

Doporučení

Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunitních onemocnění štítné žlázy (2023)

doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D. - za ČSKB JEP

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D. – za ČES JEP

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc. – za ČES JEP

Úvod

Cílem doporučení je poskytnout návod, jak optimalizovat laboratorní vyšetření při diagnostice, sledování průběhu a léčbě funkčních a autoimunitních poruch štítné žlázy. Zvýšenou funkci (hypertyreózu) či sníženou funkci (hypotyreózu) lze nalézt ve formě manifestní či subklinické. Nejčastější příčinou poruch štítné žlázy je autoimunitní onemocnění, které se často vyskytuje u osob s normální funkcí štítné žlázy (eutyreózou).

U většiny poruch funkce štítné žlázy jde o onemocnění celoživotní, vyžadující lékařské i laboratorní kontroly. Nesprávně indikovaná nebo nesprávně vedená léčba může mít pro pacienty závažné důsledky. Základem racionální léčby je tedy přesná diagnostika, určení etiologie a stadia choroby. Laboratorní testy zde mají nezastupitelnou roli, ale interpretace diskrepantních výsledků vyžaduje odborné znalosti. Pokud jsou laboratorní parametry funkce štítné žlázy v referenčním intervalu pro zdravou populaci, je osoba v době vyšetření s vysokou pravděpodobností eufunkční.

Tato doporučení se týkají stanovení běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů: tyreotropinu (TSH), hladiny volného a celkového tyroxinu (FT4 a TT4), v některých případech hladiny volného a celkového trijodtyroninu (FT3 a TT3), a tří typů autoprotilátek: proti tyreoglobulinu (Anti-Tg), proti tyreoidální peroxidáze (Anti-TPO) a proti TSH receptorům (TRAK). K méně často prováděným vyšetřením patří stanovení tyreoglobulinu (Tg), tyroxin vázajícího globulinu (TBG) a jodurie. Kalcitonin je produkován ve štítné žláze C buňkami (patří k neuroendokrinnímu systému), při vyšetřování tyreopatií je využíván k diagnostice medulárního karcinomu a jako nádorový marker ke sledování pacientů po operaci medulárního karcinomu štítné žlázy.

Obecná doporučení

Testem první volby je TSH, teprve při nálezů TSH mimo referenční interval se doplní vyšetření FT4 či FT3. Jsou tak podchyceny i subklinické formy tyreopatií. V běžné ambulantní praxi je doporučeno používat výhradně stanovení FT4 a FT3, hladiny celkových hormonů T3 a T4 se již běžně nevyšetřují. Postup vyšetřování je uveden v tabulkách 1 a 2.

Výjimku tvoří:

- podezření na centrální hypotyreózu, kdy TSH může být často i v rámci referenčního intervalu,
- pacienti první měsíce po zahájení léčby tyreopatie, kdy TSH reaguje na substituční léčbu a klinický stav pomaleji než FT4.
- pacienti na supresní terapii levotyroxinem, tj. pacienti po operaci karcinomu štítné žlázy (cílem je suprese TSH při maximálně nadhraničním FT4).

Vyšetření TSH, FT4 a FT3

- U snížené funkce (hypotyreózy) není indikováno stanovení FT3, neboť majoritním produktem štítné žlázy je T4. T3 vzniká především přeměnou z T4 v periferních tkáních a je ovlivněn netyreoidálními faktory (dejodázy).
- Stanovení FT3 je indikováno při diagnostice T3 toxikózy, hypertyreózy s převážnou sekrecí trijodtyroninu (asi 5 % hypertyreózy), kdy je normální FT4
- Stanovení FT3 je někdy využíváno ke kontrole adekvátní léčby u centrálních hypotyreóz spolu s FT4.

Vyšetření protilátek

- Vyšetření Anti-TPO je indikováno při podezření na tyreopatii a přináší informaci o etiologii poruchy. Jsou-li TPOAb negativní, doplní se event. TgAb. Kontrolní vyšetření hladin Anti-TPO a Anti-Tg se běžně nedoporučuje. Výjimkou je vyšetření TgAb současně s koncentrací Tg u pacientů monitorovaných po léčbě pro diferencované karcinomy štítné žlázy.

Vyšetření TRAK je indikováno při podezření či průkazu zvýšené funkce štítné žlázy, či u endokrinní orbitopatie a je vysoce specifické a senzitivní pro diagnózu Graves–Basedowovy (GB) hypertyreózy. Jejich hladina koreluje s aktivitou, a proto je jejich stanovení indikováno během léčby GB tyreotoxikózy i opakovaně, zejména před ukončením thyreostatické léčby, kdy je přetrvávající pozitivita TRAK důvodem k prodloužení délky podávání tyreostatik. Vyšetření TRAK je také indikováno u žen s anamnézou GB choroby co nejdříve v graviditě a v případě positivity znovu v 18.-22. a 30.-34. týdnu.

Další vyšetření

▪ Tyreoglobulin (Tg)

Stanovení Tg není přínosné vyšetření pro základní diagnostiku funkčních tyreopatií. Stanovení je indikováno:

- při sledování pacientů po odstranění štítné žlázy pro karcinom; současně se stanovením Tg by měly v této indikaci být stanoveny i Anti-Tg, jejichž pozitivita upozorňuje na možnou interferenci se stanovením Tg.
- někdy při průkazu thyreotoxicosis facticia
- někdy při destrukci tyreoidální tkáně (subakutní tyreoiditis)
- v pediatrické endokrinologii při diagnóze úplného kongenitálního chybění štítné žlázy (atyreózy). Výzkumně při sledování zásobení jodem u neonatální populace

▪ Tyroxin vázící globulin (TBG)

TBG je kvantitativně nejvýznamnějším přenašečem tyroxinu v krvi. Tento glykoprotein váže až 70 % celkového T3 a T4 v plazmě, přičemž vazba na T4 je desetinásobně vyšší než vazba na T3. Je tvořen v hepatocytech, při interpretaci jeho zvýšených hladin je nutno brát v úvahu možnost poškození jater. Stanovení TBG slouží především k vyhledávání vrozených odchylek v koncentracích TBG, ať geneticky zvýšených či snížených. V některých zemích, kde se vyšetřuje jen celkový T4, je vyšetření TBG doplňkovou metodou.

▪ Jodurie

Jód je významný stopový prvek nezbytný pro tvorbu hormonů štítné žlázy. Vhodným biomarkerem pro stanovení saturace jodem v populaci je stanovení koncentrace jodidového aniontu v moči (jodurie), které může eventuálně sloužit i k vyloučení intoxikace jodem jako příčiny hypertyreózy. Hlavní indikací je epidemiologická monitorace populačního stavu zásobení jodem v epidemiologických studiích, při vyšetřování konkrétních případů má malý význam z důvodu vysoké variability v závislosti na aktuálním přísunu jódu. Někdy se vyšetření doporučuje u amiodaronové thyreotoxikózy I. typu k dokumentování normalizace exkrece jódu před alternativní léčbou radiojodem.

Klasifikace saturace jodem navržená ICCIDD (Mezinárodní komise pro řešení chorob z nedostatku jódu):

- dostatečná jodurie ve vzorku ranní moče: >100 µg/L
- lehký jodový deficit: 50-99 µg/L
- závažný jodový deficit: 20-49 µg/L
- těžký jodový deficit: < 20 µg/L

Analytika: Nejužívanější laboratorní metodou pro stanovení jodurie je Sandell Kolthoffova metoda založená na fotometrickém stanovení Ce^{3+} iontů, které vznikají v redox systému Ce^{4+} / As^{3+} katalytickým působením jodidových aniontů. Fotometrickému stanovení předchází mineralizace vzorku v kyselém prostředí. Metoda je časově náročná, nepříliš vhodná do současných

klinických laboratořích. Nově byla vypracována metoda s elektrochemickou detekcí jodidového aniontu. Vyšetření je vzhledem k analytické náročnosti využíváno méně, než by bylo potřebné.

▪ Kalcitonin

Kalcitonin je hormon produkovaný za normálních okolností v parafolikulárních C – buňkách štítné žlázy. Před sekrecí je kalcitonin odštěpen z velkého prekurzorového proteinu prokalcitoninu. Kalcitonin je fyziologický antagonist parathormonu v regulaci kalcia v krvi. Jeho působení na ledviny (zvýšení exkrece fosfátů) a kost (inhibice osteoresorpce) vede ke snížení hladiny kalcia a fosfátů v krvi. Kalcitonin představuje nejvhodnější marker medulárního karcinomu štítné žlázy, zvýšená hladina kalcitoninu se může vyskytnout i u hyperplazie z C buněk, autoimunního onemocnění štítné žlázy (Hashimotovy tyreoiditidy) nebo u chronické renální insuficience. Poločas v cirkulaci je kolem deseti minut.

Preanalytická fáze – odběr a uchování biologického materiálu

Všechny parametry je vhodné nabírat v ranních hodinách (cirkadiánní rytmus TSH), sérum separovat do 48 hodin. Stabilita při 4-8°C: 1 týden, a při -20°C: minimálně 1 rok.

Jodurie se stanovuje z ranní moči, stabilita při +20°C: 1 den, při 4-8°C: 14 dní a při -20°C: 1 rok.

Odběr krve na stanovení FT4 u pacientů léčených levotyroxinem se má provádět vždy před užitím tablety obsahující T4 (4-6 h po požití – zvýšení hodnot FT4 v séru).

Výběr metody a referenční intervaly

K diagnostice a sledování pacientů výhradně užívat imunoanalytické metody, které jsou kalibrovány na mezinárodní standardy.

Při výběru metody na stanovení TSH užívat metody s funkční citlivostí nižší než 0,02 mU/L.

Referenční intervaly nejsou v dospělosti významně závislé na věku ani pohlaví, je však třeba mít na zřeteli, že u populace nad 80 let nacházíme častěji hodnoty mírně nad i pod referenční mezí.

Referenční intervaly pro TSH, FT4 a FT3 by měly být stanoveny na základě 95% intervalu spolehlivosti zlogaritmovaných hodnot získaných od 120 vyšetřených zdravých eutyroidních dobrovolníků (60 mužů a 60 žen), u kterých:

- Byly negativní hodnoty Anti-TPO a Anti-TgAb v séru
- Nemají v osobní ani rodinné anamnéze přítomnou tyreoidální dysfunkci ani jiné autoimunitní choroby
- Nemají viditelnou či hmatnou strumu
- Neužívají léky
- Optimální je věkové ohraničení dospělých do 70-75 let.

Vyšetření poruch štítné žlázy

Rizikové skupiny

Do rizikových skupin vzniku tyreopatie patří:

1. těhotné ženy a pacientky s poruchou fertility (samostatné doporučení)
2. ženy nad 50 let – laboratorní vyšetření TSH 1x za 4 roky
3. pacienti s jinými autoimunitními onemocněními (především DM I. typu, celiakie atd.) - laboratorní vyšetření TSH a TPOAb 1x ročně
4. pacienti s léky či léčbou indukující tyreopatie (amiodaron, lithium, interferon gama, radioterapie v oblasti krku a hrudníku) - laboratorní vyšetření TSH při léčbě každých 3-6 měsíců

Po zahájení léčby funkčních tyreopatií se rychleji normalizují hladiny FT4 či FT3, TSH samotné reaguje se zpožděním několika měsíců poté, co došlo k normalizaci klinického stavu. Proto je zejména u tyreotoxikózy (někdy i u těžké hypothyreózy) zpočátku indikováno i stanovení FT4 a FT3.

U hospitalizovaných pacientů by mělo být vyšetření tyreoidálních parametrů prováděno pouze při klinickém podezření na novou manifestaci onemocnění štítné žlázy či podezření na nedostatečnou kompenzaci již léčené poruchy. Přítomnost koincidujícího akutního onemocnění a aktuální léčby vede k dysbalanci hladin tyreoidálních parametrů. U těchto pacientů můžeme nalézt celou škálu změn tyreoidálních parametrů, od pouhé suprese TSH při normálních FT4, FT3 u podávání dopaminu, až po klasický syndrom nízkého T3.

V případě podezření na tyreopatii u hospitalizovaných nemocných je indikováno stanovení TSH, FT4, FT3, někdy i celkových TT4 a TT3, případně protilátek.

Amiodaron

Podávání amiodaronu, který obsahuje velké množství jódu, vyvolává u zhruba 15-20 % pacientů tyreopatie. Před zahájením léčby amiodaronem by se mělo pátrat po tyreopatiích v rodinné a osobní anamnéze, vyšetřit štítnou žlázu palpačně a vyšetřit TSH v séru. Klinické vyšetření a stanovení TSH by se dále mělo provádět 1x za 3-6 měsíců během léčby amiodaronem a nejméně rok po jejím ukončení. Je třeba mít na paměti, že 3-6 měsíců po zahájení terapie amiodaronem může dojít k mírnému nespecifickému zvýšení TSH a k potvrzení event. hypothyreózy je nutné v takovém případě doplnit i FT4.

Zvýšená funkce štítné žlázy (primární hyperfunkce, tyreotoxikóza) - Tabulka č. 1

- suprimovaná až detekovatelná hladina TSH, zvýšený FT4, příp. FT3. U zhruba 5 % případů je izolovaně zvýšené pouze FT3 (T3-tyreotoxikóza)
- Gravesova-Basedowova nemoc typicky pozitivní TRAK (etiologický faktor onemocnění), ale často po-

zitivní Anti-TPO.

- Independentní adenom, polynodosní struma – autonomie tkáně štítné žlázy - častější při deficitu jódu - suprese TSH a elevace FT4 i FT3, protilátky vždy negativní
- Autoimunitní tyreoiditida:
 - Subakutní tyreoiditida v incipientní fázi – klinický obraz (bolest, vysoká FW), laboratorní známky hyperfunkce, negativní protilátky, nízká akumulace I 131 a nerovnoměrné rozložení aktivity při scintigrafii, vysoká hladina tyreoglobulinu.
 - Silentní tyreoiditida s fází tyreotoxikózy – suprese TSH a zvýšení FT4 – obvykle jen do středních hodnot, nízká akumulace a nehomogenní distribuce radiofarmaka při scintigrafii, protilátky spíše nebývají pozitivní.

Snížená funkce štítné žlázy (primární hypofunkce, hypothyreóza) - Tabulka č. 2

- je potvrzena elevací TSH, doplní se hladina FT4 a stanoví se Anti-TPO a v séru. Jsou-li negativní TPOAb, doplní se TgAb. Snížení FT4 je důsledkem snížené produkce hormonu, pro imunogenní původ svědčí pozitivní Anti-TPO (u 80-90 %) Měření FT3 není indikováno.
- U akutně hospitalizovaných pacientů v klinicky závažném stavu (šok, sepse, rozsáhlé operační zákroky, hospitalizace na JIP) často můžeme nalézt jakékoliv výsledky TSH, FT4 a FT3 mimo referenční meze.
- Pro podávání dopaminu a podobných látek je typická suprese TSH (až nedetekovatelné) a normální FT4, FT3.

Laboratorní nálezy u hyperfunkce, hypofunkce a AITD

Ve většině případů se jedná o primární onemocnění štítné žlázy, často na autoimunitním podkladě. Netyreoidální onemocnění, která mohou být příčinou změny hladin TSH, jsou uvedena v Tabulce 3.

Subklinická (latentní) forma: změna hladiny TSH, ale FT4 či FT3 v referenčním intervalu, klinické příznaky chybí nebo jsou vyjádřeny minimálně. Diagnóza subklinické tyreopatie (patologické TSH, normální FT4, příp. FT3) by měla být potvrzena opakovaně nejméně dvěma patologickými výsledky TSH v průběhu 3-6 měsíců (nejméně u 25 % je při kontrole výsledek normální).

Manifestní forma - porucha je plně rozvinutá: klinické příznaky, změna TSH i FT4 či FT3.

Cílové hodnoty

Pro pacienty, léčené pro poruchu funkce štítné žlázy, jsou pak užívány doporučené cílové hodnoty, a to dle typu terapie a klinického stavu.

Při substituční terapii levotyroxinem (LT4) je cílová hodnota TSH pásmo normy až na výjimky, kterými jsou gravidita (cílová hodnota 0,5-2,5), supresní léčba u pacientů s diferencovanými karcinomy štítné žlázy se středním nebo vysokým rizikem (cílová hodnota a délka

terapie je individuální dle rizika a odpovědi na léčbu).

Interference

Interference mohou být příčinou „nesouhlasného výsledku“, tzn. výsledek neodpovídá klinickému stavu pacienta. Souhrn interferencí je uveden v Tabulce č. 4.

- Hemolýza, lipémie a hyperbilirubinémie obecně nepůsobují významnou interferenci u imunoanalýz.
- Heterofilní protilátky (HAMA - Heterophilic Antibodies) - vzácně přítomné protilátky v séru pacientů. Bud' se jedná o relativně slabé multispecifické, polyreaktivní protilátky, které tvoří často revmatoidní faktor IgM, nebo to mohou být široce reaktivní protilátky indukované infekcí, případně může jít o reakci na léčbu, která zahrnovala monoklonální protilátky. Ty se někdy nazývají lidské anti-myší protilátky (HAMA - Human Anti-Mouse Antibodies). Tyto protilátky mohou způsobit falešné snížení či naopak falešné zvýšení hodnot měřených analytů.
- Anti-Tg – přítomnost cirkulujících protilátek proti tyreoglobulinu může způsobit interferenci při stanovení Tg (falešné snížení či falešné zvýšení hodnoty Tg).
- Lékové interakce jsou nejčastější příčinou vzniku nesouhlasného výsledku, především u léků ovlivňujících vazebné bílkoviny (estrogeny, androgeny), u dopaminu (sekrece TSH), u amiodaronu (TSH a produkce T4 a T3, snížení konverze z T4 na T3), u furosemidu a heparinu.
- Důvodem nesouhlasného výsledku mohou být i vzácná tyreoidální onemocnění, jako jsou: centrální hypothyreóza, nádory hypofýzy secernující TSH, rezistence na tyreoidální hormony nebo autoprotilátek proti tyreoidním hormonům (T4 a/nebo T3), případně vrozený defekt produkce TBG.

Štítná žláza v těhotenství a u žen s poruchou fertility

Hormony štítné žlázy zasahují do fertility ženy, průběhu gravidity, vývoje plodu i do vývoje dítěte v pozdějším období. Je nepopiratelnou skutečností, že tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3) jsou nezbytné jak pro období prekoncepční, tak pro oplodnění, a dále po celé období gravidity až po několik měsíců po porodu. Plod je zcela závislý na produkci tyroxinu matkou především do 12.-16. týdne, poté začínají tyreocyty plodu vlastní syntézu T4, ale matčina dostatečná produkce T4 je důležitá po celé období gravidity.

Tyreotropní aktivita choriového gonadotropinu (hCG) vede ke snížení hladiny TSH na začátku těhotenství a horní hranice pro TSH v graviditě je tedy nižší než pro běžnou populaci.

Stanovení FT4 umožňuje zjistit množství biologicky dostupného tyroxinu pro těhotnou ženu i její plod, nicméně výsledky vyšetření FT4 jsou ovlivněny použitou metodou a jsou nejméně spolehlivým tyreoidálním markerem v těhotenství.

Vyšetření Anti-TPO protilátek je nezbytným podkladem pro hodnocení stavu štítné žlázy – u žen s jejich

pozitivitou se může v těhotenství rozvinout některá z poruch štítné žlázy a také naznačuje nebezpečí výskytu poporodní tyreoiditidy. Jejich přítomnost může být i bez poruchy funkce štítné žlázy asociována s neplodností, opakovaným potrácením, selháním metod asistované reprodukce a dalšími dopady na plod.

Vyšetření protilátek proti TSH receptoru (TRAK) slouží k diferenciaci diagnóze hypertyreózy a posouzení dynamiky GB-toxikózy; tyto protilátky přecházejí transplacentárně.

Pro vstupní diagnózu hypothyreózy v těhotenství využíváme stanovení TSH a FT4. Horní mez normálního rozmezí TSH je závislá na trimestru, populaci a metodě. Jako zjevnou (overt) hypothyreózu označíme zvýšení TSH nad horní mez spolu se snížením FT4, jako subklinickou hypothyreózu označíme zvýšení TSH při normálním FT4. Vyšetření anti-TPO je neoddelitelnou součástí vyšetření k určení etiologie i perspektivy choroby. Ženy v reprodukčním věku, ať již léčené pro hypothyreózu nebo pouze sledované pro chronickou lymfocytární tyreoiditidou, mají být poučeny o vyšších nárocích na tyreoidální hormony v těhotenství. Žena, již léčená pro hypothyreózu, má po zjištění těhotenství zvýšit dávku levotyroxinu v průměrně asi o 30 % a navštívit ihned endokrinologa, který má stávající nebo zahájenou dávku levotyroxinu upravovat na cílový TSH: před graviditou na TSH méně než 2,5 mU/L, v graviditě na TSH pro příslušnou metodu a trimestr.

Sledování těhotných žen s hypothyreózou (zjevnou i subklinickou, léčené i neléčené) má být do 20. gestačního týdne každé cca 4 týdny (např. 5.-6., 10., 14. a 20. týden) vyšetřením TSH v krvi. Nutné je vyšetření TSH 4-6 týdnů po porodu a dále 3, 6, 12 a 24 měsíců po porodu, aby se zachytil případný rozvoj poporodní tyreoiditidy u žen s chronickou lymfocytární tyreoiditidou či aktivita GB choroby a aby se upravila dávka substituční léčby.

U všech těhotných a kojících žen se doporučuje plošná suplementace jódem v dávce 100 µg elementárního jódu denně nad rámec běžného příjmu v potravě.

Tyreotoxikóza v graviditě se vyskytuje nejvýše u 0,5 % těhotných žen. Klinické projevy se v podstatě neliší od běžné populace, vzhledem k věku převažuje výskyt autoimunitních forem (GB choroba) nad jinými etiologiemi. Onemocnění je nutno odlišit od přechodné gestační suprese TSH v 1. trimestru gravidity (tranzientní gestační hypertyreóza netyreoidálního původu), která je vyvolána zvýšenou produkcí tyreostimulačních látek (hCG) v placentě. Diagnostika tyreotoxikózy se opírá o vyšetření TSH a FT4 (eventuálně FT3) a TRAK, případně ultrazvuk štítné žlázy. Základem léčby je podávání tyreostatik. Podávání nízkých a středních dávek tyreostatik neovlivňuje nepříznivě průběh gravidity, vývoj plodu nitroděložně ani po porodu v rámci kojení.

Aktivita tyreotoxikózy v graviditě obvykle při léčbě spontánně klesá, po porodu často stoupá.

Vyšetření TSH a anti-TPO v krvi se požaduje u všech žen s infertilitou, po potratu, předčasném porodu či u žen s jinak komplikovaným těhotenstvím, které plánují nebo usilují o další graviditu.

Screening tyreopatií by měl být registrujícím gynekologem prováděn od ledna 2024 u všech žen v prvním trimestru gravidity dle Metodického pokynu MZ ČR [odkaz]. V teoretické části pokynu jsou uvedeny další podrobnosti k problematice diagnostiky a léčby poruch funkce štítné žlázy v těhotenství.

Doporučení schválil výbor ČSKB ČLS JEP ke dni 30. 11. 2023.

Seznam zkratek a doporučené názvosloví

AIH	Amiodaronem indukovaná hypertyreóza
AITD	Autoimunitní onemocnění štítné žlázy
Anti-Tg (TGAb)	Protilátka proti tyreoglobulinu
Anti-TPO (TPOAb)	Protilátka proti tyreoidální peroxidáze
TRAK	Protilátka proti TSH receptoru
DTC	Diferencovaný karcinom štítné žlázy
FT3	Volný T3
FT4	Volný T4
L-T4	Levotyroxin
NTI	Netyreoidální onemocnění
rT3	Reverzní T3 (biologicky neaktivní trijódotyronin)
T4	Tyroxin
T3	Trijódotyronin
TBG	Tyroxin vázající globulin
TRH	Tyreotropin uvolňující hormon
TT4	Celkový tyroxin
TT3	Celkový trijódotyronin
Tg	Tyreoglobulin
TSH	Tyreotropin

Literatura

- Baskin, H. J., Cobin, R. H., Duick, D. S. et al.** AACE medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.*, 2002, 8(6), s. 457-467. [odkaz]
- Bílek, R., Zamrazil, V.** Analytické aspekty stanovení jodu v bilančních studiích mapujících jodový deficit v ČR, *Biomarkers and Environment*, 2002, 5 Suppl.
- Jiskra, J., Límanová, Z.** Doporučení ČES ČLS JEP pro prevenci, časný záchyt a léčbu tyreopatií v těhotenství [odkaz]
- Jodurie - Laboratorní příručka**, Endokrinologický ústav, [odkaz]
- Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H. et al. and American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults.** Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.*, 2012, 18(6), s. 988-1028. [odkaz]
- Jiskra, J., Moravčíková, D., Karen, I., Kršek, M.** Management tyreopatií v ordinaci praktického lékaře. [odkaz]
- Jiskra, J., Bartáková, J., Holinka, Š., Límanová, Z., Springer, D., Antošová, M., Telička, Z., Potluková, E.** Low prevalence of clinically high-risk women and pathological thyroid ultrasound among pregnant women positive in universal screening for thyroid disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.*, 2011, 119(9), s. 530-535. [odkaz]
- Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedus, L., Leendgardt, L., Poope, K., Pearce, S.** 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid. J.*, 2018, 7(4), s. 167-186. [odkaz]
- Lazarus, J. H., Betswick, J. P., Channon, S., Paradić, R., Maina, A., Ries, R., Chiusano, E., John, R., Guaraldo, V., George, L. M., Perona, M., Dall'Amico, D., Parkes, A. B., Joomun, M., Wald, N. J.** Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *New Engl. J. Med.*, 2012, 366, s. 493-501. [odkaz]
- Límanová, Z., Springer, D.** Současné zkušenosti s vyšetřováním tyreopatií v graviditě-výsledky pilotního projektu. *Čas. Lék. Čes.*, 2011, 150, s. 389-393. [odkaz]
- Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L. A. et al.** Management of Thyroid Dysfunction Pregnancy and Postpartum: an Endocrine Society Clinical Guideline, *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92(8), S1-47. [odkaz]
- Potlukova, E., Potluka, O., Jiskra, J., Limanova, Z., Telicka, Z., Bartakova, J., Springer, D.** Is Age a Risk Factor for Hypothyroidism in Pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97(6), 1945-1952. [odkaz]
- Springer, D., Zimam, T., Limanova, Z.** Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur. J Endocrinol.*, 2009, 160, s. 791-797 [odkaz]
- Springer, D., Bartos, V., Zima, T.** Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand. J Clin.*, 2014, 74(2), s. 95-101. [odkaz]
- Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., Potlukova, E.** Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2017, 54(2), s. 102-116. [odkaz]

Table 1. Postup při nálezu sníženého TSH (netýká se gravidních žen); upraveno dle [6].

TSH snížený FT4 a/nebo FT3 zvýšený	TSH snížený FT4 a FT3 normální		
Rozvinutá hypertyreóza	Pacient je symptomatický a/nebo užívá amiodaron	Pacient je asymptomatický a neužívá amiodaron	
Serum X	0	2x opakovat TSH, FT4 a FT3 v odstupu 3 měsíců nebo dříve při zhoršení klinického stavu	
Endokrinologické vyšetření/konzultace co nejdříve	TSH opakovaně snížený FT4 a FT3 normální	TSH snížený FT4 a/nebo FT3 zvýšený	Normalizace
	Subklinická hypertyreóza	Rozvinutá hypertyreóza	Kontroly TSH (a klinického stavu) za 3-6 měsíců, pak za 1 rok a pak v přítomnosti rizikových faktorů, poté za 2-4 roky
	Endokrinologické vyšetření do 3 měsíců	Endokrinologické vyšetření/konzultace co nejdříve	

Table 2. Postup při nálezu zvýšeného TSH (netýká se gravidních žen); upraveno dle [6].

Pacient je v péči praktického lékaře, v komplikovaných a/nebo nejasných případech je odeslán na endokrinologii			
Doplnit FT4 a TPOAb			
Doplnit UZ štítné žlázy a krku, jsou-li negativní TPOAb a/nebo je hmatný uzel a/nebo struma			
TSH zvýšený FT4 snížený	TSH zvýšený FT4 normální		
EQA 2	Subklinická hypotyreóza		
Serum X	TSH >10 mU/L	TSH ≤10 mU/L	
EQA 1		2x opakovat TSH, FT4 v odstupu 3-6 měsíců nebo dříve při zhoršení klinického stavu	
EQA 2		Progrese (TSH >10 mU/L a/nebo snížený FT4)	TSH opakovaně zvýšený ≤10 mU/L a FT4 normální
Terapie levotyroxinem		Zvážit terapii levotyroxinem	Kontroly TSH (a klinického stavu) za 3-6 měsíců, pak za 1 rok a pak v přítomnosti rizikových faktorů za 2-4 roky
Kontroly TSH a klinického stavu za 6-8 týdnů, 2-3 měsíce, 6 měsíců a pak 1-2x ročně a 3-6 měsíců po každé změně medikace			

Table 3. Interference

Pacient je v péči praktického lékaře, v komplikovaných a/nebo nejasných případech je odeslán na endokrinologii		
	snížení	zvýšení
T3, FT3	těžká onemocnění, energetická malnutrice, stáří, alkoholismus, hladovění, stres, kouření, spánek, horečnaté stavy, tělesné cvičení	zatažení paže při odběru nad 3 minuty, zvýšený příjem potravy (sacharidy), těhotenství, nádory hypofýzy produkující TSH, estrogény
T4, FT4	snížení katabolismu, jaterní choroby, stáří, alkoholismus, hladovění, kouření, spánek, horečnaté stavy, tělesné cvičení, renální insuficience, PDL	zatažení paže při odběru nad 3 minuty, zvýšený příjem potravy, nádory hypofýzy produkující TSH, estrogény, hospitalizace, těhotenství
TSH	akutní těžká onemocnění, stáří, hladovění, kouření, těhotenství	odběr kapilární krve, cvičení, menopauza, menstruační cyklus (max16. den), těhotenství, stres, kouření, jaterní choroby
TBG	chronické jaterní choroby, vrozená deficience TBG, malnutrice, dysproteinémie	vrozené zvýšení TBG, hypotyreóza, akutní hepatitida, těhotenství, tělesná zátěž, menopauza
Tg	pokles od narození do dospělosti	benigní onemocnění štítné žlázy (záněty, eufunkční struma, těhotenství)
Kalcitonin	tělesné cvičení, menopauza, pokles s věkem	alkohol, laktace, pokročilejší těhotenství, sacharidy, hemolýza
Lékové interference		
	snížení	zvýšení
T3, FT3	β – blokátory, glukokortikoidy, amiodaron, fenytoin, karbamazepin	amiodaron, kontraceptiva, metadon
T4, FT4	nesteroidní antirevmatika, furosemid, amiodaron, fenytoin, karbamazepin, lithiové preparáty	kys. acetylsalicylová, amiodaron, kontraceptiva, metadon, heparin, heroin
TSH	amiodaron, dopamin, glukokortikoidy, heparin, morfin	amiodaron, antagonisté dopaminu, fytoestrogény, neuroleptika (až o 50 %)
TBG	androgeny, anabolické steroidy, glukokortikoidy, kys. nikotinová	hormonální antikoncepce, HRT, estrogény, tamoxifen, methadon

Table 4. Nejčastější netyreoidální příčiny změn hladiny TSH

Příčiny suprese TSH	Příčiny elevace TSH
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizace ▪ Akutní infekce ▪ Závažná celková akutní a chronická netyreoidální onemocnění ▪ Léky (levotyroxin, glukokortikoidy, katecholaminy, méně často dopaminergní agonisté, analogy somatostatinu) ▪ 1. trimestr gravidity (vliv hCG) ▪ Po podání jodové RTG kontrastní látky (cca 1 měsíc) ▪ Sekundární (centrální) hypotyreóza ▪ Diurnální variabilita (\uparrow v noci, \downarrow nižší odpoledne – až 30 %) ▪ Tranzientní suprese TSH neznámé etiologie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Věk (mírná elevace TSH u osob nad 70 let i u osob s negativními protilátkami) ▪ Fáze rekonvalescence (2-8 týdnů po akutním onemocnění) ▪ Obezita nad BMI 30 ▪ Chronické onemocnění ledvin ▪ Léky (clomifen, neuroleptika a další dopaminergní antagonisté, např. metoclopramid, kortikoliberin) ▪ Rezistence na tyreoidální hormony ▪ TSH-secernující adenom hypofýzy ▪ Individuální „setpoint“ tyreoidální osy, inaktivační mutace TSH-receptoru ▪ Tranzientní elevace TSH neznámé etiologie