

Subklinická hypotyreóza

Jan Drugda, Jan Čáp, Filip Gabalec

IV. interní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Subklinická hypotyreóza je poměrně častým jevem, zejména u starších pacientů. Je definována zvýšeným TSH spolu s normálními hladinami volných hormonů štítné žlázy. Oproti klinicky vyjádřené hypotyreóze jsou její rizika podstatně menší, a proto je klíčové vybrat pacienty, u kterých potencionální benefit léčby převáží její nežádoucí účinky. K tomu je třeba vzít v potaz věk pacienta, komorbiditu, příznaky a míru elevace TSH. Léčba spočívá v substituci levothyroxinem s šetrnou titrací dávky vedoucí k normalizaci TSH. Neléčení pacienti by měli být sledováni v závislosti na rizikových faktorech, zejména pak na riziku progresu do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Přístup ke každému pacientovi by měl být vždy individuální a flexibilní.

Klíčová slova: štítná žláza, hypotyreóza, subklinická hypotyreóza, TSH, levothyroxin.

Subclinical hypothyroidism

Subclinical hypothyroidism is a relatively common condition characterized by elevated serum TSH levels, but normal free thyroxine levels. The risks associated with subclinical hypothyroidism are less severe compared to those with overt hypothyroidism, making it essential to carefully select patients who would benefit from the treatment. Factors such as the patient's age, comorbidities, symptoms, and TSH concentration need to be considered in this selections proces. The therapy, if required, consists of levothyroxine substitution with carefull dose titration to avoid overtreatment. The goal is to normalize TSH levels. Untreated patients should be folowed up accordingly to their risk factors mainly the risk of progression to overt hypothyroidism. Aproach to each patient should be individulized and flexible.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, TSH, levothyroxine.

Úvod

Subklinická hypotyreóza je definována jako elevace štítnou žlázu stimulujícího hormonu (TSH) nad referenční mez s volnými hormony štítné žlázy (fT3 a fT4) v referenčních mezích, na rozdíl od klinicky vyjádřené hypotyreózy, u které klesají fT3 a fT4 pod referenční mez. Definice je poměrně jasná, nicméně management pacientů se subklinickou hypotyreózou přináší spoustu úskalí vyplývajících z celé řady faktorů, které musí brát ošetřující lékař v potaz. Roli hraje věk pacienta, příznaky, předcházející onemocnění štítné žlázy, další komorbiditu a v neposlední řadě také míra elevace TSH. Je nutno konstatovat, že většina dat týkajících se této problematiky pochází z observačních studií a metaanalýz, randomizované prospektivní studie sice existují, ale často jsou limitovány malým počtem pacientů. Tomu odpovídají i mírné rozdíly v doporučených postupech evropských a amerických odborných společností. Cílem tohoto článku je utřídit dostupná data a nabídnout návod, jak u pacientů se subklinickou hypotyreózou postupovat.

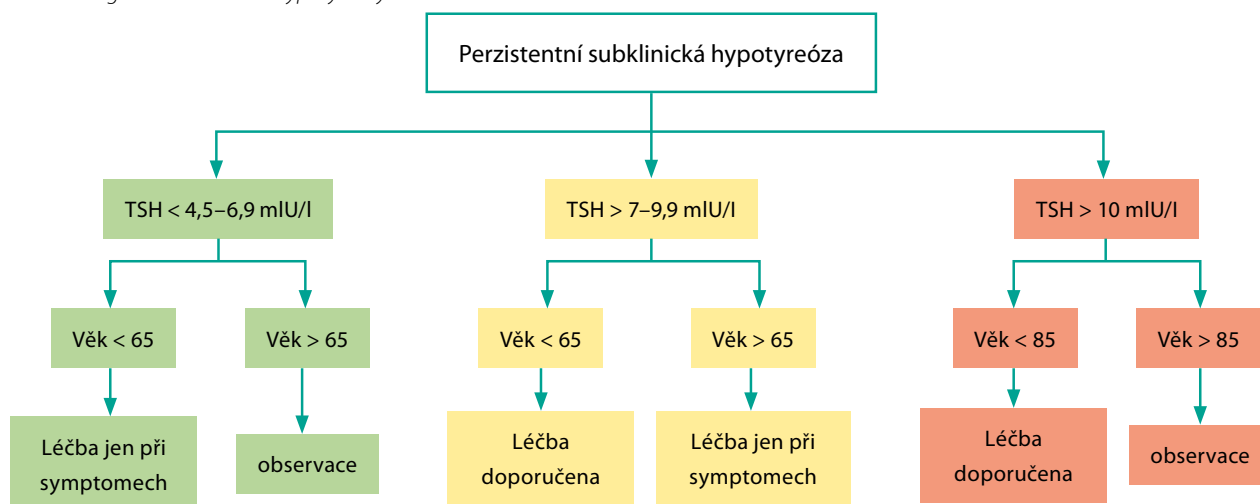
Epidemiologie

Incidence subklinické hypotyreózy se pohybuje v rozmezí 4–10 % (1–2) v závislosti na pohlaví, věku a studované populaci. S věkem incidence výrazně narůstá a nad 70 let má až 15 % lidí TSH vyšší než 4,5 mIU/l, některé práce proto naznačují, že by se z velké části mohlo jednat o fyziologickou reakci na stárnutí a měli by se používat referenční rozmezí vztahená k věku (3). Dle dostupných dat tvoří 75 % případů subklinické hypotyreózy pacienti s TSH mezi 4,5–6,9 mIU/l, 20 % má TSH mezi 7–9,9 mIU/l a pouze 5 % má TSH > 10 mIU/l (3).

Příznaky hypotyreózy

Jen velmi málo pacientů se subklinickou hypotyreózou vykazuje klasické příznaky hypotyreózy (1), navíc s věkem se příznaky zmírňují, proto u starších pacientů probíhá zpravidla asymptomaticky. Z observačních studií založených na dotaznících je patrný malý, ale signifikantní rozdíl v porovnání s kontrolní skupinou s normální funkcí štítné žlázy. Mezi nejčastěji udávané příznaky patří únava, suchá kůže, pocit chla-

Obr. 1. Management subklinické hypotyreózy



du, svalová slabost, zhoršení kognice a zácpa (1, 4). Nicméně je nutno podotknout, že z těchto studií také vyplývá, že léčba levothyroxinem povětšinou nevede k ústupu či zmírnění těchto příznaků (5).

Potencionální rizika

V porovnání s klinicky vyjádřenou hypotyreózou jsou rizika spojená s touto subklinickou podstatně menší. Na základě provedených studií nebyl prokázán vliv subklinické hypotyreózy na renální funkce, kostní denzitu, paměť či kognitivní funkce (6–8). Jinak je tomu u kardiovasku-

lárního systému, kde dostupná data naznačují signifikantní vliv na riziko rozvoje závažné kardiovaskulární příhody (srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, mozkové příhody...) (9–11), zejména u mladších pacientů s TSH > 10 mIU/l, v menší míře také u pacientů s TSH > 7 mIU/l. Pacienti mladší 65 let s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním tak mohou benefitovat z léčby levothyroxinem. Dalším možným rizikem je progresse do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Ta je častější při pozitivitě protilátek proti tyreoperoxidáze a proti tyreoglobulinu (ATPO, ATG), u pacientů s TSH > 7 mIU/l a u těch po parciální tyreoidektomii (2).

Inzerce

Sledování těchto pacientů by proto mělo být důslednější. Za zmínku stojí také pacienti s uzlovou přestavbou štítné žlázy. Elevace TSH je prokazatelně asociována s vyšším rizikem rozvoje karcinomu (12). TSH je tak v podstatě nezávislým prediktorem malignity a proto by mělo být u pacientů s uzly štítné žlázy udržováno ve fyziologickém rozmezí.

Diagnostika

Základem diagnostiky je pochopitelně vyšetření TSH, fT3 a fT4 doplněné o protilátky proti štítné žláze (ATPO a ATG), protože autoimunitní tyreoiditida je zdaleka nejčastější příčinou subklinické hypotyreózy (13). Doporučuje se však odběr zopakovat za 2–3 měsíce k vyloučení přechodné elevace TSH (subakutní tyreoiditida, sick euthyroid syndrom, nežádoucí efekt některých léků – např. amiodaron, lithium, tyrozinkinázové inhibitory, interferon...). Významnou roli samozřejmě hraje i fyzikální vyšetření a důkladně odebraná anamnéza zaměřená na výše zmíněné rizikové faktory. Ultrazvukové vyšetření je vhodné doplnit v případě některých klinických indikací (struma, asymetrie štítné žlázy, hmatný uzel...), rutinní provedení však není zcela nezbytné.

Koho léčit

Na základě výše uvedeného lze pacienty rozdělit do tří skupin dle míry elevace TSH. Pacienti s TSH > 10 mIU/l by měli být léčeni, pokud není léčba kontraindikována, výjimkou jsou pacienti nad 85 let, u kterých je na místě spíše observace. Pacienti s TSH 7–9,9 mIU/l by měli být léčeni, pokud jsou mladší 65 let, zejména pak pokud mají kardiovaskulární komorbidity. U starších se léčba doporučuje, pouze pokud mají jasně vyjádřené příznaky. Poslední skupinu tvoří pacienti s TSH 4,5–6,9 mIU/l u kterých se léčba paušálně nedoporučuje, výjimku tvoří symptomatizující pacienti mladší 65 let, u kterých je doporučena zkušební léčba, která by měl být ukončena, pokud do 3 měsíců nedojde k ústupu příznaků (14–15). Z neléčených pacientů ze všech skupin by měli být důkladně sledováni ti s vyšším rizikem progresu do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Stranou stojí také pacienti s uzlovou přestavbou štítné

žlázy a těhotné nebo o těhotenství usilující ženy, u kterých by mělo být TSH vždy udržováno ve fyziologickém rozmezí. Je třeba zdůraznit, že přístup ke každému pacientovi by měl být individuální a měl by být podepřen znalostí všech již zmíněných faktorů. Rozdělení pacientů dle věku je pouze orientační (Obr. 1).

Jak léčit

Základem léčby je pochopitelně substituční léčba levothyroxinem. Iniciální dávka bývá obvykle 50 µg/den s následnou titrací dle hladin TSH zpravidla ve dvouměsíčních intervalech. Opatrnější titrování s úvodní dávkou 25 µg/den (nebo nově dostupnou dávkou 13 µg/den) je doporučeno u kardiovaskulárně komorbidních pacientů. U naprosté většiny pacientů se subklinickou hypotyreózou je k normalizaci TSH zapotřebí dávka mezi 50–100 µg/den (14). Zejména u starších pacientů je nutné myslet také na faktory, které snižují biologickou dostupnost levothyroxinu (onemocnění žaludku a tenkého střeva, lékové interakce, noncompliance). Důležitá je také včasná redukce dávky při známkách předávkování (zejména pak při rozvoji arytmie), které je poměrně časté a hlavně u starších pacientů může svými důsledky převážit benefit léčby. Po ustálení TSH ve fyziologickém rozmezí se doporučuje sledování pacienta jednou ročně.

Závěr

Subklinická hypotyreóza je poměrně častým jevem. V porovnání s klinicky vyjádřenou hypotyreózou jsou s ní spojená rizika výrazně menší, ale jistě nezanedbatelná. V jejím managementu je klíčový výběr pacientů, kteří by mohli profitovat z léčby levothyroxinem na základě jejich věku, příznaků, komorbidit a míry elevace TSH. Vstupně by měla být diagnóza potvrzena dvěma odběry s odstupem 2–3 měsíců k vyloučení přechodné elevace TSH. Pokud začneme pacienta léčit levothyroxinem, je nutné šetrně vytitrovat dávku, tak abychom co nejvíce snížili riziko předávkování. Sledování neléčených pacientů se odvíjí zejména od rizika progresu do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Doporučené postupy jsou pouze orientační, postup by měl být u každého pacienta individuální a flexibilní.

LITERATURA

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb;160(4):526–34. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>>.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55–68. Available from: DOI:<<http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>>.
3. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4575–82. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499>>.
4. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):145–53. doi: 10.1210/jc.2005-1775. Epub 2005 Nov 1. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1775>>.
5. Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD003419. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003419.pub2>>.
6. Meuwese CL, van Diepen M, Cappola AR, et al. Low thyroid function is not associated with an accelerated deterioration in renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:650–59. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy071>>.
7. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 26;313(20):2055–65. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1001/jama.2015.5161>>.
8. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:150. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00150>>.
9. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126:1040–49. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024>>.
10. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365–74. Dostupné z DOI:<<http://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>>.
11. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:791–800. Dostupné z DOI:<<http://doi.org/10.1007/s10654-014-9946-8>>.
12. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4295–301. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>>.
13. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3221–3226. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8678>>.
14. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215–28. doi: 10.1159/000356507. Epub 2013 Nov 27. Dostupné z DOI:<<http://doi.org/10.1159/000356507>>.
15. Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Feb;10(2):129–141. Dostupné z DOI:<[http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00285-0](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00285-0)>.