

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**AUTOAGRESIVNÍ POCHODY VE ŠTÍTNÉ ŽLÁZE –  
ANAMNESTICKÁ STUDIE**

**MARCELA VÍZKOVÁ**

**Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Petr Jílek, CSc.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2018**

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala PharmDr. Petru Jílkovi, CSc. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 30. 04. 2018

# 1. OBSAH

2.	ABSTRAKT .....	5
3.	ABSTRACT .....	6
4.	ÚVOD .....	7
5.	ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE .....	8
6.	ANATOMIE A FYZIOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY .....	9
6.1	Anatomie .....	9
6.2	Fyziologie .....	10
6.2.1	Hormony štítné žlázy .....	10
7.	AUTOAGRESIVNÍ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY .....	12
7.1	Graves Basedowova choroba .....	13
7.1.1	Příčiny .....	13
7.1.2	Příznaky .....	14
7.1.3	Diagnostika .....	16
7.1.4	Léčba .....	17
7.2	Hashimotova tyreoiditida .....	19
7.2.1	Příčiny .....	20
7.2.2	Příznaky .....	22
7.2.3	Diagnostika .....	23
7.2.4	Léčba .....	23
8.	Anamnestická studie .....	25
8.1	Analýza jednotlivých odpovědí .....	25
9.	DISKUSE .....	39
11.	POUŽITÉ ZKRATKY .....	42
12.	SEZNAM TABULEK .....	43
13.	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	43
14.	SEZNAM GRAFŮ .....	43
15.	POUŽITÁ LETERATURA .....	44

## 2. ABSTRAKT

Tato práce pojednává o autoimunitních onemocněních štítné žlázy, do kterých se řadí Graves Basedowova choroba a Hashimotova choroba. Součástí je anamnestická studie.

Studie je formou dotazníku, který byl vyplněn osobami, které trpí nebo v minulosti trpěly autoimunitním onemocněním štítné žlázy. Nemocní byli osloveni převážně prostřednictvím sociálních sítí.

Hlavním cílem je najít spojitost vnějších i vnitřních faktorů s propuknutím autoimunitního onemocnění štítné žlázy.

Výsledky prokázaly, že velký počet osob postižených touto chorobou prodělalo před diagnostikováním náhlou psychicky nebo fyzicky náročnou situaci nebo tyto osoby procházely dlouhodobějším stresem. Studie také poukazuje na velké množství žen, kterým autoimunitní tyreoidita propukla po delším užívání hormonální antikoncepce.

I přes velké množství prováděných studií není žádný faktor prokázán stoprocentně. Spolu s velkým počtem nemocných je to jeden z důvodů, proč je prováděno stále více a více výzkumů a studií na toto téma.

**Klíčová slova:** autoimunitní onemocnění, štítná žláza, Hashimotova tyreoidita, Graves Basedowova choroba, hypofunkce, hyperfunkce.

### 3. ABSTRACT

This study focuses on autoimmune diseases of thyroid, which include Basedow's disease and Hashimoto's disease. Part of this research is an anamnestic study.

The study was conducted via questionnaire, that was filled in by people, who suffer or used to suffer autoimmune disease of thyroid. People affected by this disease were reached predominantly via social media.

The aim of the questionnaire is to find a connection between internal and external factors and outbreak of the autoimmune disease of thyroid.

The results demonstrate, that high number of people affected by this disease underwent sudden mentally or physically challenging situation prior to determining the diagnosis or went through long-term stress. The study also points out to a large number of women, who were diagnosed with the autoimmune thyroiditis due to long-term use of contraceptives.

Despite a large number of studies conducted in the past, no factor has been fully proven, which is one of the reasons, together with increasing number of patients, why there has been carried out more and more researches on this subject.

**Key words:** autoimmune disease, thyroid gland, Hashimoto's thyroiditis, Graves Basedow disease, hypofunction, hyperfunction.

## 4. ÚVOD

Štítná žláza je velmi důležitý orgán, podílející se na správném fungování našeho těla. Jedná se o žlázu s vnitřní sekrecí. Tyto žlázy vylučují sekrety, nazývané hormony. Hormony jsou krví transportovány do celého těla, kde se podílejí na důležitých životních pochodech (1).

Poruchy štítné žlázy jsou jedny z nejčastějších onemocnění endokrinního systému. V populaci postihují 5 až 10 % všech osob. Většina z nemocí štítné žlázy je snadno léčitelná a pokud je onemocnění zachyceno včas, nezanechává žádná trvalá poškození.

Tato onemocnění můžeme rozdělit do několika skupin podle jejich projevu. Prvním typem je hypotyreóza neboli snížená funkce. Opakem hypotyreózy je hypertyreóza, kdy funkce štítné žlázy je zvýšena. U některých poruch zůstává funkce normální, v tomto případě mluvíme o eutyreóze nebo také eufunkci. Eutyreózu nacházíme zpravidla u většiny uzlů. Tyto uzle vznikají benigním nebo maligním procesem. Dalším typem postižení je prostá struma. Struma je difúzní zvětšení štítné žlázy, které může mít několik příčin, jako je například zánět, uzel, nedostatek jódu a další (2, 3).

Tato práce pojednává o nemocech autoimunitního původu. V tomto případě organismus vytváří imunitní odpověď proti vlastním antigenům na štítné žláze, což má za následek poruchu její funkce. Dvě nejznámější a nejrozšířenější autoimunitní onemocnění jsou Graves Basedowova choroba (GD) a Hashimotova tyreoiditida (HT). Obě tyto nemoci jsou pojmenovány podle mužů, kteří je jako první popsali.

## 5. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

Příčiny onemocnění štítné žlázy jsou nejasné. Je uváděno velké množství jak vnitřních, tak vnějších faktorů, které ovlivňují funkci této žlázy, ale žádný z nich nebyl zatím jednoznačně prokázán jako agens, způsobující autoimunitní onemocnění. Ve své práci bych chtěla oslovit osoby trpící autoagresivním onemocněním štítné žlázy a položit jim otázky ohledně jejich života před diagnostikování choroby.

Hlavním cílem této práce je tedy porovnání informací uváděných v odborné literatuře s informacemi získanými od tázaných osob. Chtěla bych najít spojitosti mezi respondenty, které v jejich minulosti mohly vést k propuknutí onemocnění.



## 6. ANATOMIE A FYZIOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

### 6.1 Anatomie

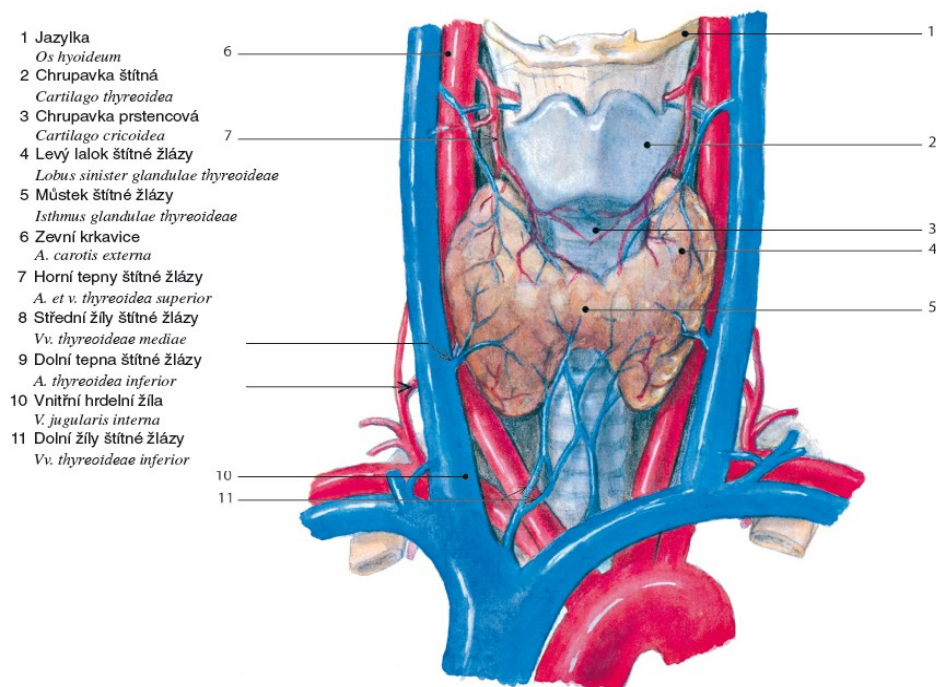
Štítná žláza (ŠŽ) je orgán nejčastěji ve tvaru písmene H, který je velmi významný pro každého jedince. Ovlivňuje vývoj člověka a zajišťuje správný průběh všech životních funkcí. Hmotnost štítné žlázy je ve většině případů 30 g–40 g, nejsou ale vyloučeny ani hodnoty v rozmezí od 20 do 60 g. Hmotnost i velikost závisí na pohlaví, věku, ale i na geografické poloze. Štítná žláza je v dospělosti větší u žen a se stoupajícím věkem se zmenšuje. Čím vyšší je nadmořská výška, ve které jedinec žije, tím větší bývá i jeho štítná žláza. Na povrchu mohou být hrbolky, ale častěji je její povrch hladký s prosvítajícími lalůčky (4).

Nachází se na přední části krku v úrovni obratlů C5 – Th. Je tvořena dvěma laloky, ve spodní části spojenými istmem, který může u některých osob chybět. Laloky označujeme jako pravý a levý, respektive lobus dexter et lobus sinister. Tyto laloky mají za fyziologických podmínek tvar trojboké pyramidy. Jejich vnitřní část je v kontaktu s hrtanem a průdušnicí, v zadní části dosahuje až k boku jícnu. U zadních ploch nalezneme příštítná tělíska, která jsou i velmi často do laloků zanořena.

Na povrchu štítné žlázy nacházíme vazivové pouzdro neboli capsula fibrosa, které dále můžeme rozdělit na capsula propria a capsula externa. Mezi těmito dvěma pouzdry jsou cévní pleteně. Capsula propria vysílá na povrch vazivová septa, která vytvářejí stroma žlázy.

Z histologického hlediska jsou důležitou součástí štítné žlázy folikuly. Jedná se o uzavřené váčky, většinou kulovitěho tvaru jejichž vnitřní část vyplňuje koloid. Folikulární buňky produkují tyreoglobulin, ze kterého jsou uvolňovány nejdůležitější hormony štítné žlázy. U stěn folikulů nalezneme parafolikulární buňky neboli C buňky. Tyto buňky produkují kalcitonin a na rozdíl od folikulárních buněk k nim nedosahují nervová vlákna (5, 6, 7).

**Obrázek 1 Charakteristika a cévní zásobení štítné žlázy.**



HANZLOVÁ; HEMZA. *Základy anatomie soustavy trávicí, žláz s vnitřní sekrecí a soustavy močopohlavní* [online]. [cit. 20.2.2018]. Dostupný na WWW: [https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/zaklady\\_anatomie/zakl\\_anatomie\\_II/pages/zlazy.html](https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/zaklady_anatomie/zakl_anatomie_II/pages/zlazy.html)

## 6.2 Fyziologie

Štítná žláza je žláza s vnitřní sekrecí, produkuje tedy hormony, které jsou krví transportovány do tkání. Tyto hormony zvyšují například činnost srdce. Při jejich zvýšeném množství dochází k poruchám srdečního rytmu, při sníženém množství se naopak srdeční rytmus zpomaluje. Oba tyto stavy mohou vést až k selhání srdce. Podílí se také na metabolismu živin, termoregulaci, zvyšují energetický výdej organismu. Jejich správné množství je důležité pro funkci všech orgánů a tkání a jsou nezbytné pro správný růst a vývoj jedince (3, 8).

### 6.2.1 Hormony štítné žlázy

Mezi nejdůležitější hormony, které jsou štítnou žlázou produkovány, se řadí tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3). Tyto hormony jsou syntetizovány v koloidu jodací tyrozinu, nacházejícího se v tyreoglobulinu. Pro syntézu hormonů T3 a T4 je tedy důležitý jód a jeho dostatečný příjem v potravě. Tyroxin obsahuje 4 atomy jódu, proto také jeho

označení T4 a trijodtyronin obsahuje 3 atomy jódu, značí se tedy jako T3. Hormon T3 vzniká odštěpením jednoho atomu jódu z T4 pomocí enzymů dejodázy. Aby tyto enzymy správně fungovaly, je třeba dostatečný přívod selenu potravou. Zdrojem selenu je maso, vnitřnosti, ale také mořské ryby nebo česnek.

V krvi jsou tyto hormony většinou vázány na plazmatické bílkoviny. Metabolizovány jsou hlavně v játrech a ledvinách, kde dochází k jejich dejodaci a následně ke konjugaci s kyselinou glukuronovou.

Jejich sekrece je řízena tyreotropním hormonem adenohipofýzy TSH. TSH je stimulován hypotalamickým hormonem TRH (thyreotropin – releasing hormone) a inhibici zajišťuje somatostatin, cirkulující hormony T3, T4 nebo glukokortikoidy. Mechanismem regulace je negativní zpětná vazba. Při poklesu hladiny hormonů v krvi roste produkce TSH a dochází ke zvýšené produkci hormonu T3 a T4 a naopak (3,9).

## 7. AUTOAGRESIVNÍ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

V některých případech může náš imunitní systém napadat buňky těla vlastní, mluvíme pak o autoimunitní reakci. Tato reakce je charakterizována vznikem autoreaktivních lymfocytů a protilátek. Někdy je doporučováno užívat spíše název autoimunitní imunopatologické reakce místo autoagresivní, a to z toho důvodu, že pouze pokud je tato reakce vystupňována a provázena zánětem, který poškozuje tkáň, stává se patologickou (8).

Mezi dvě základní autoimunitní onemocnění patří Graves Basedowova a Hashimotova choroba. Obě tyto poruchy jsou charakterizovány komplexní buněčnou a humorální imunitní reakcí na anitgeny štítné žlázy, které se vyskytují u geneticky predisponovaných jedinců, pravděpodobně jako odpověď na nějaký enviromentální faktor. Klinicky se projevují hypertyreózou, respektive hypotyreózou.

V imunopatogenezi je u těchto dvou onemocnění významný rozdíl. U Hashimotovy tyreoidity bývá převaha Th1 imunitní odpovědi a u Graves Basedowovy nemoci je převaha Th2 imunitní odpovědi. Toto rozdělení ale nelze bez výhrad využívat pro klasifikaci těchto onemocnění a to z důvodu, že v některých fázích dochází k aktivaci obou typů imunitních odpovědí (8, 10, 11).

Morfologickým podkladem autoimunitních tyreopatií je lymfocytární infiltrace štítné žlázy a následné poškození, které se projeví poruchou tvorby a sekrece tyreoidálních hormonů.

Autoimunitní tyreopatie jsou poměrně frekventovaným onemocněním, prevalence je okolo 5 %. Ženy jsou postiženy více, na jednoho nemocného muže připadá 4-10 žen. Udává se, že důvodem vyššího výskytu u žen je přítomnost estrogenů. Velmi často vzniká toto onemocnění u žen po porodu nebo menopauze, kdy dochází ke změnám v hladině estrogenů. Frekvence onemocnění vzrůstá s věkem. Platí také, že v oblastech s deficitem jódu je incidence těchto onemocnění vyšší (10).

Tato onemocnění mohou mít různě závažný klinický průběh, mohou zhoršovat kvalitu života a pracovní výkonnost. Pozitivní je, že jen velmi zřídka vedou k úmrtí pacienta (12).

## **7.1 Graves Basedowova choroba**

Graves Basedowova choroba je orgánově specifické autoimunitní onemocnění charakterizované autoprotilátkami, které aktivují tyreotropinový receptor (TSHR), což vede ke zvýšení funkce štítné žlázy. Jedná se o nejčastější příčinu hypertyreózy.

Klinicky je toto onemocnění charakterizováno hlavně již zmíněnou hypertyreózou, difúzní strumou a přítomností určitých typů protilátek. Výjimkou není ani endokrinní orbitopatie, která se s tímto onemocněním úzce pojí (13).

Při patogenezi se uplatňují různé skupiny protilátek. První skupinou jsou protilátky stimulující receptor TSH označované TSH – R(stim)Ab. Po navázání této protilátky na TSH receptor dojde k aktivaci adenylátcyklázy a uvolní se hormony. Mechanismus účinku těchto protilátek je shodný nebo velmi podobný s mechanismem účinku TSH. Druhým typem protilátek, které jsou též namířeny proti TSH receptoru, jsou protilátky stimulující proliferaci folikulárních buněk a jsou důvodem vzniku hyperfunkční strumy. Mezi tuto skupinu protilátek se řadí imunoglobuliny stimulující růst štítné žlázy (thyroid growth-stimulating IgG). Další skupinou protilátek jsou protilátky blokuující TSH receptor (TSH-R(block)Ab) a posledním typem jsou protilátky proti peroxidáze štítné žlázy (TPO Ab) (2).

Toto onemocnění má své maximum výskytu převážně mezi 20 až 40 rokem života a více postiženy bývají ženy a to 5-8 x častěji než muži. U dětí se vyskytuje jen výjimečně. Nejvíce je rozšířeno ve Spojených státech amerických a převažuje u bílé a asijské rasy (14, 15).

### **7.1.1 Příčiny**

Etiologie je do značné míry nejistá. Existuje řada teorií, ale žádná z nich není obecně uznána. Dříve se předpokládalo, že se jedná o nervové onemocnění, dnes se udává, že velmi významnou roli hrají spíše faktory genetické než nervové. Jiné teorie přikládají naopak velkou váhu endogenním a enviromentálním činitelům (13, 16).

I když genetické faktory jsou považovány za nejpravděpodobnější příčinu, není znám konkrétní gen, který by stál za vznikem tohoto onemocnění. Udává se spojitost s HLA alelami. Tyto alely se liší mezi rasovými skupinami. U bílé rasy jsou se vznikem GD spojeny alely HLA – DR3 a HLA – DQA1, zatímco alela HLA – DRB1\*0701 chrání před

propuknutí GD. Jakým přesným mechanismem ovlivňují HLA autoimunitu, není známo. Dále je také vznik spojován s polymorfismem cytotoxického T lymfocytového antigenu 4 (CTLA – 4) (14, 17).

**Tabulka 1 Genetický podklad Graves Basedowovy choroby (8).**

	Gen/ lokus	Chromosom
<b>Asociace prokázána</b>	HLA DR3	6p21
	CTLA 4	2q33
	GD-1	14q31
	GD-2	20q11.2
	GD -3	Xq21.33-22
	IDDM6	18q21
	D5S436	5q31 -33

CTLA 4: cytotoxický T-lymfocytární antigen 4, GD: lokusy ve vazbě s Graves Basedowovou chorobou tyreotoxikózou, IDDM: lokus ve vazbě s inzulin dependentním diabetes mellitus (1. typu)

Mezi další spouštěče se může řadit psychický či fyzický stres, infekce, úrazy, léky, vážná choroba nebo změna v příjmu jódu (4). Byla vedena i studie ohledně vlivu kouření na vznik GD, kde bylo zjištěno, že kouření je se vznikem Graves Basedowovy choroby spojeno a to hlavně v souvislosti s rozvojem oftalmopatie. Velmi často toto onemocnění propuká u žen po těhotenství nebo menopauze, což je dáno změnou v hladině estrogenu (18, 19).

### 7.1.2 Příznaky

Příznaky můžeme rozdělit do dvou skupin. První skupinou jsou ty, které souvisí obecně s hypertyreózou a druhou skupinou jsou ty, jejichž příznaky souvisí pouze s Graves Basedowovou chorobou.

Mezi nejběžnější symptomy spojené s hypertyreózou patří únava, nervozita, bušení srdce, palpitace, nesnášenlivost horka a hubnutí. Tyto symptomy se vyskytují u více jak poloviny nemocných. Přes 80 % pacientů má zvětšenou difúzní strumu, která je měkká a bohatě vaskularizovaná. Pacienti si také velmi často stěžují na průjmy, třes rukou a mohou trpět svalovou slabostí.

Nejběžnější příznak, který je spojen s Graves Basedowovou chorobou je endokrinní orbitopatie. V době diagnózy je přítomna u 30 % pacientů. Ve štítné žláze vznikají protilátky proti tkáním očnice, díky kterým dochází ke zmnožení vaziva a ztluštění okohybných svalů očnice. Hlavními příznaky jsou pálení, tlak, třes a slzení. Může dojít až k rozvoji chronického zánětu spojivek. Pacienti mají velmi často vystoupené oči z očnice a zkrácená oční víčka, což vede k vysychání a poškození oční rohovky. Výjimkou není ani dvojitě vidění, způsobené rozšířením nitroočních okohybných svalů. V nejtěžších případech může orbitopatie vést až k úplné slepotě. Léčba je shodná s terapií Graves Basedowovy choroby (1, 4).

Při laboratorním vyšetření séra se u postižených osob kromě diagnostických parametrů může vyskytovat zvýšený bilirubin, aminotransferázy nebo feritin. Velmi běžný příznak je též hyperkalciurie neboli zvýšené vylučování vápníku močí (14).

**Obrázek 2 Exoftalmus u osob postižených Graves Basedowovou chorobou.**



Zdroj: DR. ALLAN C. PIERONI GONÇALVES. oftalmologia especializada [online]. [cit. 12.3.2018]. Dostupný na WWW: <http://www oftalmologiaespecializada.com.br/doencas/doenca-de-graves/>

### 7.1.3 Diagnostika

Diagnostika Graves Basedowovy choroby je poměrně snadná a závisí na rozpoznání hlavních klinických projevů, jako je oftalmopatie, difúzní struma nebo vzácněji i dermatopatie, a hlavně laboratorních, konkrétně biochemických vyšetřeních.

Hlavním screeningových testem na přítomnost hypertyreózy je vyšetření hodnot tyreotropinu (TSH) v séru. I velmi malé zvýšení sekrece hormonů štítné žlázy, snižuje uvolňování regulujícího TSH. Hodnota TSH je u pacientů s hypertyreózou snížena nebo ve většině případů potlačena. Naopak hodnoty volného T3 (fT3) a volného T4 (fT4) bývají zvýšeny.

U některých pacientů mohou být zvýšené pouze hodnoty trijodtyroninu, proto by měla i v případě normální koncentrace tyroxinu, být kontrolována hodnota volného T3.

V diagnostice se využívají spíše hodnoty volných hormonů, jelikož měření celkového T3 a T4 je méně spolehlivé. Zvýšené hodnoty celkového T3 a T4 mohou být dány například užíváním některých léčiv nebo zvýšeným množstvím plazmatických bílkovin, na které se tyto hormony vážou (14).

Biochemickým vyšetřením je možné zjistit též hodnoty protilátek proti TSH receptoru. Tyto protilátky, označované jako TRAK, nalezneme u většiny pacientů a jsou tedy cenným nástrojem v přesné diagnostice GD a odlišení od jiných tyreotoxikóz v případě, kdy klinický obraz není zcela jednoznačný. Dalším zjišťovaným parametrem mohou být protilátky proti peroxidáze (TPO) a antityreoglobulinové protilátky (TG). Jejich hodnoty ale nepatří mezi základní parametry při diagnostice GD (20).

U některých pacientů je doporučováno ultrazvukové vyšetření neboli sonografie. Poskytuje informace o objemu, velikosti, uložení, struktuře a vztahu štítné žlázy k okolí. V sonografickém obraze bývá štítná žláza zpravidla zvětšená, hypoechogenní a má zvýšený krevní průtok. Při delším trvání nemoci dochází ke změně obrazu, žláza ztrácí homogenitu a dochází k nodulární přestavbě. Pod kontrolou ultrazvuku se někdy provádí také aspirační punkce štítné žlázy nebo uzlin k cytologickému mikroskopickému vyšetření (4). Mezi další zobrazovací techniky využívané v diagnostice GD patří scintigrafie, magnetická rezonance a pozitronová emisní tomografie. Důležité je též



tomografické vyšetření, a to z toho důvodu, že pacienti s GD mají vyšší pravděpodobnost vzniku maligního onemocnění štítné žlázy (21, 22).

**Tabulka 2 Hodnoty tyreoidálních laboratorních parametrů (3).**

	Běžná populace		Těhotné ženy (1.trimestr)	
	Dolní hranice	Horní hranice	Dolní hranice	Horní hranice
<b>TSH (mIU/l)</b>	0,4 – 0,5	4,5 – 5,0	0,05 – 0,1	2,5 – 3,7
<b>FT4 (pmol/l)</b>	9,0 – 11,0	21,0 – 24,0	Hodnoty v horní polovině normálního rozmezí	
<b>FT3 (pmol/l)</b>	3,2 – 3,6	6,1 – 6,5	Obvykle není třeba vyšetřovat	
<b>TPOAb, TRAK</b>	Závisí na použité metodě			

Normální rozmezí je ovlivněno konkrétní laboratorní metodou, výsledky nejsou srovnatelné mezi jednotlivými laboratořemi. TSH = tyreotropin, FT4 = volný tyroxin, FT3 = Volný trijodtyronin, TRAK = protilátky proti TSH receptoru, TPOAb= protilátky proti peroxidáze

#### 7.1.4 Léčba

Léčba se ještě nemůže zaměřit na příčinu, protože je stále neznámá. Mezi dostupné formy léčby se řadí hlavně podávání léků, chirurgické odstranění štítné žlázy nebo také léčba radioaktivním jódem (RAI). Existují různé názory na to, která z těchto forem léčby je lepší, jelikož u každé se mohou vyskytnout různé nežádoucí účinky. U každého pacienta jsou možnosti léčby řešeny individuálně. Volba závisí na různých faktorech, jako například věk, přítomnost oftalmopatie, velikost strumy a také samozřejmě na preferencích pacienta (20).

Léčiva bývají preferovanou počáteční terapií, a to zejména u dětí a mladistvých. Podávají se dlouhodobě a přibližně u třetiny pacientů dochází k trvalému eutyroidismu neboli správnému fungování štítné žlázy. Thionamidová léčiva, jako je propylthiouracil nebo methiamazol, se dostávají do štítné žlázy, kde inhibují důležité kroky při syntéze hormonu štítné žlázy. Propylthiouracil rovněž blokuje 5'-dejodázu, která podporuje konverzi T4 na T3. Nicméně, zůstává nejasné, zda má tento účinek klinický význam a

může přispět k úplnému vyléčení Graves Basedowovy choroby. Některé studie ukazují, že methiamazol je účinnější než propylthiouracil, snižuje hladiny hormonů rychleji a k eutyroidismu dochází dříve. Nežádoucími účinky u těchto dvou typů léčiv může být například hepatitida, vaskulitida nebo také agranulocytóza a jiné (21, 23).

**Tabulka 3 Charakteristika antityroidních léčiv (21).**

Charakteristika	Propylthiouracil	Methiamazol
<b>Biologický poločas</b>	75 min	4–6 hod
<b>Efekt na 5´dejodinázu</b>	Blokuje 5´-dejodinázu	Žádný efekt
<b>Doba, za kterou dojde k eutyroidismu</b>	Měsíce	Týdny
<b>Podávání</b>	Dvakrát denně	Jednou denně
<b>Vedlejší efekty</b>		
<b>Agranulocytóza</b>	Idiosynkratická	Velmi vzácně
<b>Hepatitida</b>	Vzácně	Velmi vzácně
<b>Vaskulitida</b>	Vzácně	Vzácně

Radioléčba je založena na orálním podávání radioaktivního izotopu jódu I<sup>135</sup> buď ve formě roztoku nebo jako kapsle. Radioaktivní jód je velmi rychle začleněn do štítné žlázy a vlivem beta-emise vyvolá radiační tyroitidu a fibrózu, což vede k eutyroidismu, který nastává během 6–18 týdnů. V poslední době došlo k nárůstu karcinomu štítné žlázy a rakoviny tenkého střeva po expozici radioaktivním jódem, ale zatím nebyla prokázána žádná souvislost. S tím jsou spojeny pokusy o snahu snížení dávek, což vede velmi často k selhání léčby. Tato léčba není vhodná pro těhotné ženy (21).

Třetím typem léčby je chirurgické odstranění štítné žlázy neboli tyroidektomie. Tento druh léčby by měl být zvažován pouze v případě, pokud pacienti netolerují léky, anebo

odmítnou léčbu radioaktivním jódem. Také se tato léčba doporučuje těhotným ženám v druhém trimestru, u kterých dochází k intoleranci léčiv nebo pokud existují obavy ze zhoršení oftalmopatie po podání radioaktivního jódu. Poměrně častou komplikací při této operaci je paréza hlasivky v důsledku poškození laryngálního nervu (20, 21, 23, 24).

## **7.2 Hashimotova tyreoiditida**

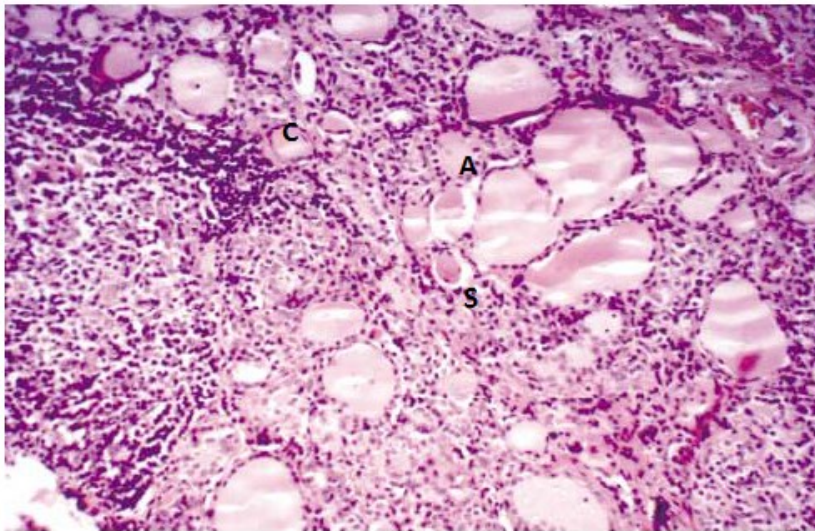
Hashimotova tyreoiditida (HT) neboli chronický zánět štítné žlázy je nejčastějším endokrinním onemocněním a je také považována za nejčastější autoimunitní onemocnění vůbec. Byla popsána před více než stoletím, jako onemocnění postihující převážně ženy a charakterizováno výraznou lymfatickou strumou. Své pojmenování získala po Dr. Hashimotovi, který ji poprvé popsal, a to v Japonsku roku 1912 (25).

Prevalence se pohybuje okolo 30-70 případů na 1000 osob. Ženy bývají postiženy osmkrát častěji než muži a výskyt stoupá s věkem. Onemocnění se může projevit v souvislosti se zátěžovými situacemi a u žen je propuknutí častější v období hormonálních změn (puberta, porod, menopauza) (8).

Etiopatogeneze není stále jasná, ale předpokládá se, že příčinou vzniku je defekt supresorových T-lymfocytů (CD8). Pomocné lymfocyty pak stimulují B-lymfocyty, které začnou produkovat protilátky proti antigenům štítné žlázy (2).

Morfologicky je HT charakterizována infiltrací hematopoetických mononukleárních buněk, zejména lymfocytů, v intersticiu mezi folikuly štítné žlázy. Buňky štítné žlázy atrofují nebo dochází k jejich transformaci do odvážnějšího typu folikulárních buněk, které jsou bohaté na mitochondrie. Nazývají se buňky Hürtle. U Hashimotovy tyreoidity je charakteristická přítomnost cirkulujících protilátek proti peroxidáze (anti-TPO) a proti tyreoglobulinu (anti-Tg). Peroxidáza je jeden z nejdůležitějších enzymů nezbytných pro správnou tvorbu hormonů ŠŽ. Tyreoglobulin slouží jako rezerva tyreoidálních hormonů. Tyto protilátky mohou být pozitivní asi u 3-5 % osob, které nejsou postiženy onemocněním štítné žlázy (26, 27).

**Obrázek 3 Mikroskopický obraz štítné žlázy s typickými znaky chronické autoimunitní tyreoidity (28).**



A – atrofický folikul, S – fibrotická stroma, C – infiltrace lymfocytů

Na základě etiologie lze Hashimotovu tyreoiditu klasifikovat na primární a sekundární. Primární forma je běžnější a klinicky se projevuje zvětšením štítné žlázy s nebo i bez hypotyreózy. Vyskytovat se může samostatně nebo také v souvislosti s jinými autoimunitními onemocněními. Jako například diabetes mellitus typ I a Sjörgrenův syndrom.

Sekundární typ byl popsán později. Na rozdíl od primární formy zde může být etiologie jasná. Velmi často nastává po podání některého léčiva, například interferonu alfa, využívaného k léčbě hepatitidy C, ale i jiných látek využívaných například při léčbě rakoviny (25, 27, 29, 30).

### **7.2.1 Příčiny**

Přesné příčiny nejsou stejně jako u Graves Basedowovy choroby známe. S největší pravděpodobností dochází ke kombinaci genetických predispozic s vlivem vnějšího faktoru. Byla zaznamenána spojitost mezi některými HLA geny a genetickou predispozicí k HT. U postižených osob se vyskytují často HLA typu DR5 a HLA B8, HLA DR3 a DR4 (9, 28).

Mezi často diskutované vnější faktory se řadí kouření a příjem jódu. Kouření má překvapivě příznivý účinek, na rozdíl od jeho nežádoucího účinku u Graves Basedowovy choroby. Kouření snižuje hladiny autoprotilátek štítné žlázy, stejně jako riziko hypotyreózy. Vztah mezi kouřením a onemocněním štítné žlázy je potlačován konzumací alkoholu, jódu, selenu, případně i jiných faktorů vnějšího prostředí. Mechanismy, které jsou základem tohoto účinku jsou neznámé (19). Existují ale i teorie, které tento pozitivní účinek kouření vyvrací.

Vztah mezi příjmem jódu a chronickou autoimunitní tyreoiditou byl objasněn až v poslední době. Provedené studie prokazují, že zvýšení přívodu jódu může vést k tyreoiditě. Závažnější je dlouhodobé zvýšení než jednorázová intenzivní zátěž jódem (31).

Vysoká prevalence je u pacientů s Downovým syndromem a to až 28 % a také u osob s Alzheimerovou chorobou, což ukazuje na spojitost s 21. chromozomem. Velmi často jsou také postiženy osoby s Turnerovým syndromem (28).

Mezi možné iniciátory Hashimotovy tyreoidity se řadí některé léky. Jedním z nejčastěji užívaných léků, který má tento nežádoucí účinek je amiodaron. Amiodaronem vyvolaná tyreoidita se objevuje až u 23 % osob užívajících tento lék. Riziko jeho podávání spočívá v tom, že dochází k ukládání jódu do tukové tkáně a ke zvýšení jeho koncentrace v plazmě na delší dobu. Z amiodaronem vyvolané tyreoidity se postupem času může rozvinout Hashimotova autoimunitní tyreoidita. Další typy léků jsou uvedeny v tabulce 4.

Jinými spouštěči mohou být infekční nemoci, stres, extrémní zátěžové situace, hormonální změny v organismu, špatná strava. Diskutuje se též o vlivu polychlorovaných bifenylů nebo o vlivu fluoru (10, 15).

**Tabulka 4 Látky, které mohou způsobit Hashimotovu tyreoiditu (8).**

<b>Generický název</b>	<b>Indikace</b>
<b>Interferon <math>\alpha</math>-2 b</b>	Hepatitidy C, B, karcinom ledviny, melanom, lymfomy, leukémie, myelom
<b>Peginterferon <math>\alpha</math>-2 b</b>	Hepatitdy C, B
<b>Interferon <math>\beta</math>-1</b>	Roztroušená skleróza
<b>Interleukin – 2</b>	Karcinom ledviny, melanom, HIV
<b>Interferon <math>\gamma</math>-1 b</b>	Chronická granulomatóza
<b>Amiodaron</b>	Fibrilace síní, komorové tachyarytmie
<b>Lithium</b>	Bipolární afektivní porucha

### **7.2.2 Příznaky**

Na začátku onemocnění se může objevit přechodná hyperfunkce, která většinou nebývá diagnostikována a po určité době přechází do stavu hypofunkce, s kterou se pojí většina symptomů.

Příznaky můžeme dělit na lokální a celkové. Do lokálních řadíme příznaky spojené s velikostí štítné žlázy, která může být citlivá až bolestivá. Zvětšená struma vyvolává tlak v krku a nepříjemný pocit při polykání. Lokální nálezy mohou být velice rozmanité, od velké polynodózní strumy přes nezvětšenou až po atrofickou žlázu. Zmenšená atrofická žláza se objevuje hlavně u starších osob. Z příznaků celkových je typický únavový syndrom. Do tohoto typu příznaků řadíme i symptomy spojené s hypofunkcí štítné žlázy (8).

Hlavními příznaky hypotyreózy jsou ospalost, zimouřivost, svalová slabost, chladná a suchá kůže, padání vlasů, zácpa, zpomalená srdeční činnost. Mohou se vyskytovat poruchy menstruace, krátkozrakost, zácpa, nervozita. Při hypotyreóze se může objevit i

některý z neurologických příznaků, jako například ztráta soustředěnosti, porucha paměti nebo zhoršení mentální výkonnosti (3, 15, 25, 32).

### 7.2.3 Diagnostika

Diagnostika Hashimotovy tyreoidity je v současné době založena na kombinaci klinických projevů, přítomností protilátek proti tyreoperoxidáze (anti-TPO) a tyreoglobulinu (anti-Tg) a provedení sonografického vyšetření štítné žlázy.

Hodnoty protilátek anti-Tg a anti-TPO bývají zvýšené. Protilátky anti-TPO jsou lepším sérologickým markerem pro diagnózu. Bývají pozitivní u více jak 90 % nemocných, kdežto protilátky anti-Tg jsou pozitivní pouze u 60–70 % nemocných. Tato procenta poukazují také na to, že nepřítomnost těchto protilátek diagnózu nevyklučuje (29).

Vyšetřují se také hodnoty TSH, které mohou být mírně zvýšeny až výrazně vysoké. Hladina fT4 a fT3 může být v normě nebo v případě rozvinuté hypotyreózy snížena. Tyto tři hodnoty nás informují hlavně o funkci štítné žlázy.

Nejvíce využívaným zobrazovacím vyšetřením se stal ultrazvuk. Pro HT je typická snížená echogenita a nehomogenní struktura. Můžeme vidět poškozené folikuly, které bývají nahrazeny malými lymfocyty. Pomocí ultrazvuku můžeme určit velikost štítné žlázy (33, 34).

Mezi další méně využívaná vyšetření se řadí podávání radioaktivního jódu a cytologie aspirátu štítné žlázy. Diagnostika radiojódem je dnes využívána jen velmi zřídka. Cytologie se provádí v případě podezření na nádorové onemocnění (30).

Někteří pacienti mohou mít zvýšenou rychlost sedimentace erytrocytů. Může se u nich objevit polyklonální hypergamaglobulinemie, monoklonální gamapatie nebo přítomnost antinukleárních protilátek (22).

### 7.2.4 Léčba

Jednou z možností léčby stejně jako u GD je tyroidektomie. Provádí se v případech, kdy je podezření na maligní onemocnění pacienta. Pacient je po odstranění štítné žlázy po celý život odkázán na užívání syntetických hormonů, což je jeden z důvodů, proč se tyroidektomie běžně neprovádí.

Běžnější léčba spočívá v denním, dlouhodobém orálním podávání syntetického levotyroxinu. Jedná se o symptomatickou léčbu, která se zabývá spíše symptomy než patogenezi HT. Levotyroxin je podáván v dávkách 1,6 – 1,8 mikrogramů na kg tělesné hmotnosti. U těhotných žen by se tato dávka měla zvýšit, aby došlo k udržení stále koncentrace tyreotropinu v séru. Tato léčba bývá účinná u většiny pacientů.

Jednou z dalších možností je podávání glukokortikoidů. Touto léčbou je možné docílit úplného vyléčení onemocnění, čímž se zabrání rozvoji trvalé hypotyreózy, a tedy celoživotnímu monitorování a užívání syntetického tyroxinu. Podávání kortikoidu je ale léčba krátkodobá a využívá se převážně při zvýšené bolestivosti.

Jako prevence se uvádí užívání selenu, ovšem výsledky z klinických studií nejsou jednoznačné.

HT je onemocnění stále se rozšiřujícím a čekajícím na objev nové formy léčby nebo prevence. Jednou z budoucích možností léčby by mohla být transplantace štítné žlázy (24, 26, 30).



## 8. ANAMNESTICKÁ STUDIE

Součástí této práce je dotazník, zabývající se anamnézou osob postižených jedním z autoimunitních onemocnění štítné žlázy. Dotazník jsem zpracovala pomocí Googlu a následně ho formou odkazu zveřejnila na sociálních sítích ve skupinách zabývajících se touto problematikou. Každý z respondentů odpovídal na 18 otázek týkajících se období před propuknutím nemoci. Většina otázek byla uzavřených s možností jedné volby. Z dotázaných osob jsem vybrala ty, které se léčí méně jak 10 let, a to z důvodu důvěryhodnosti jejich odpovědí. Informace více jak 10 let staré by mohly být zkreslené. Dále jsem vyloučila odpovědi těch respondentů, kterým toto onemocnění nediodagnostikoval kvalifikovaný lékař.

Studie trvala v délce 5 měsíců, od listopadu roku 2017 do března 2018. Celkem jsem získala odpovědi od 259 osob, z toho 236 jsem vyhodnotila jako odpovědi důvěryhodné. Odpověď na každou otázku byla dobrovolná, proto se počty odpovědí u různých otázek mohou lišit.

### **8.1 Analýza jednotlivých odpovědí**

Otázka č. 1 Jaké je Vaše pohlaví?

Ženy bývají autoimunitním onemocněním štítné žlázy postiženy častěji. Na jednoho muže připadá přibližně 4-10 žen (10).

Z 236 odpovědí na tuto otázku bylo 225 žen a 11 mužů. V mém průzkumu tedy na jednoho muže připadalo přibližně 20 žen. Potvrzuje to, že vyšší výskyt těchto onemocnění je u žen. Velká převaha žen v průzkumu může být dána také formou dotazování, kdy v dotazovaných skupinách byla převaha žen.

**Graf 1 Počet dotázaných mužů a žen.**



### Otázka č. 2 V kolika letech Vám bylo zjištěno onemocnění štítné žlázy?

Frekvence výskytu Hashimotovy tyreoidity stoupá s věkem. Nejčastěji propuká mezi 45–55 rokem života. Ve věku nad 55 let postihuje 8–17 % osob a ve věku nad 70 let je to až 10 % mužů a 20 % žen (8, 10).

Graves Basedowova choroba propuká nejčastěji u mladších žen mezi 20-40 rokem, můžeme ji ale prokázat u všech věkových kategorií (15, 26).

Na otázku číslo 2 jsem získala 214 platných odpovědí. Respondenti mohli vybírat z 5 odpovědí, ve kterých bylo uvedeno časové rozmezí. U některých pacientů mohlo být onemocnění diagnostikováno později než propuklo, a to je jedna z možností, která by mohla ovlivnit výsledky průzkumu.

**Tabulka 5 Odpovědi na otázku č. 2: V kolika letech Vám bylo zjištěno autoimunitní onemocnění štítné žlázy?**

	Počet žen s GD	Počet žen s HT	Počet mužů s GD	Počet mužů s HT
<b>0–15 let</b>	5	17	0	0
<b>15–25 let</b>	14	21	1	0
<b>25-40 let</b>	30	78	5	2
<b>40 – 55let</b>	9	25	1	1
<b>55 let a více</b>	3	1	0	1

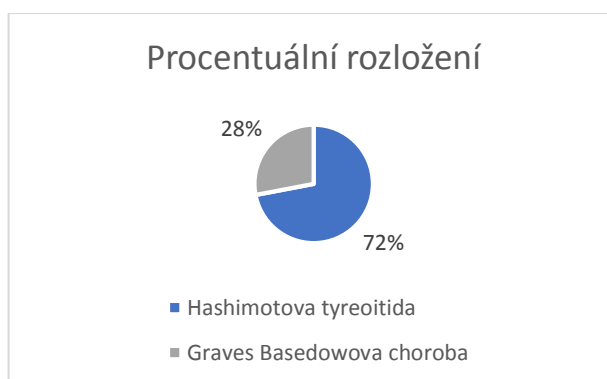
GD – Graves Basedowova choroba, HT – Hashimotova tyreoidita

### Otázka č.3 Kterou z chorob trpíte (trpěl/a jste)?

Hashimotova tyreoidita je nejrozšířenější autoimunitní onemocnění. Prevalence tohoto onemocnění je udávána okolo 3-7 %. U GD se udává prevalence přibližně 1,8 – 2,0 %. HT je tedy rozšířenějším onemocněním.

V této studii bylo 170 respondentů postiženo HT a 66 GD. I v tomto případě tedy převažuje počet osob trpících HT nad osobami s GD. Viz graf č.2.

**Graf 2 Procentuální rozložení dotázaných podle nemoci, kterou trpí.**



Z celkem 11 dotázaných mužů je 7 trpících GD a 4 HT. U žen je to 62 s GD a 163 s HT.

#### Otázka č.4 Došlo u Vás ke změně množství jódu v potravě?

Jód může ovlivňovat funkci štítné žlázy. Užívání jódu by mělo být rovnoměrné a přibližně 150-200 mikrogramů za den. V případě, že je v naší potravě větší či menší množství, může dojít ke stavu, kdy naše žláza přestane správně fungovat a může dojít až k rozvinutí některého z autoimunitních onemocnění. Frekvence takto vzniklých tyreopatií je poměrně vysoká, ovšem propuknutí autoimunitního onemocnění je již vzácnější. Uvádí se, že horší variantou je nadměrný příjem jódu než jeho snížení (31, 32, 35).

Na tuto otázku jsem získala 192 platných odpovědí. Respondenti měli možnost vybrat jednu ze 4 odpovědí – snížil/a jsem příjem jódu, zvýšila jsem příjem jódu, ne a nevím. V otázce byli též informováni, v jakých potravinách se jód nejvíce nachází.

**Tabulka 6 Počet osob, které změnilo množství jódu v potravě.**

	<b>Hashimotova tyreoiditida (odpovídalo celkem 170 nemocných s HT)</b>	<b>Graves basedowova choroba (Odpovídalo celkem 66 osob s GD)</b>
<b>Zvýšil/a příjem jodu</b>	25	5
<b>Snížil/a příjem jodu</b>	1	12

GD – Graves Basedowova choroba, HT – Hashimotova tyreoiditida

146 osob uvedlo, že nezměnily příjem jódu potravou. Ze zbylých odpovědí je 32 těch, kteří příjem jódu zvýšili a 14 snížili. Tabulka ukazuje, že respondenti, kteří uvedli změnu v příjmu jódu, následně byli postiženi spíše Hashimotovou tyreoididou než Graves Basedowovou chorobou. Průzkum potvrdil, že k onemocnění štítné žlázy vede spíše nadměrná konzumace jódu než jeho deficit v potravě.

Otázka č.5 Prožil/a jste psychicky nebo fyzicky náročnou situaci před onemocněním štítné žlázy?

Psychické i fyzické stresory mohou ovlivnit jednotlivé složky imunitního systému a jejich rovnováhu. Prokazatelný je vliv stresu u GD tyreotoxikózy, a to hlavně ve spojitosti s endokrinní orbitopatií. U některých pacientů je možné zpětně prokázat konkrétní stresový moment, který vedl k propuknutí nemoci. Někteří autoři uvádějí, že rozvoj GD je spojen hlavně s exogenním stresem, jedná se o stres daný okolními vlivy a náročnými životními situacemi.

V případě Hashimotovy tyreoiditidy je spojitost se stresem menší (8).

Respondenti mohli vybírat ze tří možností (ano, ne, nevzpomínám si). Z celkem 233 odpovědí, uvedlo přes 51 % dotázaných, že prožili psychicky nebo fyzicky náročnou situaci. 18,5 % osob si nevzpomíná a necelých 30 % dotázaných uvádí, že žádnou náročnou situaci před diagnostikování neprožili.

**Tabulka 7 Rozdělení osob, které prošly fyzicky nebo psychicky náročnou situací.**

<b>Počet osob, které trpí Hashimotovou tyreoididou a odpověděly, že prožily psychicky nebo fyzicky náročnou situaci.</b>	<b>Počet osob, které trpí Graves Basedowovou nemocí a odpověděly, že prožily psychicky nebo fyzicky náročnou situaci.</b>
89 (50 % z celkového počtu respondentů s HT)	31 (47 % z celkového počtu respondentů s GD)

GD – Graves Basedowova choroba, HT – Hashimotova tyreoidida

U obou onemocnění je spojitost mezi náročnou životní situací a následným propuknutím nemoci poměrně vysoká. Tuto spojitost uvádí přibližně polovina dotázaných u obou autoimunitních tyreopatií. Neprokázala se převaha u Graves Basedowovy choroby.

## Otázka č. 6 Procházel/a jste před onemocněním štítné žlázy dlouhodobějším stresovým obdobím?

Stejně jako náhlá psychicky nebo fyzicky náročná situace v životě může k propuknutí autoimunitního onemocnění štítné žlázy vést dlouhodobý stres (8).

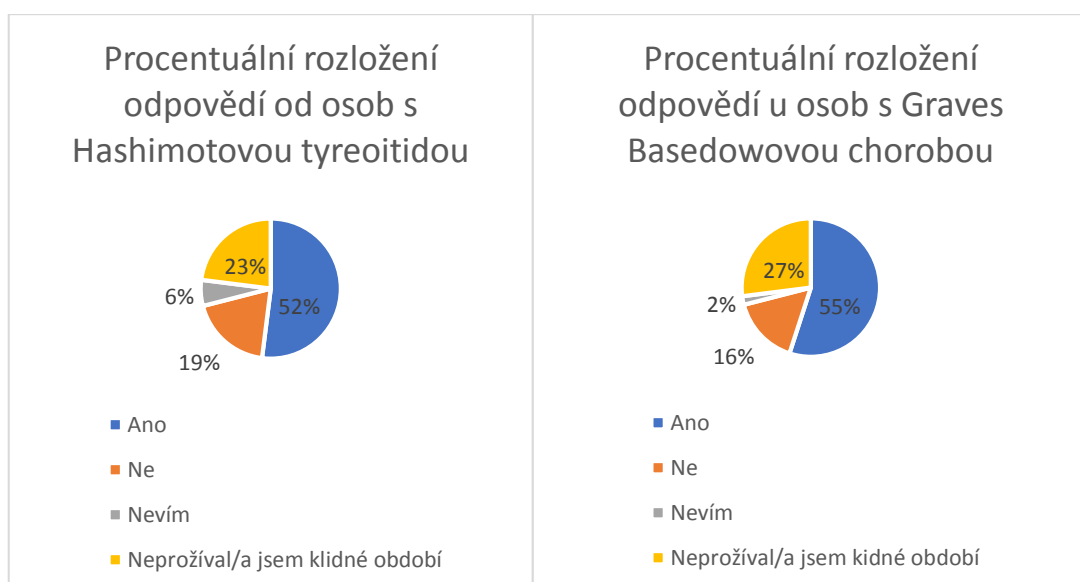
Na tuto otázku byla možnost výběru ze čtyř odpovědí – ano, ne, neprocházela jsem klidným obdobím, ale za stres bych to nepovažoval/a a odpověď nevím. V této otázce jsem získala 233 platných odpovědí.

Výsledky průzkumu ukazují na velký význam dlouhodobého stresu v etiologii autoimunitního onemocnění štítné žlázy. U osob s GD uvedlo necelých 55 %, že procházelo dlouhodobým stresovým obdobím, 28 % dotázaných by období před diagnózou nepovažovali za stres, ale klidné období také neprožívali. Naprosto klidné období uvedlo pouze necelých 17 % dotázaných, zbylé osoby neví.

U Hashimotovy tyreoidity je situace velmi obdobná. Pouze 19 % respondentů uvedlo, že neprocházeli stresovým obdobím. 6 % osob si nevzpomíná. Zbýlých 75 % dotázaných odpovědělo, že neprožívali klidné období, z toho nadpoloviční většina by dané období nazvala stresovým.

Zajímavé je, že každý muž uvedl, že prožíval stresové období nebo alespoň neprocházal klidným obdobím.

**Graf 3** Procentuální rozložení odpovědí na otázku týkající se dlouhodobého stresu podle typu autoimunitního onemocnění.



Otázka č.7 Prodělal/a jste nějaké závažnější onemocnění v době před diagnostikování nemoci?

I některé infekce mohou zapříčinit autoimunitní pochody ve štítné žláze. Mechanismy, kvůli kterým se tak děje jsou různé. S velkou pravděpodobností jsou nejdůležitějším mechanismem molekulární mimikry. Jedná se o podobnost vybraných povrchových molekul infekčních agens s antigeny buněk hostitelských (8).

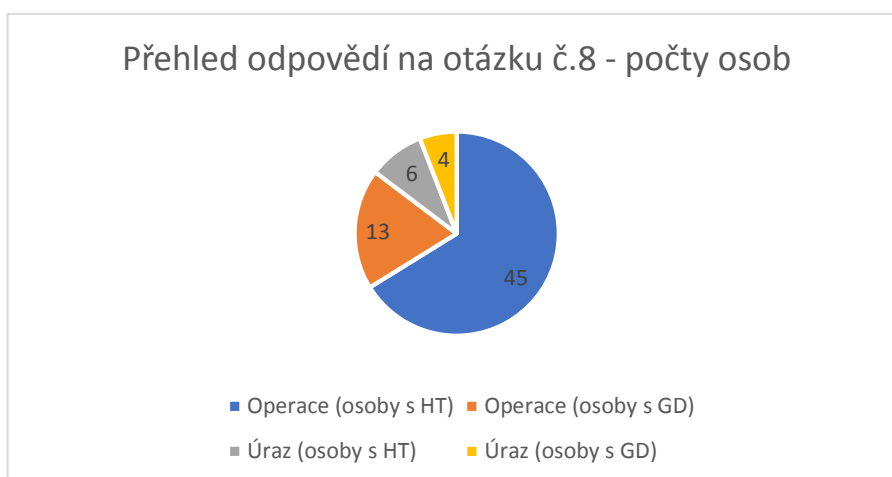
Celkem bylo získáno 233 odpovědí, z toho 22 osob si není jisto, nebo si nepamatuje, jestli nějakou nemoc prodělaly. Celkový počet vyhodnocovaných odpovědí je tedy 211. Z tohoto počtu respondentů infekci potvrdilo jen 13,2 %. Žádné rozdíly mezi osobami s Hashimotovou tyreoiditou a Graves Basedowovou chorobou v této souvislosti nebyly zaznamenány. Respondenti měli možnost dobrovolně uvést, o jaké onemocnění se jednalo. Ani v této oblasti nebyla zjištěna žádná spojitost s konkrétní nemocí.

Otázka č.8? Podstoupil/a jste před vznikem onemocnění štítné žlázy nějakou operaci, popřípadě utrpěl/a úraz?

Propuknutí nemoci může předcházet prodělaná operace nebo úraz, na který náš imunitní systém reaguje (4).

Účastníci výzkumu měli v této otázce možnost výběru ze 4 odpovědí (úraz, operace, nevzpomínám si, ne). Na tuto otázku odpovědělo 234 osob, 6 z nich si nevzpomíná. Necelá čtvrtina ze všech nemocných v době před propuknutím nemoci štítné žlázy prodělala operaci. U nemocných s Hashimotovou tyreoiditou to bylo 24 % a u Graves Basedowovy nemoci 20 % osob, které potvrdily prodělanou operaci. Úraz respondenti uváděli mnohem méně, pouze 4 % dotázaných nějaký prodělala.

**Graf 4 Grafické rozdělení odpovědí úraz a operace.**



HT = Hashimotova tyreoidita, GD = Graves Basedowova choroba

Graf zahrnuje pouze osoby, které uvedly jako svou odpověď úraz nebo operaci. Můžeme vidět mnohem větší spojitost autoimunitního onemocnění štítné žlázy s operací než s úrazem. Operace může být pro některé jedince stresující faktor, který následně vedl k propuknutí autoimunitního onemocnění ŠŽ.

#### Otázka č.9 Vyskytuje se ve Vaší rodině nějaké onemocnění štítné žlázy?

Ve spoustě studií se uvádí, že Graves Basedowova choroba je onemocnění podmíněné geneticky a může se projevit vlivem nepříznivého vnějšího faktoru. Toto tvrzení potvrzuje nesporný rodinný výskyt GD (16).

V této otázce bylo cílem zjistit četnost výskytu autoimunitního i neautoimunitního onemocnění štítné žlázy v rodině, nezávisle na konkrétním příbuzenském vztahu. Výskyt jakéhokoliv onemocnění štítné žlázy potvrdilo 50,6 % dotázaných. Rozdělení výsledků dle choroby, kterou respondent trpí ukazuje tabulka č. 8.



**Tabulka 8 Odpovědi na otázku, zdali se vyskytuje v rodině respondenta onemocnění štítné žlázy, rozdělené dle konkrétní nemoci štítné žlázy.**

	<b>Osoby trpící Hashimotovou tyreoididou</b>	<b>Osoby trpící Graves Basedowovou chorobou</b>
<b>Odpověď ano</b>	75 (44 % z celkového počtu nemocných s HT)	44 (66 % z celkového počtu nemocných s GD)
<b>Odpověď ne</b>	73 (42 % z celkového počtu nemocných)	21 (32 % z celkového počtu nemocných s GD)

HT = Hashimotova tyreoidida, GD = Graves Basedowova choroba

Z této tabulky můžeme vidět, že opakovaný výskyt v rodinách je velice častý, a to zejména u Graves Basedowovy nemoci, kde výskyt v rodině potvrdilo dokonce 66 % osob.

#### Otázka č.10 Trpí některé z Vašich dětí také onemocněním štítné žlázy?

Tato otázka úzce souvisí s otázkou předchozí. Tentokrát jsem se ale zaměřila na konkrétní rodinný vztah, a to sice mezi rodiči a jejich potomky. Je poměrně zajímavé, že v této otázce se už tak výrazná spojitost neukázala. Počet respondentů, kteří mají potomky a odpověděli na tuto otázku je 186. Z tohoto počtu uvedlo pouze 16, že jejich děti trpí onemocněním štítné žlázy, což je jen necelých 9 %.

Důvod tak velkého rozdílu u otázek č.9 a č. 10 může být dán věkem dětí. Pokud mají respondenti teprve malé děti, je možné, že u některých z nich se onemocnění štítné žlázy může teprve rozvinout v průběhu puberty nebo i v dospělosti.

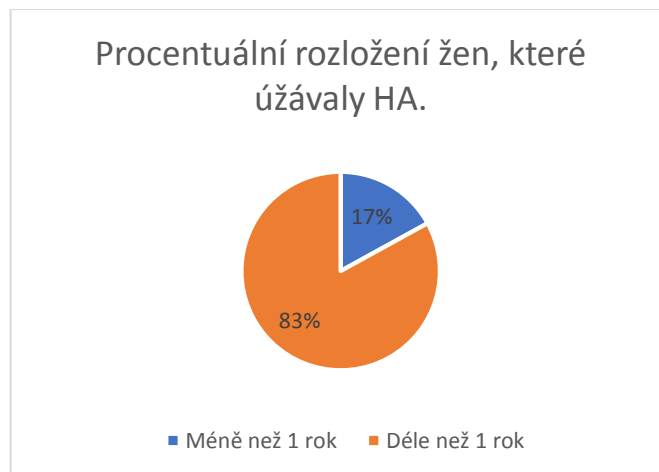
## Otázka č.11 Užívala jste před onemocněním štítné žlázy hormonální antikoncepci?

Tato otázka spolu s otázkou následující se zabývá hlavně hormonálními změnami, jako spouštěči autoimunitního onemocnění štítné žlázy. Velmi často propuká právě v souvislosti s hormonálními změnami, ať už je to dospívání, užívání hormonální antikoncepce, těhotenství, porod nebo menopauza (8).

Otázka č.11 se týká hormonální antikoncepce a logicky tedy pouze žen. V této otázce dotázané ženy odpovídaly, zdali užívaly hormonální antikoncepci a pokud ano, tak v jaké délce. Měly možnost vybrat časový interval méně, jak 1 rok nebo déle, jak jeden rok.

Celkem 123 z 225 žen užívalo alespoň nějakou dobu před zjištění nemoci štítné žlázy hormonální antikoncepci. Procentuální rozložení těchto odpovědí ukazuje graf č.5.

**Graf 5 Procentuální rozložení žen, které užívaly HA.**



HA = hormonální antikoncepce

Nadpoloviční většina žen užívala hormonální antikoncepci a z toho většina déle jak 1 rok. Právě delší užívání HA mohlo vést k různým hormonálním změnám, které mohly iniciovat onemocnění štítné žlázy.

Otázka č.12 Byla jste před zjištěním onemocnění těhotná nebo jste prošla menopauzou?

Jak již bylo zmíněno v předchozí otázce, hormonální změny mohou vést k autoimunitnímu onemocnění štítné žlázy. V této otázce jsem se zaměřila konkrétně na ty hormonální změny, které jsou spojené s porodem a menopauzou. Dotazovanými osobami byly tedy opět jen ženy.

Z celkem 225 dotázaných žen si porodem nebo menopauzou před onemocněním štítné žlázy prošlo 80 z nich, což je přibližně 35 %. V této otázce se tedy spojitost ukázala menší, než tomu bylo v otázce předchozí. Rozdíly mezi ženami s Hashimotovou tyreoiditou a Graves Basedowovou chorobou v těchto dvou otázkách nebyly nijak výrazné.

Otázka č.13 Užíval/a jste léky na poruchu srdečního rytmu?

Antiarytmikum amiodaron může vyvolat nežádoucí účinky ve štítné žláze a také se jedná o velmi silný inhibitor dejodázy. Nejedná se tedy o přímý spouštěč autoimunitního onemocnění, ale není vyloučeno, že právě po amiodaronem indukované tyreopatii nedojde k rozvinutí autoimunitního zánětu (10, 15).

V této otázce bylo dotazováno, zda respondenti užívali, kterýkoliv lék na poruchu srdečního rytmu. V případě, že užívali nějaké antiarytmikum, v následující otázce měli uvést o které konkrétní antiarytmikum se jedná.

Bylo získáno celkem 235 odpovědí z toho 19 potvrdovalo užívání antiarytmik. Je ale zajímavé, že ani jeden z těchto 19 respondentů neuvedl právě amiodaron, jako antiarytmikum, které užíval. V tabulce č. 9 jsou vyjmenována antiarytmika, která respondenti užívali.

**Tabulka 9 Užívaná antiarytmika.**

<b>Antiarytmikum</b>	<b>Četnost</b>
<b>Vasocardin</b>	7x
<b>Egilok</b>	4x
<b>Lokren</b>	1x
<b>Betaloc</b>	1x
<b>Trimepranol</b>	6x

Nejčastěji užívaným antiarytmikem je Trimepranol a Vasocardin, u kterých ale nebyla zatím vedena žádná studie ve spojitosti s poruchami štítné žlázy.

#### **Otázka č. 14 Jaké bylo Vaše BMI (body mass index) v době zjištění nemoci?**

Správná a vyvážená výživa je velmi důležitý faktor u řady onemocnění a výjimkou není ani autoimunitní onemocnění štítné žlázy (8).

Cílem této otázky bylo zjistit podle hodnoty BMI, které osoby jsou postiženy nejčastěji a jestli není určitá spojitost například mezi nadváhou nebo podvýživou a iniciací nemoci. Rozložení nemocných osob podle BMI ukazuje tabulka č. 10. BMI se spočítá vydělením tělesné hmotnosti v kilogramech výškou člověka v metrech umocněnou na druhou. Podle výsledného čísla jsou osoby rozděleny do 6 skupin.

**Tabulka 10 Rozdělení nemocných podle hodnoty BMI, před zjištěním nemoci.**

	Osoby s HT	Osoby s GD
<b>Podváha</b>	8	10
<b>Norma</b>	77	33
<b>Nadváha</b>	39	9
<b>Obezita 1. stupně</b>	12	3
<b>Obezita 2. stupně</b>	5	2
<b>Obezita 3. stupně</b>	0	0

BMI = body mass index, HT= Hashimotova tyreoidita, GD = Graves Basedowova choroba

Jelikož může toto onemocnění probíhat již delší dobu před diagnostikováním, mohou být některé výsledky této otázky zkreslené. Příkladem může být poměrně častý výskyt podváhy u GD, což může být způsobeno hubnutím právě vlivem tohoto onemocnění v době, kdy ještě nemocný o své nemoci nevěděl. Nejčastěji obě autoimunitní onemocnění propukala u osob s hodnotnou BMI v normě. Nejméně bylo naopak osob s obezitou 2. stupně. Obezita 3. stupně se v odpovědích nevyskytovala.

**Otázka č.15 Vyskytuje nebo vyskytoval se u Vás v rodině Turnerův, Downův nebo Klinefelterův syndrom?**

Velmi často se u osob trpících jedním s těchto syndromů vyskytuje i autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Právě tento poměrně častý výskyt by mohl ukazovat na spojitost s některými konkrétními chromozomy nebo genetickými predispozicemi. I když se touto problematikou zabývá velké množství studií, žádná spojitost nebyla zatím prokázána (28).

Tato spojitost nebyla dokázána ani v dotazníkové studii. Pouze 1 respondent uvedl, že se v jeho rodině vyskytuje některý z těchto zmíněných syndromů.

## Otázka č.16 Kouřil/a jste před propuknutím nemoci?

Kouření a jeho vliv na autoimunitní onemocnění štítné žlázy je sporný. Zdroj č. 30 uvádí, že kouření má překvapivě příznivý účinek na Hashimotovu tyreoiditu, na rozdíl od GD choroby a mechanismus tohoto účinky není zatím známý. Naopak zdroj č.36 uvádí, že Hashimotova tyreoidida se mnohem častěji rozvíjí u kuřáků.

Necelých 53 % osob s Hashimotovou tyeroitidou uvedlo, že jsou pravidelnými kuřáky. Tento výsledek se tedy přiklání spíše ke tvrzení zdroje č. 36, že kouření má negativní vliv na HT. Oba zdroje se ale shodují, že kouření má špatný vliv na Graves Basedowovu chorobu. V dotazníku kouření potvrdilo 29 % z celkového počtu nemocných s GD, což je ale méně, než bylo zjištěno u osob s Hashimotovou tyreoididou. I toto zjištění přispívá k názoru, že kouření nemá příznivý účinek ani u jednoho z autoimunitních onemocnění štítné žlázy.

## 9. DISKUSE

Velké množství osob trápí autoimunitní onemocnění štítné žlázy a komplikuje jim fungování v každodenním životě. Během dotazníkové studie jsem se setkala s velkým zájmem o tuto problematiku, a to hlavně ze strany nemocných osob. Lidé by rádi zjistili důvod, proč právě u nich propukla autoimunitní choroba štítné žlázy. Velmi často se také snažili najít rady, jak zabránit, aby nemoc nepropukla u osob blízkých a samozřejmě také, které věci jim mohou pomoci při léčbě. Touto studií jsem se snažila hlavně nalézt souvislosti mezi nemocnými pacienty, které mohly vést k propuknutí nemoci.

Ještě před provedením studie jsem očekávala hlavně velký vliv psychické stránky na toto onemocnění, což se mi také potvrdilo, ale zjistila jsem i další důležité faktory, podílející se na vzniku autoagresivních nemocí štítné žlázy.

Největší spojitost s propuknutím nemoci má podle studie stres, ať již dlouhodobý nebo konkrétní náhlé fyzické či psychické vypjetí, jako je například smrt blízké osoby, nehoda nebo úraz. Stres, jako spouštěcí faktor se prokázal hlavně u mužů, kdy každý dotázaný muž odpověděl, že období, které před diagnostikování nemoci prožíval, nepovažuje za klidné.

Studie také potvrdila vliv hormonálních agens, a to zejména hormonální antikoncepce. Prokázalo se, že velmi důležité je vyvážené množství jódu v potravě. Zajímavé bylo zjištění ohledně kouření, v tomto případě bych se přikláněla spíše k negativnímu vlivu na obě uváděné autoimunitní choroby, i když některé studie uvádí i možný příznivý vliv na Hashimotovu tyreoiditu (30).

Překvapivé pro mě bylo zjištění ohledně genetických vlivů. Ve většině studií se udává právě genetická predispozice spolu s enviromentálním faktorem jako nepravděpodobnější spouštěč. V otázce, kde jsem nekladla důraz na konkrétní příbuzenský vztah, ani určitý typ onemocnění štítné žlázy, se spojitost ukázala velmi výrazná. V otázce další jsem se zaměřila již na blízký příbuzenský vztah, a to konkrétně vztah rodiče a dítěte. V tomto případě byly výsledky úplně jiné, než tomu bylo v otázce předchozí. Zde se žádná velká souvislost neprokázala. Jak jsem již uváděla, důvodem může být i to, že se dané onemocnění může u potomků teprve rozvinout.

Žádnou spojitost jsem nezaznamenala mezi nemocnými a jejich hmotností vztáženou na výšku neboli BMI. Také nic neprokázalo souvislost mezi Klinefelterovým, Downovým, Turnerovým syndromem a autoimunitním onemocněním štítné žlázy. Kontinuita s autoimunitním onemocněním ŠŽ nebyla zaznamenána ani u otázky týkající se antiarytmik, konkrétně amiodaronu.



## 10. ZÁVĚR

Autoimunitní tyreoidity jsou jedním z nejčastějších autoimunitních onemocnění. Právě také proto je tato problematika stále intenzivně zkoumána. Etiologie je nejistá a podílí se na ni mnoho faktorů. Tyto faktory mohou mít původ genetický nebo z vnějšího prostředí. Mezi nejpravděpodobnější iniciátory se řadí poruchy hormonální rovnováhy, genetické faktory a environmentální spouštěče. Vnější vlivy můžeme rozdělit na biologické, někdy označované jako infekční, fyzikální, nutriční nebo psychické. Jako nepravděpodobnější iniciační agens z vnějšího prostředí se ukazuje stres, vypjetí nebo náhlá intenzivní fyzická zátěž, což prokázala i anamnestická studie, která je součástí této práce.

S největší pravděpodobností se ale vždy jedná o souhru náhod a je velice těžké určit konkrétní agens, které vedlo k autoimunitnímu onemocnění štítné žlázy. Tyto nemoci vedou k různým poruchám štítné žlázy a v některých případech mohou být spojeny i s jinými autoimunitními onemocněními, které postihují další endokrinní žlázy. Naštěstí, úmrtnost je i přes velkou incidenci velmi malá. Díky dnes vyspělé léčbě je možné i úplné uzdravení, nebo alespoň zmírnění projevů nemoci, což umožní pacientovi běžné fungování v životě.

## 11. POUŽITÉ ZKRATKY

Zkratka	Význam zkratky	Český význam
<b>GD</b>	Graves disease	Graves Basedowova choroba
<b>BMI</b>	Body Mass Index	index tělesné hmotnosti; [kg·m <sup>-2</sup> ]
<b>fT3</b>	Free T3	Volný T3
<b>fT4</b>	Free T4	Volný T4
<b>HA</b>		Hormonální antikoncepce
<b>HT</b>	Hashimoto tyreoiditis	Hashimotova choroba
<b>ŠŽ</b>		Štítná žláza
<b>T3</b>	Trijodthyronin	Trijodtyronin
<b>T4</b>	Thyroxin	Tyroxin
<b>TSH</b>	Thyreotropin	Tyreotropin
<b>TRH</b>	Thyreotropin relasing hormone	Tyreoliberin
<b>TG</b>	Thyreoglobulin	Tyreoglobulin
<b>TPO</b>	Thyreoperoxidase	Tyreoperoxidáza
<b>TRAK</b>	-	Protilátky proti TSH receptoru
<b>TSHR</b>		Tyreotropinový receptor

## 12. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Genetický podklad Graves Basedowovy choroby (8). .....	14
Tabulka 2 Hodnoty tyreoidálních laboratorních parametrů (3).....	17
Tabulka 3 Charakteristika antityroidních léčiv (21). .....	18
Tabulka 4 Látky, které mohou způsobit Hashimotovu tyreoiditu (8). .....	22
Tabulka 5 Odpovědi na otázku č. 2: V kolika letech Vám bylo zjištěno autoimunitní onemocnění štítné žlázy?.....	27
Tabulka 6 Počet osob, které změnilo množství jódu v potravě.....	28
Tabulka 7 Rozdělení osob, které prošly fyzicky nebo psychicky náročnou situací. ....	29
Tabulka 8 Odpovědi na otázku, zdali se vyskytuje v rodině respondenta onemocnění štítné žlázy, rozdělené dle konkrétní nemoci štítné žlázy.....	33
Tabulka 9 Užívaná antiarytmika. ....	36
Tabulka 10 Rozdělení nemocných podle hodnoty BMI, před zjištěním nemoci. ....	37

## 13. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Charakteristika a cévní zásobení štítné žlázy.....	10
Obrázek 2 Exoftalmus u osob postižených Graves Basedowovou chorobou. ....	15
Obrázek 3 Mikroskopický obraz štítné žlázy s typickými znaky chronické autoimunitní tyreoidity (28).....	20

## 14. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Počet dotázaných mužů a žen. ....	26
Graf 2 Procentuální rozložení dotázaných podle nemoci, kterou trpí. ....	27
Graf 3 Procentuální rozložení odpovědí na otázku týkající se dlouhodobého stresu podle typu autoimunitního onemocnění. ....	30
Graf 4 Grafické rozdělení odpovědí úraz a operace. ....	32
Graf 5 Procentuální rozložení žen, které užívaly HA. ....	34

## 15. POUŽITÁ LITERATURA

- 1) Bleha O. Štítná žláza. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1956.
- 2) Nečas E, spolupracovníci. Patologická fyziologie orgánových systému: část II. Praha: Karolinum, 2009.
- 3) Jiskra J. Poruchy štítné žlázy. Praha: Mladá fronta, 2011.
- 4) Čihák R. Anatomie 2. Praha: Grada publishing, 2002.
- 5) DeCourcy J L, DeCourcy C B. Pathology and surgery of thyroid disease. Springfield: Chrales Thomas Publisher, 1949.
- 6) Čech S, Horký D. Histologie a mikroskopická anatomie pro bakaláře. 2. vydání. Brno: Masarykova univerzita v Brně, 2011.
- 7) Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, Murali V, Arun K, Kamaludeen MN, Balakrishnan K. Interaction of HLA-DRB1\* alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in Autoimmune Thyroid Disease. *Gene* 2018, 642: 430-438.
- 8) Límanová Z, kolektiv. Štítná žláza. Praha: Galén, 2006.
- 9) Hanong W F. Přehled lékařské fyziologie. Praha: HH, 1995.
- 10) Antonelli A, Ferrari S M, Corrado A, Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews* 14, 2015, 174-180.
- 11) Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Current Opinion in Pediatrics* 2009, 21(4):523-8.
- 12) Šterzl I. Přehledná endokrinologie. Praha: Maxdorf, 2006.
- 13) Li FM, Liu L, Pang LN, Shen M, Lu HW, Zhang XH, Chu X, Song ZJ. Association of 4p14 and 6q27 variation with Graves disease: a case-control study and a meta-analysis of available evidence, *BMC Med Genet* 2017, 18(1):56.
- 14) Weetman A. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 2000, 343(17): 1236-1248.
- 15) Hána V. Endokrinologie pro praxi. Praha: Maxdorf, 2014.
- 16) Němec J, spolupracovníci. Nemoci štítné žlázy. Praha: Laguna, 1995.
- 17) Markalous B, Gregorová M. Nemoci štítné žlázy. 3. vydání. Praha: Triton, 2007.
- 18) Prummel M. Smoking and Risk of Graves' Disease. *The Journal of the American Medical Association* 1993, 269(4):479-482.
- 19) Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013, 79(2):145-51.
- 20) Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves disease. *Autoimmunity Reviews* 13, 2014, 398-402.
- 21) Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003, 168(5):575-85.
- 22) Němec J, kolektiv. Diagnostika chorob štítné žlázy. Praha: Avicenum, 1988.
- 23) Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and Similarities in the Diagnosis and Treatment of Graves' Disease in Europe, Japan, and The United States. *Thyroid* 2009, 1(2): 129-135.

- 24) Němec J, Zamrazil V, Váňa S. Léčba nemocí štítné žlázy. Praha: Avicenum, 1991.
- 25) Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003, 2:205-11.
- 26) Stárka L, kolektiv. Endokrinologie. Praha: Maxdorf, 1997.
- 27) Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Journal of Immunology Research* 2015.
- 28) Dayan C, Daniels G. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine* 1996, 99-107.
- 29) Uysal H B, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2016, 32:427-433.
- 30) Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Reviews* 2014, 13(4-5):391-7.
- 31) Zamrazil V, Čeřovská J. Jód a štítná žláza. Praha: Mladá fronta, 2014.
- 32) Poršová-Dutoit I. Endokrinologie v praxi. Praha: Grada publishing, 1995.
- 33) Zamrazil V, Holub V, Kasalický P. Endokrinologie. Praha: Triton, 2003.
- 34) Stárka L, kolektiv. Endokrinologie. Praha: Lékařské repetitorium, 2010.
- 35) Stárka L. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf, 1999.
- 36) Pearce E N, Farwell A P, Braverman L E. Thyroiditis. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646–2655.