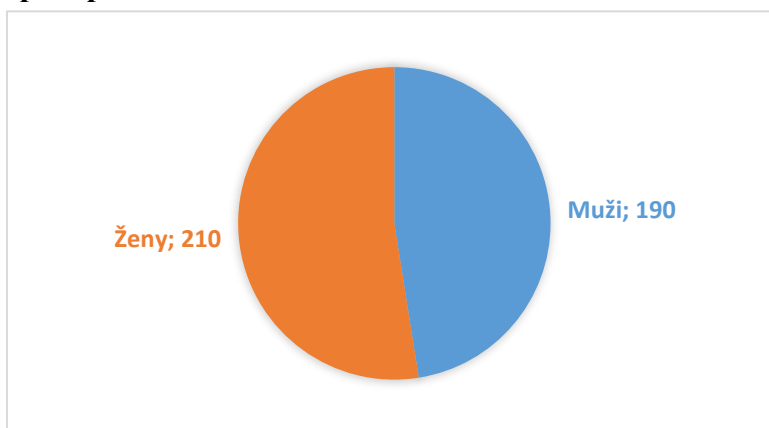
Poruchy funkce štítné žlázy mohou mít k nádorovým onemocněním různý vztah, buď jsou koincidencí nezávislou na nádorovém procesu, nebo vznikají v důsledku nádorového procesu, anebo jsou následkem onkologické léčby. Porucha funkce štítné žlázy se považuje za rizikový faktor vzniku nádorového onemocnění. Studie odhalily, že se jedná zejména o nízké hladiny TSH, které mohou být rizikovým faktorem pro karcinom plic a prostaty, pozitivní protilátky anti-TPO jako rizikový faktor karcinomu prsu a hypotyreóza s nízkým fT4 jako rizikový faktor vzniku karcinomu prsu u žen po menopauze. Pozitivní protilátky proti štítné žláze nemusí být pouze rizikovými faktory, protilátky anti-TPO u karcinomu prsu se považují i za možný protektivní faktor prognózy onemocnění.

Podkladem pro sledování byla studie Poruchy funkce štítné žlázy u onkologických nemocných (Holubec, 2004), která sledovala 30 nemocných léčených radioterapií pro Hodgkinův lymfom, nádory laryngu a prsu a dalších 20 nemocných léčených chemoterapií pro nádory kolorekta. Na základě výsledků této studie byl sledován další větší soubor pacientů rozdělených na 2 skupiny dle typu léčby – 1. skupinou byly nádory léčené radioterapií (nádory prsu) a 2. skupinou byly nádory léčené chemoterapií (nádory kolorekta, prsu, plic a prostaty).

8.3.1 Charakteristika sledovaného souboru

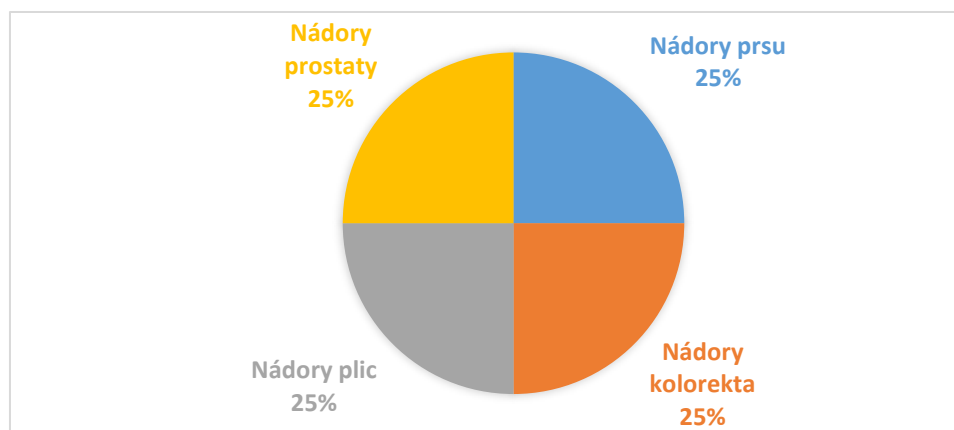
V grafu č. 4 je zobrazeno pohlaví pacientů sledovaného souboru, jednalo se o 210 žen a 190 mužů. V dalším grafu č. 5 sledujeme procentuální zastoupení jednotlivých druhů nádorů u pacientů sledovaného souboru. Jednalo se o 4 druhy nádorů – kolorekta, prsu, prostaty a plic a od každého druhu jsme pozorovali 100 pacientů.

Graf 4 Zastoupení pohlaví sledovaného souboru



Zdroj: vlastní

Graf 5 Procentuální zastoupení nádorů sledovaného souboru

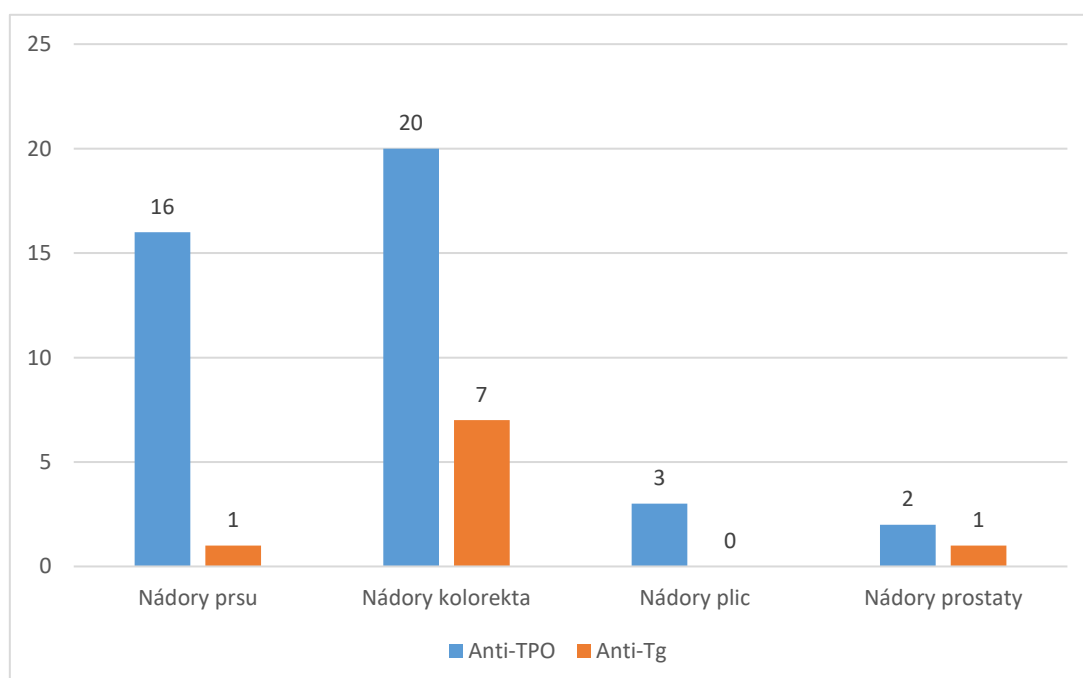


Zdroj: vlastní

8.3.2 Sledování positivity protilátek anti-TPO a anti-Tg u onkologických pacientů

V grafu č. 6 jsou uvedeny hodnoty pozitivních protilátek proti štítné žláze u jednotlivých nádorových onemocněních. Pozitivní anti-TPO pozorujeme u 16 pacientů s nádory prsu a pouze u 1 pacienta nacházíme pozitivní anti-Tg, dále sledujeme pozitivní anti-TPO u 20 pacientů s nádory kolorekta a 7 pozitivních anti-Tg. U nádorů plic a nádorů prostaty byly vyšetřeny skupiny obdobné velikosti, kde frekvence positivity protilátek anti-TPO a anti-Tg byla velice nízká – mezi 1–3 pozitivitami, což jest frekvence shodná s frekvencí v běžné populaci.

Graf 6 Frekvence positivity protilátek u nádorových onemocnění



Zdroj: vlastní

V tabulce č. 9 prezentuji procentuální hodnocení pozitivit protilátek anti-TPO u pacientů s nádorovými onemocněními. Záchyty pozitivních protilátek anti-TPO vyžadující léčbu štítné žlázy nacházíme u pacientů s nádory kolorekta (20 %) a u pacientů s nádory prsu (16 %). Největší procento záchytů positivity protilátek anti-Tg nacházíme u pacientů s nádory kolorekta (7,0 %). Protilátky anti-Tg u pacientů s nádory prsu spolu s protilátkami anti-TPO a anti-Tg u pacientů s nádory plic a prostaty byly zachyceny ve velmi malém množství podobném téměř jako u zdravé populace. Z tabulky vyplývá, že frekvence výskytu onemocnění štítné žlázy u onkologicky nemocných pacientů je vysoká a je potřeba vyšetřovat protilátky proti štítné žláze v daných intervalech. Doporučené intervaly jsou před zahájením terapie, 1 měsíc po jejím ukončení, 3 měsíce po ukončení a následně každých 6 měsíců v průběhu 5 let.

Tabulka 9 Procentuální záchyty protilátek proti štítné žláze u onkologicky nemocných

	Počet pacientů	Anti-TPO	Anti-Tg
Nádory prsu	100	16 %	1 %
Nádory kolorekta	100	20 %	7 %
Nádory plic	100	3 %	0 %
Nádory prostaty	100	2 %	1 %

Zdroj: vlastní

DISKUZE

Jak je dokumentováno ve výsledkové části, má význam sledování parametrů štítné žlázy i za jiných fyziologických a chorobných stavů, než jsou pouhá onemocnění štítné žlázy, tj. především hypofunkce a hyperfunkce, které jsou popsány v teoretické části. Poruchy funkce štítné žlázy v průběhu těhotenství je po řadu let celosvětově diskutovaným problémem. V letech 2002–2020 proběhla celá řada národních a mezinárodních studií pořádaných Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Na většině studií se podílela Plzeňská fakultní nemocnice. Je radostným konstatováním, že od nynějšího roku byl screening poruch funkce štítné žlázy zaveden celoplošně v ČR (její algoritmus je uveden v příloze č. 2). Závisí však na úzké spolupráci těhotné, gynekologa, laboratoře a endokrinologa. Tento screening nebyl předmětem mé práce, ve své práci dokumentuji pouze, jak se mění hladiny hormonů a autoimunních protilátek v průběhu těhotenství na základě retrospektivně analyzovaných výsledků. Z tabulek vyplývá, že procento těhotných, které mají změněné hodnoty parametrů funkce štítné žlázy není zanedbatelné, navíc přetrvává po celou dobu těhotenství, a i po porodu v průběhu šestinedělí. Výsledky ukazují, že u 37,5 % sledovaných těhotných v prvním trimestru se vyskytují změněné hodnoty parametrů funkce štítné žlázy, které vyžadují kontrolu endokrinologem. Během těhotenství dochází k normalizaci pozitivit protilátek anti-TPO, což je známým faktem, ale i přes to nacházíme určité procento těhotných, u kterých je nutná léčba funkce štítné žlázy (16,3 % těhotných). Po porodu může docházet k opětovné pozitivitě anti-TPO a následnému sledování i endokrinologa, dle výsledků u 18,7 % pacientek po porodu byla nutná léčba funkce štítné žlázy, která přetrvávala i v šestinedělí. Z klinických zkušeností je známo, že poruchy štítné žlázy ohrožují jak matku, tak plod. Matka má zvýšené riziko vzniku sterility, zvýšené procento potratů, větší výskyt preeklampsie. Plod je ohrožen větším výskytem vývojových vad, velice důležité je i to, že neléčená porucha funkce štítné žlázy vede u novorozence k narušení psychomotorického vývoje.

Kromě těhotných jsme se zabývali problematikou štítné žlázy a nádory. Zde jsme prokázali, že nemocní po ozáření v horní polovině hrudníku mají časté poruchy funkce štítné žlázy, především ve smyslu subklinické nebo i klinicky manifestované hypotyreózy. Zjistili jsme, že ze 150 sledovaných pacientů se u 104 z nich vyvinula hypotyreóza způsobená ozářením. I když je tento fakt známou skutečností, v rutinní praxi se kontrola neprovádí. Naše pilotní sledování, jehož výsledky jsou v tabulce, ukazuje, že onemocnění se většinou manifestuje již velice brzy po ukončení léčby, ale i pozdější manifestace existuje. Při kontrole zdravotní dokumentace u 50 nemocných ozařovaných v letech 2020–2023 byla sledována

funkce štítné žlázy jen u 5 pacientů, tj 10 % nemocných. Jak vyplývá z našich výsledků je nutné provádět systematickou prevenci poruch funkce štítné žlázy pravidelnými kontrolami. Jediným způsobem, jak tuto prevenci zajistit, je dostatečná edukace lékařů provádějících radioterapii či pracujících na onkologických odděleních.

Vyšetření u onkologických nemocných přineslo zajímavé, málo známé a málo publikované výsledky. V letech 2008-2010 byla prováděna studie protilátek anti-TPO u karcinomu kolorekta. Na 100členém souboru prof. Topolčana a 150členném souboru prof. Límanové (nepublikovaná přednáška na Imunoanalytických dnech Topolčan, Límanová Anti-TPO a nádory kolorekta) se prokázalo, že u 20 % osob je anti-TPO pozitivní a existovala i korelace se závažností nádoru. V naší práci jsme tentokrát sledovali nádory kolorekta, prsu, plic a prostaty. Zatímco u nádoru plic a prostaty frekvence pozitivit protilátek byla velice nízká, tak u nádorů prsu a kolorekta byla vyšší. U nádorů kolorekta nacházíme 20 % pacientů s pozitivními anti-TPO, což koreluje i s výsledky výše zmíněné studie, a 7 % pacientů s pozitivními anti-Tg. U nádorů prsu sledujeme 16 % pacientů s pozitivními anti-TPO a 1 % s pozitivními anti-Tg. Analýzou zdravotní dokumentace pacientů s nádory prsu a nádory kolorekta jsme, zatím sice na malém souboru, potvrdili, že nemocní s nádory prsu s pozitivitou anti-TPO protilátek měli příznivější prognózu – měli menší výskyt metastáz v axilárních uzlinách a většinou i nižší stadium nádoru. U nemocných s kolorektálním karcinomem s pozitivními anti-TPO jsme zjistili větší agresivitu nádoru, což také koreluje s výše uvedenými studiemi. Jde však pouze o začínající pilotní studii, která chce vyšetřit v širším kontextu.

ZÁVĚR

1. V teoretické části je popsána fyziologie štítné žlázy, charakterizovány základní parametry funkce štítné žlázy.
2. V teoretické části je popsán význam stanovení autoimunních protilátek pro Hashimotovu tyreoiditidu a Gravesovu-Basedowovu chorobu.
3. Ve výsledkové části jsou popsány změny parametrů funkce štítné žlázy v těhotenství a je zdůrazněna nutnost zajistit navržený screening MZ ČR co nejvíce celoplošně v České republice.
4. Obecně platí pravidlo, že i nedostatečně léčená štítná žláza v těhotenství je lepší než neléčená.
5. Hypotyreóza po radioterapii v horní části hrudníku se vyskytuje poměrně často.
6. Parametry funkce štítné žlázy by měly být u nemocných po radioterapii sledovány minimálně 1x za půl roku.
7. Zjištěna subklinická hypotyreóza by měla být kontrolována 1x za 3 měsíce a při změně v manifestní formu okamžitě léčena.
8. Manifestní forma hypotyreózy po radioterapii musí být okamžitě léčena.
9. Prokázali jsme zvýšenou pozitivitu anti-TPO u nemocných s kolorektálním karcinomem, která souvisela s větší agresivitou nádoru.
10. U nemocných s nádory prsu v pilotní studii se zdá pozitivita anti-TPO být rovněž ve vysokém procentu, ale je spojena s příznivou prognózou.
11. U nádoru plic a prostaty jsme změny hladin anti-TPO neprokázali.

SEZNAM LITERATURY

Access Free T4 [online], 2023. Beckman Coulter [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxIFU-IM1363-332101-CS_CZ/IFU-IM1363-332101?type=pdf

Access TPO Antibody [online], 2023. Beckman Coulter [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxIFU-A5671901-CS_CZ/IFU-A5671901?type=pdf

Access TSH 3rd IS [online], 2023. Beckman Coulter [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: https://www.beckmancoulter.com/download/file/phxIFU-IM3712-371301-CS_CZ/IFU-IM3712-371301?type=pdf

Anti-Tg (Protilátky proti tyreoglobulinu), 2023. *Katalog laboratorních vyšetření* [online]. Plzeň: Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň [cit. 2024-02-05]. Dostupné z: <http://www.i-consult.cz/oid.fnplzen.cz/www/detail/75>

Anti-TPO (Protilátky proti tyreoidální peroxidáze), 2023. In: *Katalog laboratorních vyšetření* [online]. Plzeň: Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň [cit. 2024-02-05]. Dostupné z: <http://www.i-consult.cz/oid.fnplzen.cz/www/detail/76>

Anti-TSH (Protilátky proti tyreotropinu), 2023. *Katalog laboratorních vyšetření* [online]. Plzeň: Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň [cit. 2024-02-05]. Dostupné z: <http://www.i-consult.cz/oid.fnplzen.cz/www/detail/74>

ANTONELLI, Alessandro, Poupak FALLAHI, Giusy ELIA, et al., 2020. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. [online]. **34**(1) [cit. 2024-02-05]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2020.101388

BARTOŠ, Vladimír, 2013. *Imunoanalytické metody*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta. ISBN 978-80-7464-366-8.

BORBA, Vânia Vieira, Gisele ZANDMAN-GODDARD a Yehuda SHOENFELD, 2019. *Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum* [online]. **33**(6) [cit. 2024-03-02]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi: 10.1016/j.beem.2019.101321

BRUNOVÁ, Jana a Josef BRUNA, c2009. *Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-190-5.

DE FELICE, Mario a Roberto DILAURO, 2016. Anatomy and Development of the Thyroid. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric* [online]. Seventh Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1257-1277.e5 [cit. 2024-01-29]. ISBN 978-0-323-18907-1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00073-1>

FERRARI, Silvia Martina, Poupak FALLAHI, Giusy ELIA, Francesca RAGUSA, Ilaria RUFFILLI, Sabrina Rosaria PAPARO a Alessandro ANTONELLI, 2020. Thyroid autoimmune disorders and cancer. In: *Seminars in Cancer Biology* [online]. s. 135-146 [cit. 2024-03-13]. ISSN 1044579X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcancer.2019.05.019

GARDNER, David G. a Dolores SHOBACK, 2018. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. Tenth Edition. United States: McGraw-Hill Education, 941 s. ISBN 978-1-25-958929-4.

HEMMINKI, Kari, Wuqing HUANG, Jan SUNDQUIST, Kristina SUNDQUIST a Jianguang JI, 2020. Autoimmune diseases and hematological malignancies: Exploring the underlying mechanisms from epidemiological evidence. In: *Seminars in Cancer Biology* [online]. s. 114-121 [cit. 2024-03-13]. ISSN 1044579X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcancer.2019.06.005

HOLUBEC, Luboš, Jiří SALVÉT, Jindřich FÍNEK, Karel HAVRÁNEK a Ondřej TOPOLČAN, 2004. *Poruchy funkce štítné žlázy u onkologických pacientů*. XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty. Studie.

KARLÍKOVÁ, Marie, a Ondřej TOPOLČAN, ed., 2013. *Hormony a jejich působení* [online]. Plzeň: Univerzita Karlova, Lékařská fakulta [cit. 2024-01-29]. ISBN 978-80-260-5640-9. Dostupné z: <https://oid.fnplzen.cz/sites//users/oid/skripta%20hormony.pdf>

Katalog laboratorních vyšetření [online], 2024. Plzeň: Oddělení imunochemické diagnostiky Fakultní nemocnice Plzeň [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: <http://www.i-consult.cz/oid.fnplzen.cz/www/>

KÖHRLE, Josef a Roland GÄRTNER, 2009. *Selenium and thyroid* [online]. In: . s. 815-827 [cit. 2024-01-31]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2009.08.002

KUBEŠOVÁ, Barbora, 2019. GRAVESOVA-BASEDOWOVA NEMOC TRÁPÍ HLAVNĚ MLADÉ ŽENY. JAK JI POZNÁTE? *Zdraví.euro.cz* [online]. [cit. 2024-02-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanky/gravesova-basedowova-nemoc-priznaky-lecba/>

LÍMANOVÁ, Zdeňka, 2006. *Štítná žláza*. Praha: Galén, 371 s. Trendy soudobé endokrinologie. ISBN 80-726-2400-8.

LUKEŠ, Jiří a Pavel KORANDA, 2001. Laboratorní diagnostika onemocnění štítné žlázy. *Interní medicína pro praxi* [online]. (3), 120 - 123 [cit. 2024-02-05]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2001/03/05.pdf>

MAREK, Josef a Václav HÁNA, 2017. *Endokrinologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-484-3.

MCLACHLAN, Sandra M. a Basil RAPOPORT, 2013. Thyrotropin-Blocking Autoantibodies and Thyroid-Stimulating Autoantibodies: Potential Mechanisms Involved in the Pendulum Swinging from Hypothyroidism to Hyperthyroidism or Vice Versa. *Thyroid* [online]. **23**(1), 14-24 [cit. 2024-02-05]. ISSN 1050-7256. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2012.0374

PETNEHAZY, Eva a Wolfgang BUCHINGER, 2020. Hashimoto Thyreoiditis, therapeutische Optionen und extrathyreoidale Assoziationen – ein aktueller Überblick. In: *Wiener Medizinische Wochenschrift* [online]. s. 26-34 [cit. 2024-02-05]. ISSN 0043-5341. Dostupné z: doi:10.1007/s10354-019-0691-1

PILLAI, Sanesh a Miguel DEBONO, 2020. Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford)* [online]. **38**(12), 763-778 [cit. 2024-02-05]. ISSN 02639319. Dostupné z: doi:10.1016/j.mpsur.2020.10.010

PORTULANO, Carla, Monika PARODER-BELENITSKY a Nancy CARRASCO, 2014. The Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. In: *Endocrine Reviews* [online]. 2014-02-01, s. 106-149 [cit. 2024-01-29]. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2012-1036

RACEK, Jaroslav, 2019. *Klinická biochemie* [online]. [cit. 2024-01-29]. Dostupné z: <https://www.vovcr.cz/odz/zdrav/189/page00.html>

RAGUSA, Francesca, Poupak FALLAHI, Giusy ELIA, et al., 2019. *Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy* [online]. **33**(6) [cit. 2024-02-05]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2019.101367

TINCANI, Angela, Cecilia NALLI, Jamilya KHIZROEVA, Victoria BITSADZE, Andrea LOJACONO, Laura ANDREOLI, Yehuda SHOENFELD a Alexander MAKATSARIYA, 2019. *Autoimmune diseases and pregnancy* [online]. **33**(6) [cit. 2024-03-02]. ISSN 1521690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2019.101322

UniCel DxI Access Immunoassay System [online], 2023. In: . Beckman Coulter [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-414307/D02460AA?type=pdf>

ZAMRAZIL, Václav, 2010. Štítná žláza a těhotenství. *Interní medicína pro praxi* [online]. (12(4), 191-195 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://www.internimedici- cina.cz/pdfs/int/2010/04/05.pdf>

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A – Povolení sběru informací ve FN Plzeň
- Příloha B – Algoritmus screeningového vyšetření v těhotenství

PŘÍLOHY

Příloha A – Povolení sběru informací ve FN Plzeň



Vážená paní

Natálie Volfová

Studentka oboru *Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví*

Fakulta zdravotnických studií, Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro vnější vztahy a spolupráci s LF Fakultní nemocnice Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem a zpracováním anonymizovaných dat z výsledků laboratorních vyšetření, prováděných na *Oddělení imunochemické diagnostiky (OID) FN Plzeň*. Tento souhlas je vydáván, při splnění níže uvedených podmínek, v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem *„Autoimunní onemocnění štítné žlázy a jejich souvislost s těhotenstvím a onkologií“*.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí zdravotní laborantka *OID* souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně provedete svoje šetření.
- Vaše šetření respektuje chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být anonymizovány.
- **Sběr informací budete provádět v době Vaší, školou schválené, odborné praxe na *OID*, pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je pan prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc., primář *OID FN Plzeň*.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření na níže uvedený e-mail, nejpozději k datu vaší obhajoby a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců. Spolupráce zaměstnanců FN Plzeň na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová

Manažerka pro vzdělávání ~~odborníků~~

Útvar náměstkyně pro vnější vztahy a spolupráci s LF

Fakultní nemocnice Plzeň
Edvarda Beneše 1125/13, 301 00 Plzeň
Tel: 377 401 663
E-mail: chabrovys@fnplzeň.cz

23. 8. 2023

Příloha B – Algoritmus screeningového vyšetření v těhotenství

TSH (mU/l) (odběr žilní krve ráno nalačno na gynekologii co nejdříve v prvním trimestru (optimálně v době prvního potvrzení těhotenství, nejpozději však do 14. týdne těhotenství). Dostaví-li se žena k prvnímu vyšetření později, rozhodne o screeningovém vyšetření gynekolog individuálně.)		
TSH < LLRR ¹	TSH v referenčním intervalu laboratoře pro těhotné ženy v 1. trimestru ¹	TSH > ULRR ¹
Laboratoř sama doplní FT4		Pozitivní výsledek (HYPOTYREÓZA)
FT4 zvýšený	FT4 normální	Laboratoř sama doplní FT4 a TPOAb
Pozitivní výsledek (HYPERTYREÓZA)	Negativní výsledek	TSH < 8 a normální FT4: levotyroxin 50 µg denně TSH < 8 a snížený FT4: levotyroxin 75 µg denně TSH 8-10 a normální FT4: levotyroxin 75 µg denně TSH 8-10 a snížený FT4: levotyroxin 100 µg denně TSH > 10 a normální FT4: levotyroxin 125 µg denně TSH > 10 a snížený FT4: levotyroxin 150 µg denně
Laboratoř sama doplní FT3, TPOAb a TRAK	Potravinové doplňky/vitaminy pro těhotné ženy s obsahem jodu 150-200 µg v denní dávce (zahájí gynekolog)	Potravinové doplňky/vitaminy pro těhotné ženy s obsahem jodu 150-200 µg v denní dávce (zahájí gynekolog)
Návštěva/konzultace pracoviště s odborností Endokrinologie do 3 týdnů		Návštěva/konzultace pracoviště s odborností Endokrinologie nebo Diabetologie do 3 týdnů

TSH: tyreoidální stimulační hormon

FT4: volný tyroxin

FT3: volný trijodotyronin

TPOAb: protilátky proti tyreoidální peroxidáze

TRAK: protilátky proti TSH receptoru

LT4: levotyroxin

LLRR: dolní limit referenčního intervalu pro těhotné ženy v 1. trimestru příslušné laboratorní metody

ULRR: horní limit referenčního intervalu pro těhotné ženy v 1. trimestru příslušné laboratorní metody

Zdroj: https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2023/08/TYREO_01-Methodika-realizace-screeningoveho-vysetreni-poruch-stitne-zlazy-v-tehotenstvi_2.pdf