

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Autoimunitní poruchy štítné žlázy
Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce:

PharmDr. Miloslava Netopilová, Ph.D.

Vedoucí katedry:

Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.

Hradec Králové, 2009

Iva Vykrutová

Poděkování

Ráda bych poděkovala PharmDr. Miloslavě Netopilové, Ph.D. za odborné vedení, podněty, pomoc, trpělivost a čas, který mi věnovala při sestavování mé bakalářské práce.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Obsah

1. Úvod.....	7
2. Štítná žláza.....	8
2.1. Hormony štítné žlázy.....	9
2.2. Syntéza hormonů.....	9
3. Poruchy hormonů štítné žlázy.....	12
3.1. Hypotyreóza.....	12
3.1.1. Typy hypotyreóz.....	12
3.1.1.1. Centrální hypotyreóza.....	12
3.1.1.2. Tyroidální hypotyreóza.....	13
3.1.1.3. Periferní hypotyreóza.....	15
3.1.2. Klinické projevy hypotyreóz.....	15
3.1.3. Diagnostika hypotyreóz	16
3.1.4. Terapie hypotyreóz.....	17
3.2. Hypertyreóza.....	17
3.2.1. Typy hypertyreóz.....	17
3.2.2. Klinické projevy hypertyreózy.....	18
3.2.3. Diagnostika hypertyreóz.....	19
3.2.4. Terapie hypertyreóz	19
4. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy.....	20
4.1. Hashimotovo onemocnění.....	21
4.1.1. Příčiny vzniku Hashimotovy choroby.....	21
4.1.2. Klinické příznaky Hashimotovy choroby.....	23

4.1.3. Výskyt Hashimotovy tyreoiditidy.....	23
4.1.4. Diagnostika Hashimotovy nemoci.....	23
4.1.5. Léčba Hashimotovy choroby.....	24
4.2. Gravesova – Basedowova choroba	25
4.2.1. Příčiny vzniku Gravesovy – Basedowovy choroby.....	25
4.2.2. Klinické příznaky Gravesovy – Basedowovy choroby.....	26
4.2.3. Výskyt Gravesovy – Basedowovy nemoci.....	28
4.2.4. Diagnostika Gravesovy – Basedowovy nemoci.....	28
4.2.5. Léčba Gravesovy- Basedowovy choroby.....	29
5. Genetické faktory.....	30
5.1. Geny pro HLA – lidské leukocytární antigeny.....	30
5.2. Geny kódující cytokiny	31
5.3. Geny pro programovanou buněčnou smrt – apoptózu	31
5.4. Polymorfismus genů pro kostimulační a cytoadhezivní molekuly	32
5.5. Oblasti GD-1, GD-2, GD-3, HT-1, HT-2.....	33
5.6. Změny v AIRE genu.....	33
5.7. Mikrosatelitní geny.....	34
5.8. Chemokinové receptory.....	34
5.9. Chromosom X	35
5.10. Imunitu regulující geny	35
6. Biochemické testy.....	36
6.1. Stanovení TSH	37
6.1.1. Metody měření TSH.....	37
6.1.2. Hodnoty TSH	39

6.2. Tyroxin a trijodthyronin	40
6.2.1. Metody měření celkových hodnot hormonů.....	40
6.2.2. Měření volných frakcí.....	40
6.2.2.1. Fyzikální separace volné frakce.....	41
6.2.2.2. Imunostanovení.....	41
6.2.3. Hladiny T3 a T4.....	43
6.3. Testy pro průkaz autoprotilátek.....	44
6.3.1. Protilátky proti peroxidáze štítné žlázy.....	44
6.3.2. Protilátky proti tyreoglobulinu.....	45
6.3.3. Protilátky proti TSH receptorům.....	45
6.4. Testy pro zjišťování schopnosti vychytávat jod z krevního oběhu.....	47
6.4.1. Test na funkci vychytávání radioaktivního jodu z krevního oběhu.....	47
7. Ultrasonografie.....	49
8. Aspirační biopsie.....	50
9. Závěr.....	51
10. Literatura.....	52
11. Seznam zkratk.....	57

1. Úvod

Tato bakalářská práce popisuje nejčastější poruchy štítné žlázy a jejich diagnostiku. Onemocnění štítné žlázy jsou běžné a rozšířené nemoci, přesto však jsou často nediagnostikovány nebo jsou zaměňovány za jiné onemocnění.

Z hlediska funkčního stavu štítné žlázy může docházet k hypersekreci hormonů – hypertyreóze nebo ke snížené syntéze hormonů – hypotyreóze. V jednotlivých kapitolách jsou tyto typy poškození popsány.

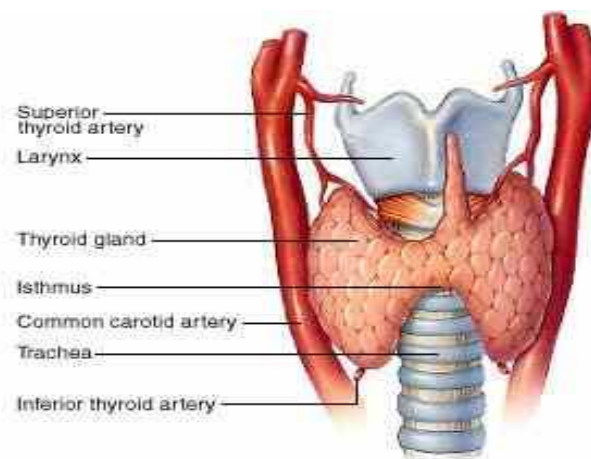
Hlavní pozornost je věnována nejčastějším autoimunitním poruchám štítné žlázy. Mezi autoimunitní nemoci štítné žlázy patří Hashimotovo onemocnění, které vede velmi často k hypotyreóze. Gravesova - Basedowova choroba, která vzniká rovněž na autoimunitním základě, je naopak charakterizována hypertyreózou. Tyto nemoci a jejich diagnostika jsou popsány v samostatných kapitolách.

Samostatná kapitola je věnována diagnostickým metodám, které jsou nejfrekventovanější při diagnostice poruch štítné žlázy, jejich principům a metodickému uspořádání. V současné době se pozornost soustřeďuje na odhalení specifických genů, které by mohly mít souvislost se vznikem autoimunitních onemocnění štítné žlázy, a na možnosti využití těchto genů v diagnostice. Významu jednotlivých genů je rovněž věnována zvláštní kapitola.

2. Štítná žláza

Žláza je uložena na kraniálním konci průdušnice, někdy může zasahovat až do oblasti hrtanu, a je kryta vazivovým pouzdrém (obr.1). Štítná žláza je složena ze dvou postranních lobulů a lobus pyramidalis, které jsou vzájemně spojeny isthmem. Vazivové pouzdro vstupuje dovnitř a dělí parenchym na laloky, které se následně dělí na lalůčky, ty jsou složeny z jednotlivých folikulů. Celý orgán je bohatě protkán krevními kapilárami zásobující žlázu živinami a pomocí nichž se do žlázy dostává také jod, který je pro správnou funkci žlázy nezbytný. Součástí štítné žlázy jsou i parafolikulární buňky, nazývané též C-buňky, které vylučují do krve hormon kalcitonin. Tyto buňky jsou nacházeny ve folikulárním epitelu nebo jako izolované shluky mezi jednotlivými folikuly.

Folikuly jsou odpovědné za nejdůležitější děje probíhající ve štítné žláze. Tyto buňky jsou vyplněny koloidem. V tomto prostředí se nachází tyreoglobulin, bílkovina zodpovídající za navázání jodu, a následného vzniku hormonů. Před vyloučením hormonů do krve se globulin rozštěpí, a až následně mohou hormony působit v těle. Jen malé množství hormonů štítné žlázy se v tělních tekutinách vyskytuje ve volném, tedy aktivním stavu, většina z nich je vázaná na bílkoviny. Hormony nemohou být vázány ve tkáních, které nemají příslušné receptory. Celý proces je řízen signály z mozku (Junqueira, 1997).



Obr.1 - Štítná žláza (převzato z internetového zdroje 1)

2.1. Hormony štítné žlázy

Štítná žláza je řazena mezi endokrinní žlázy, její hlavní funkcí je tvořit hormony T4 (tyroxin) a T3 (trijodthyronin), jejichž poměr v krvi je udáván 10:1, a kalcitonin.

Při testech na tyreózu se nejčastěji zjišťují hormony přímo závislé na přísunu jodu, tedy tyroxin a trijodthyronin (Rokyta a kolektiv, 2000).

Hormony jsou uvolňovány do krve dle potřeby organismu, kde jsou nejčastěji vázány na bílkoviny a předávány do tkání. Vázané hormony jsou mnohem méně účinné, pro náš organismus je tedy vhodnější forma volných hormonů. Předpokládá se, že vyšší účinnost vykazuje trijodthyronin než tyroxin. Tyroxin je často označován jako prekurzor, který je v cílových buňkách přeměněn na trijodthyronin (Trojan a kolektiv, 2003).

Hormon trijodthyronin je schopen stimulovat $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPázu}$, zvyšovat spotřebu kyslíku a produkci tepla v organismu. T3 ovlivňuje rovněž kardiovaskulární systém, kde indukuje tvorbu β -adrenergických receptorů myokardu. Oba hormony se uplatňují i při řízení ventilace. Hormony štítné žlázy působí na srdce pozitivně inotropně a chronotropně. Hormony působí i na gastrointestinální trakt a zvyšují jeho motilitu. T3 i T4 mají schopnost působit na metabolismus proteinů ve svalech, stimulují glukoneogenezi, glykogenolýzu v játrech a absorpci glukózy ze střeva (Fölsch a kolektiv, 2003).

2.2. Syntéza hormonů

Hormony štítné žlázy vznikají ve folikulech, ze kterých je žláza složena. Jde o složitý proces závislý na několika bodech. K syntéze hormonů je nezbytný jod, který je přenášen krví ke štítné žláze, kde je vychytáván folikulárními buňkami.

Strukturálně jsou tyto hormony jodované deriváty aminokyseliny tyroninu, složené ze dvou zbytků tyrosinu. Základem je proteosyntéza tyreoglobulinu, který se řadí mezi glykoproteiny, jeho tyrosinové skupiny jsou v průběhu katalýzy tyreoperoxidasou (TPO) jodovány molekulárním jodem v poloze 3 a 5.

Éterovou vazbou jsou monojodtyrosinové (MIT) nebo diiodtyrosinové (DIT) části vázány na další jodovanou tyrosinovou skupinu a vzniká daná struktura, která je vázaná v peptidovém řetězci tyreoglobulinu. Předpokládá se, že dvě jednotky DIT

tvorí T4, zatímco jedna jednotka DIT a MIT vytváří T3 (obr.2). Tyreoglobulin má schopnost přestupovat do lumina folikulů, do koloidu, který je hlavní zásobárnou této látky.

Nepostradatelnou součástí tohoto procesu je přísun jodidových aniontů. Anionty jsou vychytávány kotransportem s Na^+ , následně dochází k jejich kumulaci v cytoplasmě. Důležitou činnost mají i enzymy, a to hlavně peroxidáza (tyreoperoxidáza - TPO), která umožňuje katalytickou oxidaci jodidových aniontů na molekulární jod. Zralá molekula tyreoglobulinu obsahuje MIT, DIT, T4 a T3 a setrvává nějakou dobu v lumen tyroidálních folikulů.

Pomocí tyreotropinu (TSH) z hypofýzy je navyšovaná koncentrace jodu, díky jemu je i tyreoglobulin navrácen zpět do tyreocytů z lumina folikulů. V tyreocytech dochází k lyzozomálnímu štěpení pomocí proteáz. Na štěpení se převážně účastní endopeptidické kathepsiny B, L, D a exopeptidázy. Následně může uvolněný jodovaný tyroxin a trijodthyronin vstoupit do cirkulace (internetový zdroj 2).

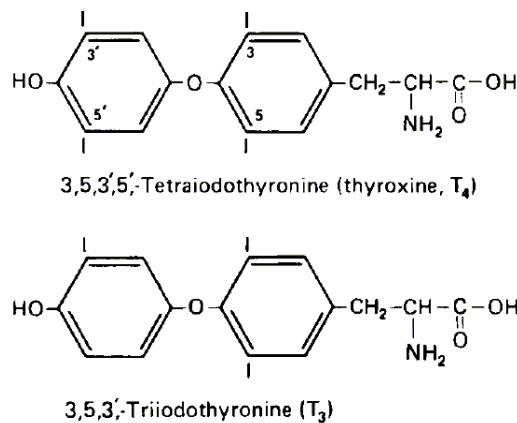
Sekreční aktivita štítné žlázy je řízená osou hypotalamus-adenohypofýza-štítná žláza. Hypotalamus uvolňuje tyreoliberin (thyreotropin releasing hormon, TRH). Tyreoliberin patří mezi neurosekreční hormony a podporuje sekreci tyreotropního hormonu (thyroid stimulating hormon, TSH) adenohypofýzou. Tento hormon může být ovlivněn antagonisticky působícím hormonem somatostatinem, vylučovaným z hypotalamu. Uvolňování TSH je řízeno negativní zpětnou vazbou, kterou ovlivňují působením na nadřazená centra volné frakce T3 (FT3) a T4 (FT4). Vztah mezi koncentrací FT4 a vylučováním TSH je logaritmicko-lineární, tzn. že již malé změny koncentrace FT4 mají za následek výraznou změnu koncentrace TSH. Poměr mezi TSH a FT4 je individuální a ovlivněn geneticky. TSH se dostane krevní cestou ke štítné žláze, kde se na membráně tyreocytů naváže na specifické receptory, následně je urychlen proces vstupu jodovaného tyreoglobulinu z koloidu do buňky, i jeho proteolytické štěpení a uvolnění tyroidálních hormonů do krve.

V periferních tkáních dochází z části k dejodaci T4, a to díky 5'dejodázy, za vzniku neaktivního 3,3',5' - T3 (rT3) a aktivního 3,3',5 - T3. Nejvíce jsou oba hormony transportovány ve vazbě na tyroxin vázající globulin a to až ze 70 %, dále na prealbumin a v nepatrném množství i na albumin. Předpokládá se, že vazba T3 na tyto bílkoviny je slabší než vazba T4. Existují i volné formy těchto hormonů, tzv.

free T3 a free T4, jen tyto formy hormonů jsou schopny vstupovat do tkání (Racek, 2006).

Hormony se vážou na vysokoafinitní specifické receptory v jádře cílových buněk. T3 se váže s desítkrát vyšší afinitou než T4 a má tomu úměrně vyšší aktivitu. Hormony mají schopnost se vázat i na nízkoafinitní místa v cytoplazmě. Cytoplazmatická vazba slouží k tomu, aby udržovala hormony štítné žlázy v blízkosti jádra. Hormony indukují nebo reprimují proteiny zvyšováním nebo snižováním genové transkripce (Murray a kolektiv, 1993).

Oba hormony mají rozdílnou životnost, volné formy mohou být odbourány v játrech, svalech, ledvinách. Pro T4 je poločas okolo 7 dní, pro T3 jen okolo jednoho dne (Racek, 2006).



Obr.2 - Hormony T3 a T4 (převzato z internetového zdroje 3)

3. Poruchy hormonů štítné žlázy

Poruchy štítné žlázy mohou způsobit nedostatek hormonů, ale i jejich nadbytek. Typ onemocnění, kdy dochází ke snížení množství hormonů je označováno jako hypotyreóza. Hypertyreózou je nazýván stav, kdy dochází ke zvýšené produkci hormonů.

Špatná funkce štítné žlázy může být dlouho opomíjená, jelikož u nemocí způsobených dysfunkcí žlázy se nevyskytují žádné typické symptomy (Markalous a Gregorová, 2007).

Často mezi první fyzické projevy dysfunkce je řazena tzv. struma (vole), která často vzniká jak u hypofunkce, tak i u hyperfunkce. Přesto se však od sebe liší, při hypofunkci je struma velká, měkká a chladná. Zatímco při hyperfunkci je malá, tvrdá a horká, díky zvýšené prokrvenosti. Nadměru vyvinutá struma může tlačit na průdušnici a zhoršovat nervové zakončení hlasivek (Stárka a kolektiv, 2007).

Počet nemocných v běžné populaci se udává okolo 5 %, přičemž u žen ve středním a vyšším věku jde o 20-25 %. Nemoc se však může projevit v jakémkoliv věku (Markalous a Gregorová, 2007).

3.1. Hypotyreóza

3.1.1. Typy hypotyreózy

Hypotyreóza je definována jako hypofunkce štítné žlázy. Podle místa poškození je hypotyreóza dělena na centrální, tyroidální a periferní typ. Nejčastěji se vyskytujícím typem je tyroidální poškození.

3.1.1.1. Centrální hypotyreóza

Označení centrální hypotyreóza bývá široce využíváno, jelikož se často nerozlišuje mezi hypotalamickými a hypofyzárními příčinami nemoci. Pro toto onemocnění je typické klesání hodnot TSH v nočních hodinách, které následně omezuje normální funkci štítné žlázy.

Mezi příčinami centrální hypotyreózy (hypotalamo-hypofyzární) patří ztráta funkce tkáně způsobena nádory, traumaty, infekcemi a infiltráty. Jedním z důvodů rozvoje onemocnění jsou defekty v syntéze a uvolňování TSH. Onemocnění může být způsobeno hypofyzární hypoplazií, defekty Rathkeho výchlípky, změnou genů pro TRH receptory. Rodinná dědičnost je zapříčiněna autosomální mutací genů pro TSH.

V dětském věku může být centrální hypotyreóza způsobena hematologickými malignacemi nebo podrážděním mozgovým tumorem. V dospělosti je nejčastější příčinou hypofyzární adenom a poškození hypofýzy. Nedostatek TSH je spojován i s klesajícími hodnotami gonadotropinů.

Účinky ozáření hypofyzárního adenomu a mozgových nádorů se mohou projevit hypotyreózou až po několika letech. Mezi dalšími příčinami vzniku hypotyreózy v dospělém věku může být poranění hlavy, hypofyzární mrtvice, zánět hypofýzy.

Vzácně se vyskytující hypotyreóza v důsledku poškození hypotalamu vzniká v důsledku expanzivních procesů, chronické diseminované encefalitidy, demyelizačních procesů nebo degenerativních změn. Výjimečně jsou příčinou poruchy vývoje, kdy dochází k poškození buněk produkujících TRH nebo je porušeno spojení s hypofýzou.

Při onemocnění centrálním typem hypotyreózy často chybějí typické znaky, jako myxedém (Límanová a Němec, 1995).

3.1.1.2. Tyroidální (primární) hypotyreóza

Tento typ onemocnění štítné žlázy může být vyvolán nedostatkem jodu, příčinou může být terapie radioaktivním jodem, radioterapie v krční a hrudní oblasti, ale může být důsledkem i dědičné predispozice. Po operacích štítné žlázy (tyreoidektomie) se může rozvinout hypotyreóza až u 45 % operovaných pacientů. Onemocnění se obvykle projeví do prvního roku po operaci.

Pro vznik onemocnění po léčbě radioaktivním jodem je důležitá hodnota podávaného jodu. Onemocnění se může projevit až po 10 letech po léčení radioaktivním jodem. Novorozenecká hypotyroidita může vzniknout při neúmyslné léčbě radioaktivním jodem v prvním trimestru těhotenství.

Nejčastější příčinou hypotyreózy v oblastech s dostatečným příjmem jodu je autoimunitní tyroiditida, označována jako Hashimotova nebo chronická tyroiditida (viz kapitola 4.1.).

Celosvětově je ale stále nejčastější příčinou vzniku hypotyreózy nedostatek jodu ve stravě. V minulosti byly poruchy štítné žlázy často endemicky vázány, mezi typické rizikové oblasti patřily Alpy, převážně oblast Tyrolska.

Díky kladení vyššího důrazu na propagaci přísunu jodu, se zvýšilo používání převážně jodované soli a mořských produktů, hlavně ryb jakožto přirozeného zdroje jodu. Přesto jsou však nemoci štítné žlázy běžným jevem, a mnoho lidí navíc ani neví, že tímto onemocněním trpí. Při správné diagnostice je doporučovanou léčbou zvýšený příjem jodu, a to převážně v tabletové formě.

Další příčinou endemicky se vyskytující strumy mohou být tzv. strumigeny. Rozlišujeme strumigeny I. řádu, které kompeticí zabraňují vychytávání jodu v tyreocytech. Mezi tyto látky patří lithium a brom.

Strumigeny II. řádu zasahují proces přeměny jodidu na jod a vazby na aminokyseliny. Do této kategorie lze zařadit tzv. antropogenní strumigeny – polychlorované bifenyly, pesticidy, insekticidy nebo PVC. Jako strumigeny II. řádu lze označit i tyreostatické léky. Jejich negativní vliv na činnost štítné žlázy je znásobena určitým nedostatkem jodu.

Strumigeny můžeme najít i mezi přírodními látkami ve formě glukosidů. Podle složení se dělí na aglukony thioglukosinolátů a flavonoidy. Mezi aglukony thioglukosinolátů jsou řazeny látky z hořčičných olejů jako jsou thiokyanáty, thiooxazolidony a aglukony kyanogenních glukosidů. Za nejúčinnější jsou považovány thiooxazolidony, které mají ve struktuře thioamidovou strukturu podobně jako v tyreostatických sloučeninách. Tyto látky mají schopnost působit inhibičně na natrium jodidový importér (NIS) nebo inhibují tyreoidální peroxidázu. Tento typ strumigenů se vyskytuje v kapustě, zelí, brokolici, kvěťáku, ředkvičkách. Do skupiny flavonoidů lze zařadit polyhydroxyfenoly. Jsou to rostlinná barviva s polymerní nebo oligomerní strukturou, působící převážně na tyreoidální peroxidázu. Běžně se vyskytují v ovoci, zelenině, čaji nebo obilninách.

Komplexy polymerů, které jsou součástí organických látek v půdě nebo vodě, jsou zařazovány mezi humidní látky. Přeměnou těchto látek mohou vznikat ještě účinnější strumigeny (Stárka a kolektiv, 2007).

3.1.1.3. Periferní hypotyreóza

Pro periferní hypotyreózu je typická rezistence receptorů k hormonům, jejich zvýšená inaktivace nebo zvýšené vylučování hormonů z těla ledvinami, střevem (Třeška, 2003).

Existuje vzácná porucha označovaná jako Refetoffův syndrom, při které nastává bodová mutace T3 receptoru a následně vzniká rezistence na hormony štítné žlázy (Fölsch a kolektiv, 2003).

3.1.2. Klinické projevy hypotyreózy

Nemocní trpí sníženou tolerancí k chladu, erytropoéza i spotřeba kyslíku a ventilace jsou sníženy.

V důsledku poklesu lipolýzy narůstá hmotnost a hodnoty VLDL a LDL. Bývá snížen rozklad cholesterolu na žlučové kyseliny, vzniká hypercholesterolémie a tím podklad pro vznik aterosklerózy. Díky snížené glykogenolýze a glukoneogenezi se rozvíjí hypoglykémie. Onemocnění často negativně postihuje metabolismus svalů i hodnoty laktátu v krvi bývají vyšší.

Postiženy jsou i ledviny, kde dochází ke zmenšení glomerulů i tubulů. Snižuje se glomerulární filtrace, renální plazmatický průtok a kapacita tubulárního transportu. Snížené vylučování přispívá k zadržování NaCl a vody.

S poklesem hormonů klesá i neuromuskulární dráždivost, rozvíjí se hyporeflexie, snížená reaktivita, únava a poruchy vědomí.

Jedním z patologických projevů hypotyreózy je myxedém - hromadění glykosaminoglykanů v podkoží a dalších tkáních. Myxedém je spojen převážně s nahromaděním hyaluronové kyseliny a dalších glykosaminoglykanů v intersticiu tkání. V kůži se oddělují kolagenová vlákna, která jsou často nateklá a třepivá. Buňky kosterních svalů jsou oteklé a bledé, mikroskopicky lze vidět degenerativní ohniska. V těchto degenerativních ohniscích bývají vlákna oddělena, kvůli přítomnosti bazofilických a PAS pozitivním infiltrátům.

Srdce bývá hypertrofické, ve svalovině dochází k podobným změnám jako u kosterních svalů.

V mozku dochází k neurální hypoplazii, opoždilé myelinizaci, atrofii buněk i glie a vzniku degenerativních úseků. V hypofýze se nachází větší počet buněk, které jsou identifikovány pomocí fuchsinu. Tyto buňky jsou odvozeny z bazofilických buněk a podílejí se na syntéze TSH (Silbernagl, 1998).

Konečným stádiem neléčené hypotyreózy může být myxedémové koma, které je charakterizováno slabostí, hypotermií, hypoglykemií a v konečném stádiu šokem až smrtí (Fölsch a kolektiv, 2003).

3.1.3. Diagnostika hypotyreózy

Základem pro diagnózu primární hypotyreózy je průkaz zvýšené hodnoty TSH, jehož normální hodnoty se pohybují v rozmezí 0,5 až 5,2 mIU/l, jsou-li měřeny systémem IRMA. Současně je snížena hladina celkového i volného tyroxinu a obvykle i trijodthyroninu. Hodnota trijodthyroninu má však jen malou výpovědní hodnotu pro diagnózu hypotyreózy.

Hodnoty TSH pod 3,5 mIU/l vylučují primární formu hypotyreózy, hodnoty nad 5,2 mIU/l potvrzují diagnózu hypotyreózy celkem jednoznačně. Hladiny TSH mezi 3,5 až 5,2 mIU/l svědčí pro tzv. subklinickou hypotyreózu. Pro ověření diagnózy je užitečný tzv. TRH – test, jímž se vyšetřuje hladina TSH nativně za 20 - 30 min po podání TRH. Obvykle je stimulovaná hodnota 2 až 3krát vyšší než nativní a pohybuje se mezi 15 – 25 mIU/l. U subklinické hypotyreózy stoupá hodnota TSH podstatně výše, často i nad 50 mIU/l.

Z laboratorních testů jsou viditelně zvýšené hodnoty cholesterolu i ostatních lipidových frakcí (VLDL, LDL), alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (ALT, AST), kreatinfosfokinázy (CK) a dalších enzymů pocházejících ze svalové a jaterní tkáně. Tyto ukazatele jsou však brány jako nespecifické nálezy.

Pro diagnózu lze vedle laboratorních testů využít i vyšetření tzv. periferních parametrů (reflex Achillovy šlachy, systolické intervaly). Reflex Achillovy šlachy je u hypotyreózy prodloužený, v některých případech až nad 500 ms (norma 280 až 360 ms). Podobně jsou prodlouženy i systolické intervaly (Stárka a kolektiv, 2005).

3.1.4. Terapie hypotyreózy

Základem léčby hypotyreózy je podávání přirozeného hormonu tyroxinu v jedné denní dávce. Lék je nutné brát odděleně od ostatních tablet, vždy ve stejnou dobu a dostatečně ho zapít. Dávku určí lékař podle výsledků vyšetření krve. Léčba je ve většině případů doživotní, vzhledem k dlouhému trvání účinku však krátký výpadek nemá bezprostřední důsledky (internetový zdroj 13).

3.2. Hypertyreóza

Pro toto onemocnění je typická vysoká hladina hormonů štítné žlázy, které působí na cílové buňky.

3.2.1. Typy hypertyreózy

Zvýšení hladiny hormonů štítné žlázy v organismu má řadu příčin a každá z nich má specifické patofyziologické vlastnosti, klinické příznaky a léčebnou strategii.

U centrálního typu hypertyreózy bývá příčinou adenom hypofýzy secernující nadbytečné množství TSH, tento typ adenomu je však poměrně vzácný.

Podobně jako u hypotyreózy i v případě hypertyreózy jsou nejčastější příčinou změny štítné žlázy. Mezi tyroidální (primární) typ se řadí hypertyreózy, které jsou způsobeny nadměrnou aktivací TSH receptoru. Příčinou nadměrné aktivace tohoto receptoru mohou být imunoglobuliny, jako je tomu u autoimunitní Gravesovy – Basedowovy choroby (viz kapitola 4.2.). Nadměrná stimulace může být způsobena i choriovým gonadotropinem. Tento typ je spojován s choriokarcinomem a hyperemesis gravidarum. Hyperemesis gravidarum se projevuje nadměrným zvracením a následně narušením acidobazické rovnováhy v těhotenství.

Tyroidální typ se může projevit v důsledku vzniku autonomní tkáně, která nereaguje na zpětnovazebnou kontrolu hypofýzou. Tento stav je spojován s adenomem nebo karcinomem štítné žlázy nebo s toxickou multinodální strumou. Přechodně dochází k rozvoji hypertyreózy u zánětlivých poruch štítné žlázy. Zánětlivé poškození tkáně mohou vyvolat viry, které způsobují subakutní tyroiditidu

(neboli Quervainovu tyroiditidu). Bakterie a fungi způsobují akutní tyroiditidu. Zánětlivý stav může být vyvolán i autoimunitními procesy, které dávají vzniknout silentní nebo poporodní tyroiditidě (pravděpodobně se jedná o klinický podtyp Hashimotovy nemoci).

Příčinou hypertyreózy může být i nadměrný přísun exogenních hormonů, buď u špatně zvolených dávek při léčbě hypotyreóz nebo tajnou nadměrnou konzumací u některých pacientů s psychickými problémy, které hypotyreózu doprovázejí (thyreotoxicosis factitia).

Ektopická tvorba hormonů bývá spojována s ovariální strumou nebo metastázami karcinomu štítné žlázy (Cooper 2003).

3.2.2. Klinické projevy hypertyreóz

Působením zvýšeného množství hormonů se zvyšuje i rychlost metabolismu a následně dochází ke snížení hmotnosti a úbytku svalové hmoty. Metabolismus je zvýšen, dochází ke stimulaci glykogenolýzy a glukoneogeneze, vzestupu glykémie. Důsledkem poškození metabolismu cukrů se rozvíjí diabetes mellitus. Zvýšenou lipolýzou dochází ke ztrátám hmotnosti a hyperlipidacidémii. Pacienti trpí pocitů horka a nesnášenlivostí k vyšším teplotám okolí. Zmíněná nesnášenlivost k teplu je jedním z důsledků zvýšeného metabolismu. Zevně se onemocnění projevuje vlhkou, teplou kůží a třesem rukou.

Nemocní vykazují během dne zvýšenou aktivitu – hyperaktivitu s neschopností soustředit se, přesto pacienti rovněž trpí i insomnií. Je postižen i psychický stav, nemocní trpí náladovostí a výbušností, u starších lidí je onemocnění často spojené s depresi.

Zvýšená je i nervosvalová dráždivost, která vede k hyperreflexii, svalové slabosti, třesu a nespavosti. Také se vyskytuje palpitace srdce s arytmií a dušnost.

U některých nemocných se může v důsledku onemocnění vyvinout trombocytopenie a příležitostně i trombocytopenická purpura. Lehčí formy trombocytopenie mohou spontánně zmizet, jiné ustoupí po léčbě glukokortikoidy.

V krvi se často vyskytuje zvýšený srážecí faktor VIII, a tím i zvýšená koagulace.

V některých případech se mohou symptomy projevit po výraznějším traumatickém zážitku (Silbernagl, 1998).

3.2.3 Diagnostika hypertyreózu

Při podezření na primární hypertyreózu se provádí vyšetření hladiny TSH, která je suprimovaná. Často se hladiny pohybují pod 0,1 mU/l. Hladiny FT4 jsou zvýšeny, nad referenčním rozmezím 9,1 – 23,8 pmol/l. Rovněž jsou zvýšeny hladiny FT3, které se pohybují nad hodnotami 2,2 – 5,3 pmol/l (Racek, 2003).

Při diagnostice se využívá i metod ultrasonografických a scintigrafických (viz kapitola 7).

3.2.4. Terapie hypertyreózu

Terapeuticky se indikují tyreostatika společně s adrenergními blokátory k utlumení symptomů. Případně se provádí operační odstranění žlázy – strumektomie nebo radioablace. Radioablační metoda je založena na schopnosti žlázy vychytávat jod, nemocnému je podán radioaktivní jod a následně dochází k destrukci tkáně.

Onemocnění pro své nepříliš jasné symptomy může být dlouho neléčeno nebo zaměněno za jiné onemocnění (internetový zdroj 2).

4. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy

Odhadované množství pacientů trpících těmito druhy onemocnění se odhaduje okolo 5 %. Typicky se objevuje lymfocytární infiltrace žlázy, která působí změny funkce i morfologie. Předpokládá se, že jsou dva typy lymfocytů, které zasahují tuto tkáň.

Jeden typ lymfocytů vytváří folikuly a způsobuje tzv. fokální tyroiditidu. Tento typ nezpůsobuje rozklad tkáně, ale je přítomna tvorba protilátek s vysokou afinitou. Vyskytují se shluky B lymfocytů, které produkují protilátky a udržují autoimunitní reaktivitu. Tento typ se objevu u Hashimotovy tyroiditidy i u Gravesovy - Basedowovy choroby.

Pro druhý typ infiltrujících lymfocytů je typická difúzní forma, obsahuje NK buňky, CD4 a CD8 lymfocyty, ale jen minimálně B lymfocyty. Tento druh se objevuje při destruktivním onemocnění tyreocytů.

Přestože u Hashimotovy i u Gravesovy - Basedowovy choroby převažuje první typ infiltrujících buněk, je mezi nimi rozdíl u druhu infiltrujících Th buněk.

U Hashimotovy nemoci převažují Th1 lymfocyty, které se účastní při buňkami zprostředkované imunitní reakci. Typické jsou i vyšší hodnoty IFN γ . Zatímco u Gravesovy - Basedowovy choroby převažují Th2 lymfocyty účastníci se na protilátkami zprostředkované reakci a jsou zvýšené hodnoty IL-4.

Přesný proces aktivace imunitního systému u těchto onemocnění není znám. Předpokládá se, že nejprve jsou aktivovány autoreaktivní T lymfocyty pomocí APC (antigen prezentující buňky). Pravděpodobně dochází k aktivaci chemokinových receptorů CxCR3, CCR2 i CCR5, které se uplatňují při řízení cesty T lymfocytů do štítné žlázy.

Důležitými antigeny ve štítné žláze jsou tyreoglobulin, TPO, receptor pro TSH a NIS (natrium jodid symporter). Autoimunitní reakce proti tyreoglobulinu je závislá na množství jodu, které je v molekule tohoto proteinu. Autoprotilátky proti této molekule jsou u Hashimotovy tyroiditidy nejčastěji typu IgG2.

Protilátky působící na TPO (tyreoidální peroxidáza), jsou důležité při diagnostikování druhu nemoci, nejčastěji jsou typu IgG2 a IgG4 se schopností

rozeznat jednotlivá místa v molekule TPO. Protilátky proti TPO jsou zjišťovány u Gravesovy - Basedowovy choroby i Hashimotovy nemoci.

Autoprotiilátky namířené na TSH receptor jsou děleny do několika skupin. TSI protiilátky stimulují tyreocyty a jsou zjišťovány pomocí měření tyreoidálního cAMP. TBII protiilátky zabraňují navázání TSH, tím že se samy připojí na receptor. Tento druh protiilátek se detekuje použitím radioreceptorové analýzy. Autoprotiilátky zasahující TSH receptor lze dělit i na stimulační a inhibiční. Stimulační typ protiilátek je často nalézán u Gravesovy - Basedowovy choroby a jsou nejčastěji z rodiny IgG1. Narozdíl od typu u Hashimotovy nemoci, kde převažují blokuující protiilátky. Předpokládá se, že existuje souvislost s množstvím titru těchto blokuujících protiilátek a závažností hypotyreózy.

Důležitost autoprotiilátek proti NIS při vzniku tyreopatii je stále studována (Šterzl, 2006).

Protilátky proti proteinům 64 kDa, 53 kDa, 55 kDa, 1D, G2s mají zřejmě vliv na vznik endokrinní orbitopatie. Vyskytují se v membránách svalových vláken orbity i ve strukturách tyreocytů.

Tyto proteiny jsou dávány do souvislosti s Gravesovým - Basedowovým onemocněním, zatím ale nejsou tyto předpoklady potvrzeny. V současné době nelze ani tyto protiilátky běžně prokázat (Límanová, 2006).

4.1. Hashimotovo onemocnění

Již v roce 1912 byly zaznamenány první případy tohoto onemocnění doktorem Hashimotem, po kterém tento specifický druh onemocnění štítné žlázy má své jméno. Onemocnění někdy bývá též označováno jako Hashimotova tyroiditida, lymfatická tyroiditida, lymfadenoidní struma nebo autoimunitní tyroiditida (internetový zdroj 4).

4.1.1. Příčiny vzniku Hashimotovy choroby

Žláza zasažena tímto onemocněním je infiltrována leukocyty a ztrácí schopnost hromadit jod a následně ztrácí schopnost tvořit hormony. Nemoc se vyskytuje v několika klinických variantách. Pro klasickou formu je charakteristická

nebolestivá, difuzně zvětšená struma, naopak u atrofické formy ke zvětšování štítné žlázy nedochází. U nemocných se v konečné fázi projeví hypotyreóza, i když na počátku onemocnění mohou být někdy přechodně zjištěny zvýšené hladiny hormonů v krvi jako u hypertyreózy. Zvýšené hladiny hormonů jsou důsledkem velkého uvolňování hormonů z poškozených buněk.

Klasická forma Hashimotovy nemoci je spojena s genem HLA-DR5, zatímco atrofická forma s genem HLA-DR3. Na vzniku nemoci se podílejí i environmentální faktory (nadbytek jodů, kouření, léčba interferonem α) a další genetické faktory (polymorfismus genu pro antigen 4 cytotoxických T-buněk [CTLA-4], který je hlavním negativním regulátorem imunitní funkce T-buněk; polymorfismus genu pro thyroglobulin; polymorfismus gen pro proteintyrosinfosfatasu 22).

Štítná žláza je infiltrována makrofágy, plasmatickými buňkami, T- i B-lymfocyty. Většina infiltrujících T-lymfocytů má α/β receptory T-buněk, buňky s γ/δ receptory jsou vzácné. Infiltrující T-lymfocyty produkují cytokiny IFN- γ , IL-2 a CD25.

V organismu jsou přítomny protilátky ze skupiny imunoglobulinů G - jedná se autoprotilátky proti tyreoperoxidasa (TPO), proti tyreoglobulinu a/nebo proti tyreotropinovému receptoru, které mají inhibiční účinek na tento receptor.

Příčin, proč dochází k postupnému poškození a zániku tyreocytů, může být několik. Protilátky proti TPO fixují komplement a mohou být cytotoxické (při přestupu přes placentu ale obvykle nepoškozují štítnou žlázu fetu). Cytotoxický účinek na tyreoidní epitelové buňky mají také některé podskupiny T-buněk. Přestože není znám primární impuls, za poškození epitelových buněk jsou zodpovědny lymfocyty, které se hromadí ve štítné žláze. Dysfunkce štítné žlázy může být také vyvolána apoptózou tyreocytů indukovanou cytokiny a nemusí se na ní podílet cytotoxické T-lymfocyty. Ligand pro Fas (FasL) je konstitučně exprimován na tyreocytech a IL-1 α indukuje expresi Fas tyreocyty ve štítné žláze postižené autoimunitním zánětem. Interakce Fas-FasL může indukovat apoptózu a destrukci buněk (internetový zdroj 4).

Nejčastější cesta apoptózy je aktivace specifických intracelulárních proteáz – kaspáz. Kaspázy mohou být aktivovány štěpením nebo pomocí jiných kaspáz. Následně dochází ke kaskádovité aktivaci enzymů, které zničí buňku. Apoptóza může být spuštěna navázáním ligandů TNF, TRAIL (TNF- related apoptosis induced ligand) nebo FasL na povrchu buňky (Chistiakov, 2005).

Atrofickou Hashimotovu nemoc vyvolávají také protilátky proti receptorům tyreotropinu, které zabraňují jeho vazbě na receptory a samy receptory neaktivují (tzv. inhibující protilátky) (internetový zdroj 4).

4.1.2. Klinické příznaky Hashimotovy choroby

Pro onemocnění je charakteristické zvětšení štítné žlázy se zvýrazněným pyramidálním lobem a bývá zasažena celá žláza. Nemocní často pociťují nepříjemné pocity v oblasti krku, často je toto onemocnění zjištěno při diagnostice jiného onemocnění. Obvykle je struma tuhá a spíše difúzního charakteru s nerovným povrchem.

V některých případech trpí nemocní depresemi, bolestmi svalů, suchou a drsnou kůží, zvýšenou citlivostí k chladu a bolestmi kloubů. Zvýšené hodnoty autoproti látek proti buňkám štítné žlázy byly zjištěny i u pacientů s koronárními nemocemi, proto se tyreoiditida bere v úvahu jako predispozice k srdečním onemocněním (internetový zdroj 4).

4.1.3. Výskyt Hashimotovy tyreoiditidy

Incidence nemoci není přesně zjištěna, je diagnostikována v 0,3 – 1,5 případech na 1 000 obyvatel za rok, ale výskyt v populaci je vyšší. Vyskytuje se 15 – 20 krát častěji u žen než u mužů. Nejvíce případů je zjištěno mezi 30. a 50. rokem, ale postihuje všechny věkové skupiny včetně dětí (internetový zdroj 4).

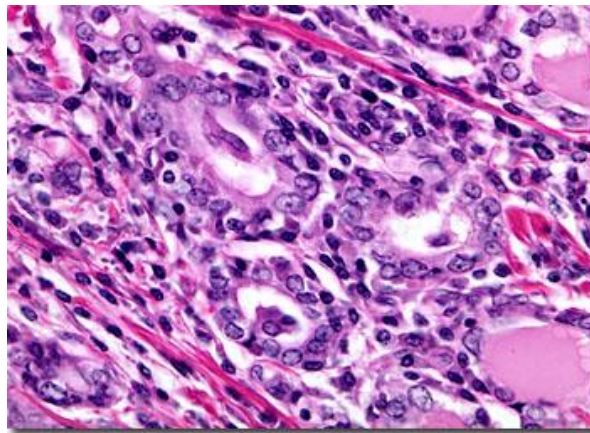
4.1.4. Diagnostika Hashimotovy nemoci

Nemoc může probíhat asymptomaticky, kdy jediným znakem narušení funkce štítné žlázy je struma. Někdy lze najít drobné uzliny na krku. V raných fázích mohou být v laboratorních testech normální hodnoty TSH, FT4 a FT3. Při pozdějších testech jsou hodnoty TSH zvýšené a FT4 snižené (Zamrazil, 2003).

Nález protilátek proti tyreoglobulinu bývá až u 80 % nemocných, pozitivní výsledky však mohou být jen přechodné nebo u mladších pacientů mohou být trvale

negativní (Zamrazil, 2003). Přítomny jsou i autoprotilátky proti TPO, které jsou zjištěny až u 90 % nemocných (internetový zdroj 4).

Pro potvrzení diagnózy se někdy provádí aspirační biopsie a cytologické vyšetření (Zamrazil, 2003). Při mikroskopickém rozboru lze v preparátu vidět lymfoidní infiltraci a nápadné rozrušení epiteliálních buněk. Buňky jsou lehce zvětšené a jsou barveny kyselými barvivy. Ve folikulech jsou patrné buňky podobající se makrofágům (obr. 3).



Obr.3 – Mikroskopický preparát štítné žlázy u Hashimotovy choroby (převzato z internetového zdroje 5)

4.1.5. Léčba Hashimotovy choroby

Mnoho pacientů nepotřebuje žádnou léčbu, protože jsou asymptomatictí a struma je malá (nemoc zůstává statická a klinické příznaky se nemění po mnoho let). Pokud struma utlačuje okolní tkáň (především tracheu), podávají se substituční hormony, které většinou způsobí zmenšení strumy. Hormony se rovněž nasazují, pokud se rozvine hypotyreóza (zvýšený TSH, FT4 snížený). Někdy se substituční terapie zahajuje už v době tzv. subklinické hypotyreózy (zvýšený TSH, FT4 v normě). U některých pacientů substituční terapie také snižuje hladinu protilátek. U problematických strum se někdy přistupuje k chirurgickému odtranění, což ale většinou vede k rozvoji permanentní hypotyreózy a následnou doživotní substituční terapií (internetový zdroj 4).

K potlačení imunitních projevů jsou podávány glukokortikoidy, kdy při jejich dlouhodobém užívání vysokých dávek se mohou projevit jejich mineralokortikoidní účinky.

K léčbě je podáván i selen, který je nutný k činnosti jodtyronin-5-dejodázy. Tento selenoenzym je potřebný ke katalýze přeměny T4 na účinnější T3 (Racek, 2006).

4.2. Gravesova – Basedowova choroba

Gravesova – Basedowova choroba je autoimunitní onemocnění, které je dáno tvorbou abnormálního stimulátoru, který se váže na TSH receptor buněčné membrány tyreoidálních folikulárních buněk a tím vyvolává trvalou stimulaci receptoru s hypersekrecí tyreoidálních hormonů (Stárka a Zamrazil, 2005).

4.2.1. Příčiny vzniku Gravesovy – Basedowovy choroby

Přesně jasné agens, které by spouštělo toto onemocnění, není zatím jisté známo.

Předpokládá se, že mezi faktory ovlivňující vznik onemocnění patří:

- Dědičnost určitých HLA molekul nebo jiné geny podmiňující imunologickou odpověď (viz kapitola 5)
- Přetrvávání autoreaktivních T nebo B buněk
- Snížený počet T buněk se supresorovou aktivitou
- Zkřížená reaktivita epitopů z vnějšího prostředí s antigeny štítné žlázy
- Nepřiměřená exprese HLA-DR molekul
- Mutace T nebo B buněk
- Stimulace štítné žlázy cytokiny

Také se předpokládá možné poškození z vnějšího prostředí a to radiací, terapeutickým používáním $IL-1\alpha$, $IFN\alpha$ nebo γ , užíváním léků na HIV.

Ke spuštění tohoto autoimunitního onemocnění zřejmě může také přispět onemocnění některými virovými nebo bakteriálními epitopy. Mezi možné vyvolavatele patří protein střevní bakterie *Yersinia enterocolitica*, který pravděpodobně stimuluje TSH receptor. Podobné podpůrné účinky k rozvoji

onemocnění má zřejmě i *Helicobacter pylori*, který zasahuje mukosu střeva (internetový zdroj 4).

4.2.2. Klinické příznaky Gravesovy – Basedowovy choroby

Struma z patologického a cytologického pohledu není příliš velká, je značně vaskularizována a bývá chudá na koloid. Epitel folikulů je silně zmnožen, tvořící ve formě výběžků papilární útvary, které zasahují do nitra folikulů. Buňky jsou obvykle kubické až cylindrické. Hojná je lymfocytární infiltrace, ta koreluje se zvýšeným titrem protilátek v krvi. V některých případech se struma vůbec nemusí vyskytnout, u starších pacientů lze nalézt zvýšenou nodulaci ve štítné žláze (Blahoš a Bleha, 1988).

Mezi typické znaky Gravesovy – Basedowovy nemoci patří endokrinní orbitopatie, u lehčích forem onemocnění může jít o periorbitální měkké otoky a změny na víčkách (obr.4). Orbitopatie se může spojit se slzením, pálením nebo retrakcí víček, rohovkovými záněty, dvojitým viděním. Tyto změny mohou vyústit až v oslepnutí.



Obr.4 – Orbitopatie (převzato z internetového zdroje 6)

Méně častá je i dermatopatie, která se vyskytuje na bérkách jako tzv. pretibiální myxedém, který je charakterizován podkožní difúzní nebo uzlovou infiltrací.

Oftalmopatie i dermatopatie se rozvíjí díky specifické protilátce – imunoglobulinu (Blahoš a Bleha, 1988).

Tato protilátka pravděpodobně aktivuje i TSH receptory, které se vyskytují na povrchu buněk v postižených tkáních nejen v tyreocytech (Cooper, 2003).

Tento imunoglobulin stimuluje adenylátcyklázu a následně dochází ke zvyšování cAMP. cAMP působí syntézu glykosaminoglykanů, hlavně kyseliny hyaluronové.

Tyto látky mají hygroskopické vlastnosti a způsobují edém v očnici a protruzi bulbů. Očnice zvětšuje svůj objem a jsou zasaženy hlavně okoohybné svaly. Ve tkáni orbity je zvýšené množství glykosaminoglykanů a vody, pojivová tkáň je zmnožená a je v ní zvýšený počet žírných buněk, lymfocytární a chronická zánětlivá infiltrace. Větší objem orbity netlačí jen na bulbus, ale i na víčka a způsobuje jejich vyklenutí ventrálním směrem.

U těžkých nebo dlouhotrvajících hypertyreóz dochází k difúznímu prořídnutí kštic nebo se objevuje alopecia areata (ložisková ztráta vlasů bez jasné příčiny).

Nervové příznaky jsou patrné na první pohled, nemocní dělají mnoho nežádoucích pohybů, řeč je rychlá a afektovaná, nálady se rychle mění.

Kostní dřev je hyperplastická, celkový krevní obraz je zvětšený. Počet granulocytů je snížený, v krevním obraze je tak sklon k leukopenii s relativní lymfocytózou. Několikanásobně je zmnožen počet monocytů, naopak počet trombocytů je snížen. Množství protrombinu je menší a srážlivost je v důsledku změn prodloužena.

Podobně je zasažen i lymfatický systém. Thymus hlavně u mladších pacientů může být až dvakrát těžší. V důsledku zvýšené tvorby protilátek je ve stromatu žlázy patrná lymfatická infiltrace (Blahoš a Bleha, 1988).

V důsledku nadbytku hormonů procházejí změnami i další orgány, kde míra zásahu do jejich činnosti záleží na množství nadbytku hormonů. Často bývá ovlivněn kardiovaskulární systém. Typická je tachykardie, která přetrvává i v klidu a ve spánku. Při pohybu nebo při práci se ještě neúměrně zvyšuje. V důsledku tohoto zatížení se minutový objem zvyšuje, arteriovenózní diference kyslíku se snižuje, díky převyšujícímu příjmu kyslíku nad potřebou.

Mezi jasně projevující se změny patří ztráta hmotnosti, průjem, zvýšená citlivost k teplu, třes nebo zvýšený apetit a žíznivost, návaly horka, funkční systolický šelest (Felt a Váňa, 1974).

Jako výsledek dekompenzované hypertyreózy je charakterizována tyreotoxická krize. Je to stav, kdy hypertyreózou způsobené poruchy činnosti orgánů přestávají být slučitelné s funkcí organismu jako celku. Krize může vyústit v selhání jater, tachyfibrilaci nebo až koma. Klinicky se krize projevuje hypertermií, značným neklidem, množstvím zbytečných pohybů a prohlubováním slabosti – adynamii.

Pacient je úzkostný až delirantní, nakonec může upadnout až do komatu (Blahoš

a Bleha, 1988).

4.2.3. Výskyt Gravesovy – Basedowovy nemoci

Toto onemocnění postihuje více ženy, ve věku 30 – 60 let. U žen se tato nemoc vyskytuje až osmkrát častěji než u mužů. Větší riziko rovněž vzniká v případě předešlého rodinného výskytu. Nemoc bývá často kombinována s autoimunitním poškozením jiných endokrinních žláz, především s Langerhansovými ostrůvky nebo kůrou nadledvin. Při poškození Langerhansových ostrůvků se rozvíjí diabetes mellitus I typu a v důsledku poškození kůry nadledvin vzniká hypokortikalismus. Postiženy mohou být i další žlázy – hypofýza, příštítná tělíska, zasažena může být i žaludeční sliznice. Při tvorbě protilátek proti parietálním buňkám je poškozen proces resorpce, především vitamínu B12 a železa, což zvyšuje riziko rozvoje karcinomu žaludku (Stárka a Zamrazil, 2005).

4.2.4. Diagnostika Gravesovy- Basedowovy nemoci

K diagnóze někdy stačí prokazatelné potlačení endogenního TSH, tento test by se však měl provádět s použitím supersenzitivních kitů, a zároveň zvýšené hodnoty FT4. Případně pro jistotu se může provést vyšetření T3.

Zvýšená hodnota protilátek proti TSH receptoru poukáže na autoimunitní povahu onemocnění. Tyto látky se vyšetřují pod označením TRAK. Hodnoty nad 9 IU/l jsou brány jako patologické, u aktivní endokrinní orbitopatie může dosahovat tento titer protilátek až několika stovek (Zamrazil, 2003).

Hodnoty testů zaměřené na zjištění schopnosti vychytávat radioaktivní jod za 24h jsou zvýšené (Cooper, 2003).

V laboratorních výsledcích bývají snižené hodnoty lipidogramů. Glykémie na lačno může být lehce zvýšená, avšak po jídle prudce stoupá a následně rychle klesá.

Při podezření na endokrinní orbitopatie jsou dělána i sonografická vyšetření orbit. Toto vyšetření umožňuje zjištění aktivity orbitálního procesu a míru rozšíření okohybných svalů. Rovněž se provádí měření nitroočního tlaku a vyšetření očního pozadí (Zamrazil, 2003).

4.2.5. Léčba Gravesovy- Basedowovy choroby

K léčbě Gravesovy – Basedowovy choroby se volí tyreostatika imidazolového typu, jejichž cílem je snížit tvorbu tyreoidálních hormonů. V některých případech jsou předepisována tyreostatika propylthiouracilového typu, která současně inhibují i periferní dejodaci T4.

Podpůrná léčba využívá β – blokátory, které sníží sympatickou hyperaktivitu, než nastoupí účinek tyreostatik.

Jako podpůrné prostředky se podávají i anxiolytika nebo sedativa u případů s psychickými obtížemi (Zamrazil a kolektiv, 2003).

5. Genetické faktory

Genetická zátěž je značným patogenetickým faktorem při rozvoji autoimunitních nemocí štítné žlázy. Některé studie prokazují, že při vzniku Gravesovy - Basedowovy choroby se může genetická predispozice podílet na manifestaci nemoci až z 80 %. Dědičnost těchto mechanismu je polygenní. Studium jednotlivých genů stále probíhá, především se zaměřením na geny pro jednotlivé složky imunitního systému.

5.1. Geny pro HLA – lidské leukocytární antigeny

Výskyt některých HLA antigenů II. třídy – HLA DP, DQ, DR situovaných na chromosomu 6p21, je spojován s vyšším rizikem autoimunitních tyreopatií.

U Gravesovy - Basedowovy choroby je popsána asociace s HLA-DR3 (halotypu DRB1*0304* DQB1*02-DQA1*0501) (Límanová, 2006). Některé studie zjistily vyšší riziko vrozených autoimunitních tyreopatií u dětí, jejichž otcové mají HLA-DR3 pozitivní. Toto riziko se ještě více zvyšuje pokud jsou u otců nalezeny i TPO protilátky (Sinclair, 2006).

HLA II. třídy se za fyziologických okolností vyskytují jen na buňkách prezentující antigen (APC). Mezi tyto buňky jsou řazeny makrofágy, lymfocyty B, dendritické buňky, aktivované T lymfocyty a epiteliální buňky v thymu.

Jedním z možných mechanismů ovlivňující vnímavost k rozvoji autoimunitních chorob je pomocí interferonu γ indukovaná exprese HLA II. třídy na buňkách, kde se za fyziologických okolností nevyskytují, a proti kterým je namířena autoimunitní reakce. Některé teorie popisují tzv. rizikové alely, které mají schopnost prezentovat autoantigenní peptidy buňkám T. Jiné teorie předpokládají kompetici mezi alelami s vysokým rizikem a protektivními alelami o prezentaci tělu vlastních peptidů. Pravděpodobná je i prezentace HLA II. třídy podobající se některým exoantigenům (Límanová, 2006)

5.2. Geny kódující cytokiny

Důležitým faktorem pro vznik autoimunitních chorob štítné žlázy je funkční nerovnováha mezi Th1, Th2 a Treg lymfocyty a jejich cytokiny.

Při experimentech na myších byly v úvodní fázi autoimunitních tyreopatií prokázány vyšší produkce IFN γ i dalších cytokinů Th1 – TNF- α , IL-2, přičemž hodnoty cytokinů Th2 a Th3 byly malé. U experimentálních myší neschopných produkce IFN γ byla snižená lymfocytární infiltrace štítné žlázy, snižená produkce protilátek proti tyreoglobulinu i snižená exprese HLA II. třídy na tyreocytech.

Interleukin 10, který je produktem Th2 a regulačních T lymfocytů silně inhibuje produkci IFN γ a indukuje diferenciaci aktivovaných lymfocytů B do plazmatických buněk. U myší, kterým byl přenesen plazmid kódující IL-10 do tyreocytů došlo ke snížení zánětlivé infiltrace štítné žlázy, inhibici Th1 odpovědi a k přesmyku z Th1 na Th2 odpověď i k poklesu produkce IFN γ .

Podobně jako IL-10 je i TGF- β produktem Th3 a má protektivní efekt na rozvoj autoimunitních tyreopatií. Z experimentů s TGF- β vyplynulo, že TGF- β je proapoptickým faktorem a inhibuje růst tyreocytů i produkci cAMP v tyreocytech po stimulaci TSH (Límanová, 2006).

5.3. Geny pro programovanou buněčnou smrt – apoptózu

Iniciace apoptózy může být spouštěcím faktorem autoimunitních reakcí, ale může i chránit organismus před rozvojem autoimunitních nemocí.

Mutace v genech řídících vnější nebo vnitřní cestu apoptózy a v genech pro efektorové mechanismy (kaspázy, Fas, FasL) mohou způsobit iniciaci autoimunitních nemocí. Ke zvýšené apoptóze může dojít působením proapoptotických faktorů (např. TNF- α) nebo při nedostatku antiapoptotických faktorů, kdy dochází k tvorbě tzv. apoptotických tělísek. V apoptotických tělíscích jsou buněčnou membránou obklopeny antigenní fragmenty buněčných organel a jádra, které běžně nejsou přístupné imunokompetentním buňkám. Následně jsou apoptotická tělíška fagocytována buňkami předkládající antigen (APC) a dochází k prezentaci specifickým imunitním mechanismům, což může vést k indukci autoimunitní reakce.

Pomocí apoptózy dochází i k ustavení centrální a periferní tolerance. Apoptotickými procesy dochází k odstraňování autoreaktivních T lymfocytů v průběhu negativní a pozitivní selekce v thymu (bez účasti Fas/FasL) i během klonální delecce zralých autoreaktivních T lymfocytů (mechanismem Fas/FasL). Jako jeden z faktorů, který zvyšuje citlivost k autoimunitním nemocím se udává rezistence autoreaktivních T lymfocytů k apoptóze.

Apoptóza je důležitá i při regulaci imunitní odpovědi. Po kontaktu FasL (CD 90) na povrchu T lymfocytů s Fas (CD 95) dochází k apoptóze cílových buněk, ale i k autodestrukci T lymfocytů interakcí FasL a Fas na jejich povrchu. Se zvyšujícím se množstvím antigenu intenzita imunitní odpovědi klesá v důsledku apoptózy lymfocytů specifických k tomuto antigenu. Tyto mechanismy regulují a časově omezují imunitní odpověď.

V přítomnosti IFN- γ a TNF- α (Th1 cytokinů) dochází k aktivaci apoptózy tyreocytů interakcí mezi Fas (CD 95) na povrchu tyreocytů a FasL (CD 95-L) na povrchu cytotoxických T lymfocytů. Tento mechanismus může vést k atrofickým změnám štítné žlázy, které se vyskytují u některých autoimunitních nemocí štítné žlázy.

U Gravesovy - Basedowovy choroby je často zjišťována struma, rovněž dochází k interakci mezi Fas/FasL tyreocytů a cytotoxickými T lymfocyty, ale k apoptóze nedochází. Jako důvod zastavení apoptotického procesu je pravděpodobně vysoká hladina cytokinů IL-4 a IL-10, které zvyšují expresi tzv. antiapoptotických genů cFLIP a Bcl-xl (Límanová, 2006).

5.4. Polymorfismus genů pro kostimulační a cytoadhezivní molekuly

Molekuly CD 80 (B 7.1) a CD 86 (B 7.2) se za fyziologických okolností vyskytují na povrchu buněk předkládající antigen (APC). Po kontaktu s CD 28 na povrchu Th lymfocytů (CD 4+) dávají CD 80 a CD 86 druhý signál k jejich aktivaci. Prvním signálem k aktivaci je kontakt HLA II. třídy s navázanými antigenními peptidy s receptorem T lymfocytů. Vazba CD 80 a CD 86 s CTLA-4, který je cytotoxickým T lymfocytárním antigenem na povrchu Th lymfocytů vede k jejich inhibici. Exprese CTLA-4 je typická pro regulační CD 4+ a CD 25+ lymfocyty.

Afinita CD 80 a CD 86 je vyšší k CTLA-4 než k CD 28 a je důležitým regulačním mechanismem, který tlumí potenciálně autoreaktivní T lymfocyty.

Podle některých studií může být současná exprese CD 80, ICAM-1 a HLA II. třídy na povrchu tyreocytů spouštěcím faktorem u Hashimotovy tyroiditidy.

Rovněž polymorfismus genu CTLA-4 na chromosomu 2q33 je důležitým faktorem v patogenezi autoimunitních tyreopatií. Mutace A → G v pozici 49 exonu 1 genu pro CTLA-4, kdy dochází k záměně threoninu za alanin v prepisované proteinové molekule, je spojována s vyšším rizikem vzniku Gravesovy - Basedowovy choroby. Změny v CTLA-4 zvyšují i riziko rozvinutí i jiných autoimunitních tyroiditid. Jako další faktor ovlivňující rozvoj autoimunitních tyreopatií je polymorfismus molekuly CD 40 na chromosomu 20. CD 40 je důležitá pro klonální proliferaci B lymfocytů cestou přímého mezibuněčného kontaktu. Spojení molekuly CD 40 na povrchu lymfocytů B a jeho ligandu CD 40L (CD 154) na povrchu aktivovaných lymfocytů Th představuje tento přímý mezibuněčný kontakt. V nepřítomnosti těchto dějů hynou B lymfocyty apoptózou. CD 40 a CD 54 jsou společně s HLA II. třídy exprimovány na tyreocytech při Gravesově - Basedowově chorobě, jejich exprese je zvýšena některými cytokiny – IL-1, IFN- γ , TNF- α .

5.5. Oblasti GD-1, GD-2, GD-3, HT-1, HT-2

Podle některých výzkumů způsobují mutace genů v tzv. GD-1 oblasti na chromosomu 14q31, GD-2 oblasti na chromosomu 20q11.2, GD-3 oblasti na chromosomu Xq21.33-22 zvýšenou citlivost k rozvoji Gravesovy - Basedowovy choroby. Mutace i v lokusu 18q21 bývají spojeny s vyšší tendencí k rozvoji diabetes mellitus I. typu a změny v lokusu 5q31-33, kde jsou zakódovány mnohé cytokiny, mohou vést k rozvoji Crohnovy choroby (Límanová, 2006).

5.6. Změny v AIRE genu

AIRE gen (autoimunitní regulátor) je uložen na chromosomu 21q22.3, právě mutace tohoto genu stojí za rozvojem autoimunitního polyorgánového syndromu 1. typu (syndrom APECED – autoimunitní polyendokrinopatie, kandidóza, ektodermální dystrofie). Nejčastěji dochází k záměnám C → T v exonu 6, kdy dochází k mutaci R257X a může docházet i k deleci 13-bp, obě tyto změny vedou ke zkrácení produktu AIRE genu – AIRE proteinu. Tento protein je transkripčním

faktorem, který zajišťuje transkripci vlastních proteinů a jejich následnou prezentaci T lymfocytům v thymu při tvorbě centrální imunologické tolerance. Pokud dojde k poruše těchto mechanismů začnou autoreaktivní T lymfocyty unikat do periferní krve a následně se vyvine generalizovaná autoimunita. Předpokládá se, že některé polymorfismy spojené i s minimální změnou funkce AIRE proteinu mohou přispívat k rozvoji orgánově specifických chorob včetně autoimunitních tyreopatií.

5.7. Mikrosatelitní geny

Úseky DNA s častým opakováním základního motivu bazí nukleotidů jsou označovány jako repetitivní oblasti (satelitní DNA). Podle počtu párů bazí nukleotidů můžeme označovat oblasti jako minisatelitní (obsahují 20-100 párů bazí) a mikrosatelitní (obsahující 2-10 párů nukleotidových bazí).

U nemocných Gravesovou - Basedowovou nemocí by zjištěn výrazně vyšší výskyt alely 106-bp mikrosatelitního genu v 3' nepřepisované oblasti 3. exonu genu pro CTLA-4. Význam tohoto mikrosatelitního genu není doposud zcela jasný, ale předpokládá se, že může být podstatný pro stabilitu mRNA pro CTLA-4 nebo správnou funkci vlastního CTLA-4 proteinu.

5.8. Chemokinové receptory

Přitahování Th lymfocytů i jiných imunokompetentních buněk k místu zánětu zajišťují proteiny s chemotaktickým účinkem – chemokiny vázající se na chemokinové receptory. Různé druhy Th lymfocytů (Th1, Th2, Threg) exprimují na povrchu jen určité typy chemokinových receptorů. Těchto vlastností využívá průtoková cytometrie, která umožňuje rozlišit jednotlivé subpopulace lymfocytů.

U nemocných autoimunitní hypothyreózou byly zjištěny výrazně vyšší hodnoty chemokinu CXCL10, které u zdravých jedinců byly minimální. U pacientů s Gravesovou - Basedowovou nemocí byla zvýšená exprese chemokinového receptoru CXCR6 na Th1 a Tc1 lymfocytech ve štítné žláze oproti periferní krvi (Límanová, 2006).

5.9. Chromosom X

Výskyt autoimunitních chorob je 5 až 10krát častější u žen, tento jev může být vysvětlen účinkem estrogenů, genetickými faktory nebo tzv. mikrochimerismem. Mikrochimerismus nastává během těhotenství, kdy se lymfoidní buňky plodu dostávají do krevního oběhu matky a dochází k prezentaci HLA antigenů otce imunokompetentním buňkám matky, čímž se může změnit reaktivita matky (Tomer a Davies, 2003).

Sexuální steroidy jsou schopny vazby nejen na specifické jaderné receptory imunokompetentních buněk v primárních lymfatických orgánech – thymus, slezina, kostní dřeň, ale i v periferních lymfocytech. Estrogenové receptory (ER) jsou exprimovány na všech subpopulacích imunokompetentních buněk. Předpokládá se, že subtypy receptorů ER- α a ER- β mají odlišné funkce v imunitním systému u mužů a u žen. ER- α jsou nutné pro vývoj thymu a sleziny u mužů a ER- β jsou potřebné ke korové atrofii thymu a rozvoji T lymfocytů v thymu u žen.

Při terapii estrogeny dochází k poklesu NK-buněk, zvýšení B-buněk a k přesmyku směrem k Th2 imunitní odpovědi. K obráceným jevům dochází při terapii testosteronem.

Kromě sexuálních steroidů významně ovlivňují rovnováhu Th1 a Th2 imunitní odpovědi i dehydroepiandrosteron (DHEA), GnRH a kortisol. Nižší množství glukokortikoidů a DHEA, ke kterému dochází zvyšujícím se věkem, vedou k útlumu Th1 a indukci Th2 odpovědi (Límanová, 2006).

5.10. Imunitu regulující geny

V souvislosti s tyreopatiemi byly studovány i geny kódující antagonisty pro IL-1 receptory, geny pro TNF α a interferon γ . Tyto studie stále probíhají, ale prozatím neprokázaly jednoznačné výsledky (Tomer a Davies, 2003).

6. Biochemické testy

Hodnoty jednotlivých složek účastnících se syntézy hormonů štítné žlázy můžeme zjistit hned několika způsoby. Naprostá většina používaných metod je bezbolestná, většina testů není pro pacienta ani výrazněji časově náročná. Testy bývají zaměřeny na zhodnocení aktivity syntézy hormonů, jejich vlivu na tkáně, zjišťování autoprotilátek, schopnosti odpovědi žlázy na TSH, aktivitu hypofýzy a velikost žlázy.

Nejpoužívanější metodou prokázání hladin jednotlivých složek jsou krevní testy. Obvykle se zjišťuje hned několik složek současně. Krevními průkazy se nejčastěji zjišťuje hodnota T3, T4 a TSH.

Některé testy jsou opakovány s odstupem několika měsíců, a následně se porovnávají hodnoty z obou testů.

Díky rozvíjení technologii jsou stávající metody nahrazeny stále dokonalejšími testy. V nedávné době se v USA začaly rozšiřovat jednoduché a přitom relativně přesné testy přímo do ordinací lékařů. Tyto testy umožňují během několika málo minut poskytnout předběžný výsledek.

Správná a časná diagnostika může odhalit jakoukoli dysfunkci štítné žlázy, nejčastěji to bývá hypofunkce, hyperfunkce nebo případně i karcinom žlázy.

Pro zjištění potřebných hodnot k diagnostice se nejčastěji používá vzorek krve. Některé údaje o funkci štítné žlázy lze získat i z jiných tělních tekutin. Informace lze určit z moči, slin, amniotické tekutiny, cerebrospinálního moku nebo mléka. V současné době se výsledky z těchto vzorků v běžné praxi nepoužívají, ale je snaha vyvinout testy pracující s těmito vzorky, které by dávaly stejně objektivní a přesné informace jako poskytují testy pracující se séry pacientů (internetový zdroj 4).

6.1. Stanovení TSH

Stanovení hodnot TSH je základním testem pro posouzení funkčnosti štítné žlázy. Při jeho normální koncentraci lze vyloučit poruchu funkce štítné žlázy (Racek, 2006).

Tyreotropin patří do skupiny glykoproteinových hormonů produkovaných adenohypofýzou. Tyreotropin je složen z α podjednotky, která je identická s jinými α podjednotkami adenohypofyzárních hormonů a β podjednotky. α podjednotka je kódována společným genem na chromozómu 6 a skládá se ze 4 exonů a 3 intronů. β podjednotka je kódována genem na 1. chromozómu a skládá se z 3 exonů a 2 intronů (internetový zdroj 12).

Sekrece hormonů štítné žlázy je řízena pomocí zpětné vazby. Pokud je při funkčním hypotalamo – hypofyzárním systému nízká hladina tyreoidálních hormonů v séru, začne se vyplavovat TRH a dojde ke stimulaci tyreotropních buněk hypofýzy a zvýšení sekrece TSH. Zpětná vazba působí pomocí T3, který vzniká v hypotalamu a hypofýze, díky působení dejodace tyroxinu. Hypofýza je značně citlivá na minimální navýšení nebo snížení hodnot tyreoidálních hormonů. Na výchylku T4 reaguje logaritmickou změnou TSH.

6.1.1. Metody měření TSH

Pro stanovení hladin TSH se často používá metod RIA a ELISA. Analytické postupy pro stanovení TSH předpokládají interakci ligandu a vazebného reagentu, a to kompetitivně nebo nekompetitivně.

Při kompetitivním typu testu je použito neznačeného ligandu, což bývá stanovovaná látka, a značeného ligandu. Značený ligand je v nadbytku, následně dochází k soutěži o omezený počet vazebných míst specifického reagentu. Všechny kompetitivní imunoanalýzy jsou založeny na objevech Bersona a Yallowe z šedesátých let, za které jim byla udělena Nobelova cena za chemii v roce 1976. Nekompetitivní typ testu je založen na interakci ligandu a neznačeného vazebného reagentu, druhá molekula vazebného reagentu bývá značená. Neznačený vazebný reagent je vázán na pevné fázi (internetový zdroj 7).

Metody RIA (radioimmunoassay) jsou typické používáním radioaktivního izotopu (I-125, H-3, Co-57). Při tomto testu je nutné dodržovat pravidla radiální hygieny, a proto větší oblibu mají testy, které využívají neizotopového značení komponent. TSH assaye začaly tedy používat specifické signální molekuly a protilátky. Protilátky jsou používány převážně k „sendvičovému“ typu testů, kdy se jedna protilátka připojí k molekule TSH a jiná, která je spojená s enzymem (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) nebo chemiluminiscenční částicí. Často se také používají monoklonální protilátky namířené přímo na β podjednotku.

Toto uspořádání testů přispělo k automatizaci. Většina metod pro měření TSH je citlivá pro méně jak 0,1 mU/L.

V minulosti byly značně využívány testy k měření hodnot TSH pracující s TRH.

TRH (thyreotropin releasing hormone) je hypotalamický tripeptidový hormon (pyroglutamyl-histidyl-prolinamid), který se dopravuje do adenohipofýzy, kde aktivuje adenylcyklázu a dochází k uvolnění TSH.

TRH testy byly založeny na měření nárůstu TSH v séru po podání syntetického TRH. Odpověď TSH se projeví na hladině tyreoidálních hormonů a tak i na koncentraci volných frakcí hormonů (internetový zdroj 4).

Nejvyšší hodnoty byly zjistitelné už ve 20. minutě a následně po čtyřech hodinách po podání TRH, a vzrůstala i koncentrace Tg. Obvykle bylo podáváno 200 μ g TRH, poločas TSH byl okolo 30 minut. Vzorke žilní krve byly brány před podáním TRH a po aplikaci za 30 a 60 minut. U primární hypotyreózy byla maximální hodnota nad 30 mU/l. Nemocní s hypertyreózou neměli viditelný nárůst hladin TSH. Nárůst hodnot TSH mohl být u nemocných s psychózami a léčených somatotropinem nižší. Tento test pomáhal rozlišit sekundární (hypofyzární) a terciární (hypotalamickou) hypotyreózu. Při těchto onemocněních jsou hodnoty TSH v normě nebo sníženy.

Vedlejší účinky po podání TRH intramuskulárně se projevovaly nauseou, pocením, bolestmi hlavy, zvýšeným krevním tlakem a mimořádně i šokem (internetový zdroj 8).

Modernizace testů však umožňuje stanovit koncentrace TSH i pod hodnotu 0,1 mU/l, čímž diagnostika pomocí TRH testu u hypertyreózy ustoupila do pozadí (Racek a kolektiv, 2006).

6.1.2. Hodnoty TSH

Hodnoty TSH jsou ovlivňovány denní dobou, bylo zjištěno že vyšší hodnoty se vyskytují v pozdějších večerních hodinách a brzkých nočních hodinách jsou hodnoty značně potlačeny (Límanová a kolektiv, 1995).

Každá laboratoř má vlastní rozmezí fyziologických hodnot pro TSH, obecně se však fyziologické hodnoty pohybují mezi 0,5 - 4,7 mIU/l (Racek a kolektiv, 2006).

Jako potvrzení diagnózy hypertyreózy jsou brány nízké hladiny TSH, vysoké hladiny T4 a zjevné příznaky hypertyreózy.

V případě vyšších hodnot TSH a klinických příznacích hypotyreózy se tyto znaky berou jako ztvrzení diagnózy. Pokud se hladina TSH pohybuje nad 5 mIU/l mohlo by se jednat o subklinickou hypotyreózu a v minulosti byl v těchto případech doporučován ještě TRH test (Racek a kolektiv, 2006). U tohoto typu onemocnění bývá hladina T4 a T3 v mezích, ale snižují se při prohlubování onemocnění.

Množství TSH je zvýšeno po narození, kdy se hodnoty pohybují do 20 mIU/l. K normalizaci těchto hladin dochází do 48 – 72 hodin. Hodnoty nad 50 mIU/l jsou brány jako potvrzení kongenitální hypotyreózy (internetový zdroj 14).

Nejistitelné hodnoty jsou typické pro tyreotoxikózu.

Nízké hladiny TSH jsou i u nemocných Cushingovým syndromem, při podávání tyreoidálních hormonů, dopaminu nebo psychofarmak. Hodnoty mohou být navýšeny účinkem antikoncepce nebo vyšší hodnotou glukokortikoidů. Zatímco podněty inzulínu, vazopresinu, glukagonu a bakteriálních pyrogenů, které vyvolají sekreční aktivitu hypofyzárních hormonů, nemají žádný vliv na TSH (internetový zdroj 6).

6.2. Tyroxin a trijodthyronin

Tyroxin T4 cirkuluje v krevním oběhu v 99,97 % ve vázané formě na proteiny. Nejčastěji jsou ve vazbě s TBG (60-70 %) a z menší části vázané na albumin.

Trijodthyronin T3 je hlavně vázán na TBG z 99,7 %. Hormony se vyskytují v krvi v nanomolárních koncentracích (internetový zdroj 4).

Procento volného T4 je úměrné celkové hladině T4 a tak odpovídá celková hladina T4 i hladině volného T4. Tato skutečnost však neplatí vždy a proto jsou dělány i doplňující testy. T4 je prohormon a je dejodázami přeměněn na aktivní formu T3. Značné množství T3 vzniká dejodací T4, přímo ve štítné žláze vzniká méně jak 20 % (Límanová a kolektiv, 1995).

6.2.1. Metody měření celkových hladin hormonů

V současné době jsou často měřeny oba hormony nekompetitivní metodou IMA (immunometric assay), která pracuje s enzymy nebo radioaktivními, fluorescenčními a chemiluminiscenčními látkami. Při měření je nutné vnesení inhibitoru (8-anilín-1-naftalen-sulfonové kyseliny), který zamezí vazbě hormonu k sérovým bílkovinám, a následně snadnější vazbu hormonu k protilátce.

Přesnost měření celkových hormonů je srovnatelná s volnými hormony, pokud vzorek obsahuje stejnou koncentraci vazajících proteinů. Často však sérum s TBG vykazuje abnormality, které narušují vztah volných a vázaných hormonů. Měření celkových hodnot hormonů se proto provádí současně s testem pro odhad vazebných bílkovin (THBR) a slouží při tvorbě indexu volných hormonů (FT4I nebo FT3I) (internetový zdroj 4).

6.2.2. Měření volných frakcí

Větší vývoj metod zaměřujících se na měření volných frakcí začal po roce 1960. Volné frakce hormonů jsou zodpovědné za periferní účinky, v důsledku toho je ovlivněn kardiovaskulární systém, spotřeba kyslíku, produkce tepla, krvetvorba a má vliv i na hypotalamo-hypofyzární systém. Tyto frakce nejlépe charakterizují skutečnou biologickou aktivitu hormonů. Volné frakce můžeme změřit dvěma

způsoby – fyzikální separací volné frakce od frakce vázané na proteiny vázající hormon nebo pomocí imunostanovení (internetový zdroj 4).

6.2.2.1. Fyzikální separace volné frakce

Pro běžné klinické laboratoře jsou separace jednotlivých frakcí značně technicky náročné a drahé. Fyzikální separace používající speciální typy dialýzy, ultrafiltraci nebo gelovou filtraci jsou proto typické pro speciální laboratoře.

K fyzikální izolaci lze využít dialýzu přes polopropustnou membránu nebo ultrafiltraci. U těchto metod je možnost zředovací chyby, a následně špatné prezentace hodnoty FT4, pokud jsou ve vzorku vazebné inhibitory.

Gelové absorpční metody jsou základními pro měření volných frakcí. Dochází u nich k vyloučení bílkoviny vázající hormon, a následnému stanovení volné frakce pomocí techniky RIA. Existují již i komerčně vyráběné kity, ale zatím nejsou dostatečně rozšířeny. Metoda RIA umožňuje měření v jednotkách pikogramů FT4 a následně jeho srovnání s celkovou hodnotou hormonu, vyskytující se v nanogramech. Vysoká citlivost je dosažena používáním vysokoafinních T4 protilátek a vysoce specifického indikátoru T4-I¹²⁵. Tato metoda je omezena při použití měření FT3, převážně kvůli špatné afinitě protilátek.

6.2.2.2. Imunostanovení

Klinické laboratoře používají jednodušší testy imunosekvestrace, které umožňují pouze odhadnout koncentraci volného hormonu v přítomnosti hormonu vázaného na proteiny a jejich přesnost je závislá na množství vazebných proteinů v séru vyšetřovaného pacienta (především albuminu).

Metody imunostanovení pro FT4, FT3 používají specifické protilátky proti hormonům k izolaci malého množství celkových hormonů. Obsazenost vazebných míst na protilátce koreluje s koncentrací volné frakce hormonů ve vzorku a je kvantifikováno gravimetrickými standardy nebo kalibrací pomocí volných hormonů získaných referenční dialyzační metodou. Protilátky jsou kvantifikovaně značeny pomocí radioaktivních, fluorescentních nebo chemiluminiscenčních látek.

Pro správné stanovení je důležité, aby byl zachován poměr volné frakce a frakce vázané na bílkoviny, a aby byl zkoumaný vzorek co nejméně naředěn a tak se předešlo zeslabení účinku endogenních inhibitorů ze vzorku.

Rovněž je důležité použití kalibrovaného séra obsahující známou koncentraci volných hormonů vstupujících do vyšetření, které musí být identické s pacientovým vzorkem.

Dvoufázové metody jsou typické použitím antihormonálních protilátek vázaných na pevnou složku (zkumavku, částice) v průběhu první fáze. Vazba slouží k rozdělení na malé části celkových hormonů ze zředěného sérového vzorku. Nevázané sérum je vymyto před přidáním značeného hormonu, který se následně dostává k neobsazeným vazebným místům protilátky v průběhu druhého inkubačního kroku. Po vmytí je množství značeného hormonu vázaného na pevnou fázi protilátky kvantitativně vztaženo ke gravimetrickým standardům nebo jsou používány kalibrátory, které díky referenčním metodám přiřazují hodnoty volných hormonů.

Index FT4I a FT3I může udávat nepřesné hodnoty, jestliže je množství některých vazebných bílkovin výrazně abnormální.

Testy volných hormonů by měly být prováděny při teplotě 37 °C, protože testy prováděny při laboratorní teplotě falešně prokazují vyšší hodnoty, pokud vzorek má velmi nízkou koncentraci TBG.

Impulzem pro vytvoření nových testů, byla častá neshoda mezi hodnotami celkových a volných hormonů a vyšší výskyt proteinových abnormalit. Při podezření na nesprávné výsledky FT4, jsou jeho hodnoty znovu měřeny jinou metodou nebo jinou laboratoří.

Příčiny nesprávných hodnot testu TT4 nebo FT4 se předpokládají při abnormálních výsledcích testů a současné normální hodnotě TSH v séru. Typy narušení v kompetitivním nebo nekompetitivním uspořádání je rozděleno do tří skupin – problémy zkřížené reaktivity, endogenní analytické protilátky a lékové interakce.

Zkřížená reaktivita je založena na neschopnosti protilátky rozlišit mezi analyzovanou látkou a jinou molekulou.

Endogenní protilátky T4 a T3 jsou běžně nacházeny v sérech pacientů s autoimunitním onemocněním štítné žlázy. Přestože se poměrně běžně vyskytují v séru, jen v ojedinělých případech narušují měření.

K narušení testu léky je potřeba jejich dostatečná koncentrace v séru. Určité metody jsou přímo zaměřeny na zjištění fluorescence, která by mohla být zaviněna terapeutickými nebo diagnostickými činidly.

Měření volných frakcí hormonů v budoucnu se nejspíše bude klonit ke kvantitativnímu měření pomocí spektrometru. Uplatní se zřejmě srovnávací metody zahrnující ultrafiltraci při 37 °C, kde by se mělo zabránit zředění, které by ovlivnilo následné přímé měření pomocí spektrometru (internetový zdroj 4).

6.2.3. Hladiny T3 a T4

Hladina T4 v séru je ukazatelem produkce tohoto hormonu štítnou žlázou. Jako fyziologické hodnoty denní produkce T4 je udávána hodnota 80 ng. Jako normální hladiny celkového tyroxinu v séru jsou udávány hodnoty 50 - 150 nmol/l a hladina volného tyroxinu 9 – 25 pmol/l.

Normální hodnoty celkového T3 v séru by se měly pohybovat od 1,5 po 3,0 nmol/l, a hodnoty volného T3 by měly být 3,8 – 9,2 pmol/l (Límanová a kolektiv, 1995). Zima v Laboratorní diagnostice udává rozmezí pro celkový T3 od 0,9 do 3,0 nmol/l a pro volnou frakci T3 3,4 až 6,3 pmol/l (Zima, 2007).

Hladina T3 může být zvýšená v těhotenství, při užívání antikoncepce nebo při hormonální léčbě klimaktéria. Okamžitě po narození se hladina T3 zvyšuje do 3. – 4. dne a snižuje se hodnota rT3, do 15 let mírně stoupá, následně je hladina stacionární a ve stáří lehce klesá. S těmito změnami byla prokázána určitá korelace s růstovým hormonem. Hladina T3 je ovlivněna několika faktory jako jsou chorobné stavy, užívání léků, věk. Tvorba T3 štítnou žlázou se zvyšuje při tyreotoxikóze a vlivem dejodáz. V periferních částech je za zvyšující se hodnotou deficit jódu (Límanová a kolektiv, 1995).

6.3. Testy pro průkaz autoprotilátek

6.3.1. Protilátky proti peroxidáze štítné žlázy

TPO je jedním z hlavních mikrosomálních antigenů autoimunitních onemocnění štítné žlázy. TPO zajišťuje jodaci tyrozinu v tyreoglobulinu a je vylučován na apikální části poškozených buněk štítné žlázy. Zvýšené hodnoty TPO bývají zjištěny až u 90 % nemocí štítné žlázy a jsou spojovány s rozkladem tkáně štítné žlázy. Protilátky proti TPO bývají nejčastěji řazeny do tříd IgG1 a IgG4. V těchto protilátkách byly zjištěny ve větším množství κ lehké řetězce než λ lehké řetězce. Bylo zjištěno přes 180 monoklonálních protilátek proti TPO, které pocházejí z tkáně štítné žlázy (Prummel a kolektiv, 2005).

Dříve byly TPOAb zjišťovány jako protilátky proti mikrosomům štítné žlázy, pomocí semikvantitativní komplementární fixace a hemiaglutinačních technik. Následně byly aglutinační testy nahrazeny automatickými a specifitějšími TPOAb imunometodami.

Jako referenční hodnota anti TPO se udává 34 IU/ml (internetový zdroj 11).

U pacientů s Gravesovou - Basedowovou chorobou bývají titry ve vysokých hladinách až u 3 / 4 nemocných. Přejídné zvýšení hladin je zaznamenáváno u subakutní tyroiditidy a u papilárního a folikulárního karcinomu štítné žlázy (Zima, 2007).

Zvýšené titry protilátek lze nalézt i u dalších tyroiditid, které vznikly v důsledku autoimunitní poruchy jako jsou postpartální tyroiditida nebo lymfocytární tyroiditida u dětí a dospívajících.

Výskyt TPO protilátek je častý i u autoimunitních netyroidálních nemocí, jako jsou diabetes a zhoubné anemii (internetový zdroj 11).

6.3.2. Protilátky proti tyreoglobulinu

Protilátky proti tyreoglobulinu se často vyskytují společně s protilátkami anti-TPO, ale mají mnohem menší diagnostický význam. Jejich přítomnost ve vzorku může však rušit stanovení tyreoglobulinu, tím že ho maskují a dávají falešně negativní výsledek. Anti Tg lze nalézt u chronických lymfocytárních tyroiditid, Gravesovy - Basedowovy choroby, ale i u bezpříznakových osob s tyreopatiemi a v některých případech i v běžné populaci. Protilátky se mohou vyskytnout i u jiných autoimunitních chorob, jako je diabetes mellitus I. typu nebo hypokortikalismu (internetový zdroj 9).

Referenční hodnoty by se měly pohybovat do 115 IU/ml (internetový zdroj 11).

6.3.3. Protilátky proti TSH receptorům

TSH receptory jsou struktury spojeny s G-proteiny a jsou vystaveny na epiteliální straně tyreocytů. Vnější doména má 9 jednotek bohatých na leucin, které jsou charakteristické právě pro receptory spolupracující s G-proteiny. Na TSHR můžeme najít C-terminální úsek složený z přibližně 50 aminokyselin a N-terminální úsek tvořený 10 aminokyselinami.

Tento receptor ovlivňuje růst buněk štítné žlázy i produkci a uvolňování hormonů. Protilátky mohou působit blokádu receptorů nebo naopak mohou receptory stimulovat. Přesné epitopy, které stimulují TSHR-Abs stále nejsou známy. Předpokládá se, že hlavní místem navázání stimulačních TSHR-Abs je α podjednotka TSHR, kde se váže TSH. Blokující protilátky jsou schopny vazby na α podjednotce, kde je vazebné místo konformační struktury i na β podjednotku, kde je vazebné místo lineární.

Současné metody dokáží rozlišit protilátky stimulační a inhibiční, ale byly nalezeny i další typy protilátek tzv. neutrální protilátky, jejichž působení je nejasné. Tento druh protilátek byl poprvé identifikován u nemocných s Gravesovou - Basedowovou nemocí a monoklonální gamapatií (Ando a kolektiv, 2005).

U některých pacientů byly zjištěny stimulační i blokující typy protilátek současně (Sinclair, 2006).

Protilátky zaměřené na TSH receptory jsou označovány pojmem TRAK, podle svého působení mohou aktivovat nebo inhibovat štítnou žlázu. Při vazbě části protilátky na TSH receptor a napodobení funkce TSH jsou protilátky takto působící označovány jako TSI – imunoglobulin stimulating antibodies. Autoprotilátky, které mají vyšší afinitu k receptoru TSH stimulují dlouhotrvající aktivitu žlázy. Pomocí protilátek jsou ovlivněny i další funkce TSH, např. stimulace buněk k růstu. Tento typ protilátek je označován TGAb - thyroid growth stimulating antibodies. Jako TBII – thyroid binding and inhibiting imunoglobulin jsou značeny protilátky, které inhibují funkci receptoru.

Testy na hodnoty TRAK jsou dělány při diferenciální diagnostice u hypertyreózy nebo sledování léčby. Ke stanovení se používá sérum (Límanová, 2006).

Hodnoty protilátek zaměřených na receptory TSH by měly být nižší než 11,0 U/l při použití metod radio receptor assay (internetový zdroj 9).

6.4. Testy pro zjišťování schopnosti vycytávat jod z krevního oběhu

V praxi se také uplatňují metody založené na scanování a kontrole účinného vycytávání jodu z krevního oběhu. Určení druhu testu je založeno na anamnéze a předchozím vyšetření.

6.4.1. Test na funkci vycytávání radioaktivního jodu z krevního oběhu (RAIU)

Tento test patří mezi radiologické vyšetření a je spojen s použitím velmi malého množství radioaktivního materiálu. Radioaktivní látky mohou být použity jak k diagnostice, tak i k samotnému léčení. Tyto metody diagnostiky a léčby jsou většinou bezbolestné a neinvazivní. Obvykle jsou používány radiofarmaka nebo tzv. izotopové indikátory. Nejčastěji jsou radioaktivní látky podávány intravenózně, případně ve formě tablet nebo mohou být vdechovány. Většina radiofarmak ve formě tablet musí být požitá 24 hodin před vyšetřením.

Vyšetření spočívá ve sledování míst, kde dochází k vyzařování gama paprsků, a následným snímáním této energie sondou. Záznamy měření jsou předávány do počítače, který je schopen z dat sestavit speciální snímky. Tyto záznamy podávají informaci nejen o struktuře orgánu, ale i funkčním stavu. Ke snímání se používá sonda, která se podobá mikrofону, většinou se využívá ke snímání jen malé oblasti těla. Samotné snímání zabere jen okolo 10 minut.

Toto vyšetření se zvažuje u pacientů, kteří užívají jodované medikamenty, mají alergii na jod nebo anestetika a u kojících nebo těhotných žen.

Před vyšetřením se obvykle podává radioaktivní jod I-123 a I-131, v tekuté nebo tabletové formě. Po určité době se radioaktivní látka v těle rozloží a je vyloučena močí nebo stolicí. Doporučuje se proto dostatečný příjem vody a po návštěvě toalety dvojnásobné mytí rukou.

Díky této metodě, která není výrazněji traumatizující jako invazivní metody se získají velmi specifické snímky. Numerické vyhodnocení testu je přepočítáváno na procenta, zjišťuje se schopnost kumulace jodu za jednotku času. Toto vyšetření může rovněž poskytnout údaj o rychlosti clearance ledvin.

Při zjištění vysoké schopnosti vychytávat jod z krevního oběhu se jedná o hypertyreózu, naopak při nedostatečné funkci se jedná o primární nebo sekundární hypotyreózu, nadbytek jodu v dietě a různorodé používání léků.

Tento test je často doplňován testy krevními (internetový zdroj 4).

7. Ultrasonografie

Tento druh vyšetření patří k základním vyšetřením štítné žlázy při podezření na její dysfunkci. Při tomto druhu diagnostiky se využívá schopnosti ultrazvuku procházet tkáněmi a schopnosti odrazu. Odrazy jsou registrovány a následně vyhodnocovány. Při vyšetřování se užívá frekvence 7-10 MHz. Ultrasonografie patří mezi bezpečné a neinvazivní vyšetřovací metody. Výsledky vyšetření dávají základní informace o velikosti, uložení případně i o pohybu štítné žlázy. Díky odrazům lze odhalit uzly, jejich velikosti a strukturu.

Vyšetření je děláno při kontrole terapie, při zjištění cystických útvarů, před operativními zákroky, pro odhalení nekrózy nebo krvácení.

Tato metoda se využívá i pro zjištění tloušťky retroorbitálních svalů, která se mění u endokrinních orbitopatií.

Velkou výhodou tohoto vyšetření je možnost jeho bezpečného opakování. Rovněž jeho použití pro neonatálním vyšetření při podezření na atyreózu, agenezi laloku nebo další poškození (Němec a kolektiv, 1988).

8. Aspirační biopsie

Tento druh diagnostiky je užíván mimo jiné i u Hashimotovy tyroiditidy a umožňuje diferenciální diagnózu oproti jiným tyreopatiím (Němec a kolektiv, 1991).

Toto vyšetření je značně specifické a senzitivní. Biopsie štítné žlázy (FNAB) se provádí ambulantně bez předchozí lokální anestézie pomocí tenké jehly. Získaný materiál je následně hodnocen jak makroskopicky tak i mikroskopicky. Z makroskopického hlediska se hodnotí hemoragický obsah, černá, žlutá nebo medová tekutina.

Pro mikroskopické hodnocení se odebraný vzorek zpracovává jako hematologický nátěr. Pro vyhodnocení je nutné odebrat určitý počet buněk a odběr musí být proveden z reprezentativního místa. Toto vyšetření je využíváno i při podezření na karcinom tyroidey, u bolestivých nebo rychle rostoucích strum a nejasných uzlů ve štítné žláze (Límanová a kolektiv, 1995).

9. Závěr

V této práci jsou shrnuty nejčastěji diagnostikované poruchy štítné žlázy, zvláštní pozornost je věnována diagnostikovaným autoimunitním nemocem.

Nejčastěji při poruchách štítné žlázy dochází k vychýlení hladin hormonů štítné žlázy mimo referenční rozmezí. Při primární hypotyreóze jsou sníženy hladiny FT4 i FT3 a zvýšeny hladiny TSH. Při primární hypertyreóze jsou naopak hladiny FT4 a FT3 zvýšeny a hladiny TSH sníženy.

Nejrozšířenější autoimunitní poruchou projevující se hypotyreózou je Hashimotova choroba, která se projevuje v rozvinuté formě zvýšenými hladina TSH a sníženými hladina FT4. Zjišťovány jsou i hladiny protilátek proti TPO a TG, které jsou u většiny nemocných pozitivní. Léčba Hashimotovy nemoci nejčastěji zahrnuje podávání hormonů.

Gravesova – Basedowova choroba je autoimunitní choroba projevující se hypertyreózou, při které jsou hladiny TSH snižené a hladiny FT4 zvýšené. U Gravesovy – Basedowovy choroby jsou přítomny i protilátky proti TSH receptorům, které bývají označovány jako TRAK. K léčbě se obvykle využívají tyreostatika.

Při psaní této práce byly využity české i zahraniční informační zdroje, bylo čerpáno z tištěných i elektronických materiálů, které poskytly současné informace vztahující se k tomuto tématu.

10. Literatura

Ando, T., Latif, R., Davies, T. F.: Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 46, s. 33-52

Blahoš, J., Bleha, O.: *Endokrinologie*. Avicenum, 1988, s. 90-97, 110-119, 123-150

Cooper, D.S.: Hyperthyroidism. *Lancet*, 2003, August 9, s. 459-468

Felt, V., Váňa, S.: *Štítná žláza, katecholaminy a oběhový systém*. Avicenum, 1974, s. 30-35, 187-191

Fölsch, U.R., Kochsiek, K., Schmidt, R.F.: *Patologická fyziologie*. Grada, 2003, s. 413-415

Chistiakov, D.: Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Disease*, March 2005, s. 1-21

Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelly, R. O.: *Základy histologie*. H & H, 1997, s. 389-396

Límanová, Z., Němec, J., Zamrazil, V. : *Nemoci štítné žlázy*. Galén, 1995, s. 182

Límanová, Z.: *Štítná žláza*. Galén, 2006, s. 21-25, 81-108, 137-143

Markalous, B., Gregorová, M.: *Nemoci štítné žlázy*. Triton, 2007, s. 36-44, 75-77, 79

Murray, K.R., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W.: *Harperova biochemie*, H & H, 1993, s. 538

Němec, J. a kolektiv: Diagnostika chorob štítné žlázy. Avicenum, 1988, s. 66, 108-159

Němec, J., Zamrazil, V., Váňa, S.: Léčba nemocí štítné žlázy. Avicenum, 1991, s. 90-100

Prummel, M. F.: Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005, s. 19, 1-15

Racek, J. a kolektiv: Klinická biochemie. Galén, 2006, s. 139, 148-152

Rokyta, R. a kolektiv: Fyziologie. ISV Nakladatelství, 2000, s. 198-199

Silbernagl, S., Lang, F.: Atlas patofyziologie člověka. Grada, 2001, s. 280-282

Sinclair, D.: Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. Annals of Clinical Biochemistry, 2006, 43, s. 173-183

Stárka, L. a kolektiv: Aktuální endokrinologie. Maxdorf, 1999, s. 458-464

Stárka, L. a kolektiv: Pokroky v endokrinologii, Maxdorf, 2007, s. 281-300, 345-387

Stárka, L., Zamrazil, V. a kolektiv: Základy klinické endokrinologie. Maxdorf, 2005, s. 81-103, 106-107

Šterzl, L.: Přehledná imunoendokrinologie. Maxdorf, 2006, s. 73-80

Tomer, Y., Dies, T. F.: Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. Endocrine Reviews, 2003, 24(5), s. 694-717

Trojan, S. a kolektiv: Lékařská fyziologie. Grada, 2004, s. 499-502

Třeška, V.: Propedeutika vybraných klinických oborů. Grada, 2003, s. 231, 239-241

Zamrazil, V. a kolektiv: Endokrinologie. Triton, 2003, s. 21-44, 46-48

Zima, T.: Laboratorní diagnostika. Galén, 2007, s. 194-201

Internetové zdroje:

Internetový zdroj 1:

www.trifoundation.comgfxThyroid_Diagram.jpg (25.11.2008)

Internetový zdroj 2:

www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text9.htm (11.3.2008)

Internetový zdroj 3:

www.anaesthetist.com (22.11.2008)

Internetový zdroj 4:

www.thyroidmanager.com (23.2.2008)

Internetový zdroj 5:

www.microscopyu.comgalleriespathologyimage (12.2.2009)

Internetový zdroj 6:

www.gk-md.com (25.11.2008)

Internetový zdroj 7:

www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/24.pdf (11.3.2008)

Internetový zdroj 8:

www.sekk.cz/lpkladno/HVEZDAJADT.htm (19.4.2008)

Internetový zdroj 9:

www.internimedicina.cz/pdfs/int/2001/03/05.pdf (11.3.2008)

Internetový zdroj 10:

http://okbh.centromed.cz/texty/aTPO_aTG.htm (8.8.2008)

Internetový zdroj 11:

www.nemjbc.cz/redakce (19.4.2008)

Internetový zdroj 12:

<http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/hypertext> (27.3.2009)

Internetový zdroj 13:

<http://www.ordinace.cz/clanek/stitna-zlaza-a-jeji-choroby/> (27.3.2009)

Internetový zdroj 14:

<http://ciselniky.dasta.mzcr.cz> (27.3.2009)

11. Seznam zkratek

- ALT - alaninaminotransferáza
- APC - antigen prezentující buňka
- AST - aspartátaminotransferáza
- cAMP - cyklický adenosinmonofosfát
- EIE - enzymatické immunoasay (**E**nzyme **I**mmuno**a**ssay)
- ELISA – enzymová imunoanalýza (**E**nzyme-**L**inked **I**mmuno**S**orbent **A**ssay)
- ILMA - imunofluorescenční immunoassay
- IRMA - imunoradiometrická analýza
- NIS – natrium-jodidový symportér
- RIA - radio imunoanalýza (Radio Immuno-Assay)
- T3 - trijodthyronin
- T4 - tyroxin
- TNF - faktor indukující nekrózu (tumor necrosis factor)
- TPO - tyreoperoxidáza
- TRAIL - receptor pro faktor indukující nekrozu (TNF- related apoptosis induced ligand)
- TRAK - protilátky proti TSH receptorům
- TRH - tyreoliberin (thyreotropin releasing hormon)
- TSH - tyreotropin
- TT3 - celkový trijodthyronin
- TT4 - celkový tyroxin