

Tyreopatie
ve
3 generacích

Kasuistika a komentáře

Doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Rodina se
zátěží
onemocnění
štítné žlázy
a výskytem
karcinomů

- Onemocnění štítné žlázy stejně jako onemocnění prsu postihuje především ženskou populaci. Tato onemocnění mají často hereditární charakter. Vzhledem k prevalenci obou onemocnění se některé ženy léčí současně pro obě choroby.
- V následující kazuistice se věnujeme třem generacím rodiny, ve které se obě choroby objevily.

Prevence

- Přesto, že rozvoj obou chorob můžeme očekávat a prevence onemocnění není známá, **dispenzarizací** rizikových osob a **včasnou diagnostikou** lze předcházet komplikacím. S ohledem na prodlužující se věk dožití musíme počítat i s duplicitami karcinomů.
- V komentářích se věnujeme významu rodinné anamnézy, možnosti prevence, subklinickým stavům, graviditě a poporodní tyreoiditidě, vztahu onemocnění štítné žlázy a prsu.

Použité zkratky

Zkratky a normy (mírná variabilita dle použité metody)

- TSH**: 0,45-4,5 mIU/l
- FT4**: 10,5-22 pmol/l
- Tgab**: 0-60 IU/l
- TPOab**: 0-60 IU/l
- FNAB**: tenkojehlová aspirační biopsie (fine needle aspiration biopsy)
- USG**: sonografie
- Velikost štítné žlázy**: muži do 20 ml, ženy do 18 ml
- CLT**: chronická lymfocytární tyreoiditida
- NHL**: non Hodgkin lymfom

EMA

- RA**: matka †54 letech na chorobu srdce; otec - snad ICHS; syn Jan - hypotyreóza, obezita, HLP; dcera Blanka - po operaci štítné žlázy, prsu a melanomu - viz dále; vnučka Kateřina - CLT
- GA**: 2 gravidity, hysterektomie pro myomy ve 42 letech, hormonální léčba nikdy nebyla
- OA**: prodělala erysipel, spálu, léčila se pro recidivující tromboflebitidu, od 60 let pro arteriální hypertenzi, v **70 letech byla diagnostikována** tyreotoxikóza **na podkladě Gravesovy –Basedowovy choroby** (*labor : TSH 0,001mIU/l a FT4 45 pmol/l, TPOab mírně vyšší - 184 mIU//l, Tgab negativní*). Po zklidnění aktivity byla 19 let (až do smrti) léčena Carbimazolem, později Thyrozolem - v udržovací dávce 5-10 mg denně. Choroba byla pod kontrolou.

Léčba
tyretotoxikózy
Gravesova-
Basedowova
typu

- Dlouhodobá léčba tyreostatiky nepatří k běžným a doporučeným postupům, choroba má být řešena definitivně (operace nebo radiojód) nebo má být učiněn pokus o ukončení léčby tyreostatiky.
- U seniorů je konzervativní postup akceptovatelný, pokud o pacienta pečuje specialista, pacient dobře spolupracuje, dávka tyreostatika je nízká, stav je dobře kontrolován, tyreoidea se neztvrdňuje a při USG nejsou přítomny suspektní uzly

Léčba
tyretotoxikózy
Gravesova-
Basedowova
typu

- Rizikem takového postupu je vznik karcinomu štítné žlázy (až u 10 %) a možnost komplikací při nadměrném příjmu jodu (Cordaron, rtg. kontrast), při léčbě cytokiny, monoklonálními protilátkami včetně biologické léčby, nejčastěji při onkologickém onemocnění.

EMA pokračování

- V **75 letech** byl diagnostikován **DM 2. typu**, dobře kompenzován na PAD,
- od 80 let se připojily příznaky **ICHS**
- ve 82 letech prodělala obstrukční ikterus + pankreatitidu s odchodem konkrementu,
- v **84 letech** pro petechie (trombocytopenie autoimunitní, sekundární) byla stanovena diagnóza **non Hodgkinského lymfomu**.
- Prodělala chemoterapii a bylo dosaženo remise.

EMA pokračování

- V **88 letech** byla vyšetřena pro resistenci v prsu, byla stanovena **diagnóza karcinomu prsu** - invazivní NST g2 ER90% PR 5%, KI 40% HER2 neg.
- Byla sice zahájena hormonální terapie, ale stav se zhoršoval a pacientka **zemřela v 89 letech**.

Karcinom prsu
a onemocnění
štítné žlázy

- Po léta se četné studie věnují hledání vzájemnému vztahu.
- Obě choroby jsou typické pro ženskou populaci (i když se mužské populaci zcela nevyhýbají).
- Jedním ze společných faktorů je jod a natrium-jodidový symporter. Oba orgány dokáží intenzivně jod koncentrovat, např. v době kojení musí mamma zajistit dítěti v mléce jeho dostatečné množství.

Karcinom prsu
a onemocnění
štítné žlázy

- Studie, věnující se onemocnění prsu a štítné žlázy, dokládají častější postižení onemocnění štítné žlázy u žen s karcinom prsu než u jiných onkologických onemocnění (2), častěji hyperfunkcí než hypofunkcí u žen s karcinomem prsu (3).
- Některé práce dokonce prokazují častější výskyt karcinom prsu u žen s karcinomem tyreoidy (4).
- Závěry studií mohou být i protichůdné (8) vzhledem k tomu, že vznik těchto karcinomů je heterogenní.

Hematologická
lymfoprolifera-
tivní onemocnění
a imunogenní
onemocnění
štítné žlázy

- Hematologická lymfoproliferativní onemocnění a imunogenní onemocnění štítné žlázy: Ema v seniu onemocněla NHL.
- Spojení NHL a autoimunitního onemocnění štítné žlázy není výjimečné, vzácný primární lymfom štítné žlázy se vyskytuje především u osob s CLT (5,6).
- O vysvětlení se pokouší teorie úniku určitých typů imunologicky aktivovaných buněk z imunologického dohledu u osob s CLT. U Emy nebylo primární ložisko identifikováno.

Duplicita
nádorů

- Ema měla **duplicitu nádorů** (NHL a karcinom prsu), dcera karcinom šž, prsu a melanom.
- Zajímavá je studie hodnotící výskyt druhé rakoviny po léčbě pro HL: na předním místě je u žen rozvoj karcinomu prsu. (7) Ale to už je jiná problematika.....

JAN (syn Emy)

- syn Emy a bratr Blanky, strýc Kateřiny (viz dále). Matka, sestra a neteř mají onemocnění štítné žlázy.
- Prodělal mononukleózu ve 20 letech, v rámci celkového vyšetření u internisty ve 40 letech bylo nabráno **TSH- hodnota 6,0mIU/l**, byl ponechán bez substituce, byl bez obtíží, docházel k internistovi, kontrolní hodnoty *TSH* byly: 7,77; 6,908; 8,283mIU/l, po 10 letech sledování *při TSH 10,28mIU/l a FT4 10,5 pmol/l pro diagnózu hypotyreózy odeslán na endokrinologii. Lipidový profil byl pouze uspokojivý - index aterogenity se pohyboval 4,6 - 3,9 norma [0,0-4,2].*

JAN (syn Emy) pokračování

- Na endokrinologii vyšetřen v 50 letech, subjektivně byl zcela bez obtíží, aktivně sportuje
- Somaticky pouze nadváha, šž není zvětšená, uzliny neztvrdšené, hypertenze, zavedená th
- Laboratorní vyšetření a nález na USG podpořily diagnózu autoimunitní etiologie hypotyreózy: *TSH 10,28mIU/l a FT4 10,5 pmol/l, Tgab 71,1; kIU/l, TPO ab 2049 kIU/l, USG* štítné žlázy: dx.: 20x16x45 mm, sin.: 12x16x45 mm. Oba laloky mají *jen nepatrně zhrubělou strukturu, jen hraničně hypoechogenní, perfuse nevýrazná. Obraz by mohl odpovídat chronické lymfocytární tyreoiditidě*

Subklinická
hypotyreóza

- Definice**: chybí klinické příznaky, TSH mezi horní hranici normy a 10,0 mIU/l, FT4 ještě v normě.
- Bývá zachycena náhodně**, při cíleném vyšetřování žen až u 15%, u mužů spíše vzácně. Máme na ni myslet při pozitivní rodinné anamnéze, vždy při nálezů hyperlipidemie.
- Protilátky TPOab jsou markerem autoimunity, při pozitivitě je nutné tyto osoby poučit o možnosti rozvoje hypotyreózy, dispenzarizace je doporučena.

Tyreopatie
ve
3 generacích

Kasuistika a komentáře

Doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Rodina se
zátěží
onemocnění
štítné žlázy
a výskytem
karcinomů

- Onemocnění štítné žlázy stejně jako onemocnění prsu postihuje především ženskou populaci. Tato onemocnění mají často hereditární charakter. Vzhledem k prevalenci obou onemocnění se některé ženy léčí současně pro obě choroby.
- V následující kazuistice se věnujeme třem generacím rodiny, ve které se obě choroby objevily.

Prevence

- Přesto, že rozvoj obou chorob můžeme očekávat a prevence onemocnění není známá, **dispenzarizací** rizikových osob a **včasnou diagnostikou** lze předcházet komplikacím. S ohledem na prodlužující se věk dožití musíme počítat i s duplicitami karcinomů.
- V komentářích se věnujeme významu rodinné anamnézy, možnosti prevence, subklinickým stavům, graviditě a poporodní tyreoiditidě, vztahu onemocnění štítné žlázy a prsu.

Použité zkratky

Zkratky a normy (mírná variabilita dle použité metody)

- TSH:** 0,45-4,5 mIU/l
- FT4:** 10,5-22 pmol/l
- Tgab:** 0-60 IU/l
- TPOab:** 0-60 IU/l
- FNAB:** tenkojehlová aspirační biopsie (fine needle aspiration biopsy)
- USG:** sonografie
- Velikost štítné žlázy:** muži do 20 ml, ženy do 18 ml
- CLT:** chronická lymfocytární tyreoiditida
- NHL:** non Hodgkin lymfom

EMA

- RA:** matka †54 letech na chorobu srdce; otec - snad ICHS; syn Jan - hypotyreóza, obezita, HLP; dcera Blanka - po operaci štítné žlázy, prsu a melanomu - viz dále; vnučka Kateřina - CLT
- GA:** 2 gravidity, hysterektomie pro myomy ve 42 letech, hormonální léčba nikdy nebyla
- OA:** prodělala erysipel, spálu, léčila se pro recidivující tromboflebitidu, od 60 let pro arteriální hypertenzi,v **70 letech byla diagnostikována** tyreotoxikóza **na podkladě Gravesovy –Basedowovy choroby** (*labor : TSH 0,001mIU/l a FT4 45 pmol/l, TPOab mírně vyšší - 184 mIU//l, Tgab negativní*). Po zklidnění aktivity byla 19 let (až do smrti) léčena Carbimazolem, později Thyrozolem - v udržovací dávce 5-10 mg denně. Choroba byla pod kontrolou.

Léčba
tyretotoxikózy
Gravesova-
Basedowova
typu

- Dlouhodobá léčba tyreostatiky nepatří k běžným a doporučeným postupům, choroba má být řešena definitivně (operace nebo radiojód) nebo má být učiněn pokus o ukončení léčby tyreostatiky.
- U seniorů je konzervativní postup akceptovatelný, pokud o pacienta pečuje specialista, pacient dobře spolupracuje, dávka tyreostatika je nízká, stav je dobře kontrolován, tyreoidea se neztvrdňuje a při USG nejsou přítomny suspektní uzly

Léčba
tyretotoxikózy
Gravesova-
Basedowova
typu

- Rizikem takového postupu je vznik karcinomu štítné žlázy (až u 10 %) a možnost komplikací při nadměrném příjmu jodu (Cordaron, rtg. kontrast), při léčbě cytokiny, monoklonálními protilátkami včetně biologické léčby, nejčastěji při onkologickém onemocnění.

EMA pokračování

- V **75 letech** byl diagnostikován **DM 2. typu**, dobře kompenzován na PAD,
- od 80 let se připojily příznaky **ICHS**
- ve 82 letech prodělala obstrukční ikterus + pankreatitidu s odchodem konkrementu,
- v **84 letech** pro petechie (trombocytopenie autoimunitní, sekundární) byla stanovena diagnóza **non Hodgkinského lymfomu**.
- Prodělala chemoterapii a bylo dosaženo remise.

EMA pokračování

- V **88 letech** byla vyšetřena pro resistenci v prsu, byla stanovena **diagnóza karcinomu prsu** - invazivní NST g2 ER90% PR 5%, KI 40% HER2 neg.
- Byla sice zahájena hormonální terapie, ale stav se zhoršoval a pacientka **zemřela v 89 letech**.

Karcinom prsu
a onemocnění
štítné žlázy

- Po léta se četné studie věnují hledání vzájemnému vztahu.
- Obě choroby jsou typické pro ženskou populaci (i když se mužské populaci zcela nevyhýbají).
- Jedním ze společných faktorů je jod a natrium-jodidový symporter. Oba orgány dokáží intenzivně jod koncentrovat, např. v době kojení musí mamma zajistit dítěti v mléce jeho dostatečné množství.

Karcinom prsu
a onemocnění
štítné žlázy

- Studie, věnující se onemocnění prsu a štítné žlázy, dokládají častější postižení onemocnění štítné žlázy u žen s karcinom prsu než u jiných onkologických onemocnění (2), častěji hyperfunkcí než hypofunkcí u žen s karcinomem prsu (3).
- Některé práce dokonce prokazují častější výskyt karcinom prsu u žen s karcinomem tyreoidy (4).
- Závěry studií mohou být i protichůdné (8) vzhledem k tomu, že vznik těchto karcinomů je heterogenní.

Hematologická
lymfoprolifera-
tivní onemocnění
a imunogenní
onemocnění
štítné žlázy

- Hematologická lymfoproliferativní onemocnění a imunogenní onemocnění štítné žlázy: Ema v seniu onemocněla NHL.
- Spojení NHL a autoimunitního onemocnění štítné žlázy není výjimečné, vzácný primární lymfom štítné žlázy se vyskytuje především u osob s CLT (5,6).
- O vysvětlení se pokouší teorie úniku určitých typů imunologicky aktivovaných buněk z imunologického dohledu u osob s CLT. U Emy nebylo primární ložisko identifikováno.

Duplicita
nádorů

- Ema měla **duplicitu nádorů** (NHL a karcinom prsu),dcera karcinom šž, prsu a melanom.
- Zajímavá je studie hodnotící výskyt druhé rakoviny po léčbě pro HL: na předním místě je u žen rozvoj karcinomu prsu. (7) Ale to už je jiná problematika.....

JAN (syn Emy)

- syn Emy a bratr Blanky, strýc Kateřiny (viz dále). Matka, sestra a neteř mají onemocnění štítné žlázy.
- Prodělal mononukleózu ve 20 letech, v rámci celkového vyšetření u internisty ve 40 letech bylo nabráno **TSH- hodnota 6,0mIU/l**, byl ponechán bez substituce, byl bez obtíží, docházel k internistovi, kontrolní hodnoty *TSH* byly: 7,77; 6,908; 8,283mIU/l, po 10 letech sledování *při TSH 10,28mIU/l a FT4 10,5 pmol/l pro diagnózu hypotyreózy odeslán na endokrinologii. Lipidový profil byl pouze uspokojivý - index aterogenity se pohyboval 4,6 - 3,9 norma [0,0-4,2].*

JAN (syn Emy) pokračování

- Na endokrinologii vyšetřen v 50 letech, subjektivně byl zcela bez obtíží, aktivně sportuje
- Somaticky pouze nadváha, šž není zvětšená, uzliny neztvrdšené, hypertenze, zavedená th
- Laboratorní vyšetření a nález na USG podpořily diagnózu autoimunitní etiologie hypotyreózy: *TSH 10,28mIU/l a FT4 10,5 pmol/l, Tgab 71,1; kIU/l, TPO ab 2049 kIU/l, USG* štítné žlázy: dx.: 20x16x45 mm, sin.: 12x16x45 mm. Oba laloky mají *jen nepatrně zhrubělou strukturu, jen hraničně hypoechogenní, perfuse nevýrazná. Obraz by mohl odpovídat chronické lymfocytární tyreoiditidě*

Subklinická
hypotyreóza

- Definice:** chybí klinické příznaky, TSH mezi horní hranici normy a 10,0 mIU/l, FT4 ještě v normě.
- Bývá zachycena náhodně**, při cíleném vyšetřování žen až u 15%, u mužů spíše vzácně. Máme na ni myslet při pozitivní rodinné anamnéze, vždy při nálezů hyperlipidemie.
- Protilátky TPOab jsou markerem autoimunity, při pozitivitě je nutné tyto osoby poučit o možnosti rozvoje hypotyreózy, dispenzarizace je doporučena.

Subklinická hypotyreóza

- **Definice:** chybí klinické příznaky, TSH mezi horní hranicí normy a 10,0 mIU/l, FT4 ještě v normě.
- **Bývá zachycena náhodně,** při cíleném vyšetřování žen až u 15%, u mužů spíše vzácně. Máme na ni myslet při pozitivní rodinné anamnéze, vždy při nálezu hyperlipidemie.
- Protilátky TPOab jsou markerem autoimunity, při pozitivitě je nutné tyto osoby poučit o možnosti rozvoje hypotyreózy, dispenzarizace je doporučena.

Subklinická hypotyreóza

- Léčba musí být zahájena vždy v graviditě, doporučuje se léčit i ženy ve fertilním věku, plánující graviditu (1).
- U ostatní populace zvažujeme zahájení léčby: dle případných subjektivní obtíží (únava, deprese), dyslipidemie (sekundární hyperlipidemie?), nález na USG (struma?, nódosity?), přítomnost protilátek - progresi do plné hypotyreózy u nich ročně cca 10%.

- ## Mikrokarcinom a karcinom štítné žlázy
- **Mikrokarcinom štítné žlázy** je v posledních 20 letech diagnostikován častěji, jedním z důvodů je přesnější diagnostika (USG, FNAB). Není-li před operací diagnóza karcinomu jednoznačná, dávají pacienti obvykle přednost jednostrannému výkonu za předpokladu, že druhý lalok dle USG je bez patologie.
 - V případě mikrokarcinomů není léčba radiojódem obvykle nutná (nejedná-li se o histologicky rizikový typ)

- ## Mikrokarcinom a karcinom štítné žlázy
- Nyní je diskutován i konservativnější trend –sledování bez operace. V průběhu let se však často objevují změny i ve zbývajícím laloku, jak se vyvinulo u Blanky, proto bylo indikována po 17 letech od první operace odstranění druhého laloku.
 - Bohužel, zdravotní stav se zkomplikoval onkologickým onemocněním a operace zbývajících laloku musela být odložena a uskutečnila se po stabilizaci choroby prsu.
 - Po průkazu papilárního karcinomu následovala léčba radiojódem a supresní léčba. S hlediska karcinomu šž je stav pod kontrolou.

- u Kateřiny bylo ve 22 letech na základě rodinné anamnézy provedeno cílené vyšetření (TSH, FT4 a TPOab a USG štítné žlázy) a byla diagnostikována CLT.
 - S ohledem na fertiliční věk a již hraniční laboratorní nálezy byla zahájena léčba levothyroxinem, byla pravidelně sledována, byla poučena o nezbytnosti kontrol v graviditě.

Léčba
(subklinické)
hypotyreózy
v graviditě

- Po otěhotnění co nejdříve (5.-6. týden) nutné vyšetření TSH a dávka levothyroxinu se většinou zvyšuje, v našem případě o 50%.
- Kontroly po 4-6 týdnech a případná úprava dávky jsou nutná do 20. týdne gravidity.
- Po porodu se substituce většinou vrací na původní před graviditou. Kontrola stavu po porodu a úprava substituční léčby je nutná.

- ## Poporodní tyreodiditida
- U žen s CLT a/nebo jen s přítomností protilátek TPOab se po porodu v důsledku ukončení období imunologické tolerance může rozvinout PPT (u 20 i více %).
 - U naší pacientky byly přítomné subjektivní obtíže- psychické změny, vyšší únava.
 - Vzhledem k fázi hyperfunkce vznikající destrukcí folikulů a uvolněním T4 do oběhu (u naší pacientky FT4 49,1 pmol/l a suprese TSH) může být tachykardie, větší pocení.

Poporodní tyreoditida

- Tato fáze se léčí pouze malými dávkami betablokátorů, pokud stav obtěžuje, a spontánně odezní po 4-6 týdnech.
- Mnohdy následuje prohloubení hypotyreózy. Není-li hypotyreóza příslušně léčena, má negativní dopad na organismu a případnou další graviditu.
- Kontroly žen s imunogenním onemocněním po porodu jsou nutné, poporodní tyreoiditida se může rozvinout i za 3-6 měsíců po porodu, výjimečně i později, klinické příznaky ale mohou být minimální a jsou přičítány stresu při péči o rodinu.

- 2. gravidita v roce 2018, substituce levothyroxinu byla opět zvýšena o 50%, sledována.
- Po porodu opět PPT, diagnóza při plánované kontrole za 8. měsíců po porodu, obtíže vůbec neměla, případné přičítala stresu při péči o 2 malé děti, ale ustala laktace.
- Pokračuje substituce levothyroxinem, subjektivně celkem bez obtíží.
- V plánu kontrola USG a kontroly TSH po 6-12 měsících.