

Doporučený postup laboratorního vyšetřování funkce štítné žlázy – ano či ne?

O. Topolčan

Oddělení nukleární medicíny, Úsek imunoanalýzy FN Plzeň a Laboratoř pro klinické využití imunoanalýzy LF UK Plzeň, přednosta prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Souhrn: Autor diskutuje současný stav laboratorní diagnostiky štítné žlázy v České republice a konfrontuje jej s doporučeným postupem National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), USA. Na základě analýzy současné situace doporučuje autor vytvoření české verze tohoto doporučeného postupu.

Klíčová slova: doporučený postup – TSH – fT_4 – aTPO – poruchy funkce štítné žlázy

A recommended procedure in laboratory-based diagnostics of thyroid function – yes or not?

Abstract: The author discusses the current status of laboratory-based thyroid diagnostics in the Czech Republic, and compares it with the procedure recommended by the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), USA. Based on an analysis of the current situation, the author recommends the introduction of a Czech version of the above-mentioned recommended procedure.

Key words: recommended procedure – TSH – fT_4 – aTPO – thyroid function disorders

Vyšetření parametrů štítné žlázy (ŠŽ) je nepochybně nejčastějším požadovaným vyšetřením v oblasti imunoanalýzy. Je také i nejdéle užívaným imunoanalytickým sledováním v rutinní praxi. Hodnocení parametrů ŠŽ přináší celou řadu úskalí a je jak na sjezdech, tak v písemnictví velice často diskutováno. Cílem článku je porovnat existující rutinní praxi v ČR s LABORATORY MEDICINE PRACTICE GUIDELINES, Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease vydaný National Academy of Clinical Biochemistry USA (dále jen doporučený postup).

Doporučený postup má kromě úvodu, ve kterém je zdůvodněn jeho účel, dvě stěžejní kapitoly: za prvé preanalytiku a analytiku, za druhé charakteristiku a interpretaci parametrů funkce ŠŽ. Prezentovaná tvr-

zení jsou dokumentována 495 aktuálními literárními citacemi.

V prvé kapitole je doporučeno skladovat vyšetřený materiál minimálně po dobu jednoho týdne při 4–8 °C (ne při pokojové teplotě!). Toto skladování je nutné proto, aby bylo možné doplnit jakékoliv další vyšetření bez zbytečného nového odběru. Tento požadavek je v souladu se správnou laboratorní praxí, a proto je v našich laboratořích běžně dodržován. Méně obvyklý je druhý požadavek na skladování vyšetřeného séra u nemocných s karcinomem štítné žlázy po dobu 6 měsíců. Autoři požadují, aby byl vždy s novým vzorkem za shodných analytických podmínek vyšetřen i původní vzorek pro objektivní posouzení změny hladin tyreoglobulinu nezávisle na metodické chybě. Tento požadavek je v ČR pravděpodobně dodržován pouze v Endokrinologickém ústavu Praha.

Za základní charakteristiku z hlediska metodického je považována funkční (nikoli analytická) citlivost metody. Způsob výpočtu této funkční citlivosti je v doporučeném postupu podrobně popsán a je dán požadavek na výrobce, aby funkční citlivost byla uváděna v návodu. V současné době většina souprav používaných v České republice tuto podmínku splňuje a i při prezentaci výsledků je používána tato funkční citlivost. Vysoký důraz je kladen na to, aby byla v laboratoři pravidelně ověřována závislost na ředění především u TSH, fT_4 , ev. volného trijodtyroninu (fT_3) a nikoliv se spoléhat na výrobcem deklarovaná data. Toto ověřování nepochybně ve velkých laboratořích patří k rutinní praxi, v menších laboratořích je bohužel prováděno jen nahodile, nebo vůbec.

U TSH je doporučováno pravidelně kontrolovat výsledky buď na dru-

hém analyzátoru stejného typu, nebo raději druhou nezávislou metodou. Tento požadavek je v praxi realizován jen výjimečně. Na našem pracovišti této podmínce vyhovuje situace, kdy jsou rutinní vyšetření prováděna izotopovou metodou a vyšetření STATIM metodou neizotopovou. V České republice prakticky neexistuje pracoviště, které by provádělo stanovení volných hormonů a jejich kontrolu pomocí separačních dialyzačních technik, tak jak požaduje doporučený postup. Pokud se jedná o stanovení protilátek, jednoznačně se požadují kvalitní imunoanalytické metody a zcela jsou zakazovány metodiky založené na nefelometrickém, hematoaglutinačním a dalších principech. Pro výrobce jsou přesně stanovené podmínky pro specifikaci takové imunoanalytické soupravy. Opět je možno konstatovat, že většina souprav pro imunoanalýzu, které mají CE značku, této podmínce vyhovuje. Nepochybně by nemělo v rutinní praxi existovat použití vlastních, obtížně standardizovaných systémů. Americký doporučený postup je dokonce v praxi výslovně zakazuje. Poměrně velká část této kapitoly je věnována hodnocení variability výsledků, jak v rámci jednoho stanovení, tak i mezi stanoveními včetně doporučených limitů. Sledování těchto limitů je v ČR součástí běžné laboratorní praxe a ve většině laboratoří jsou variační koeficienty podstatně nižší než v doporučeném postupu. Na rozdíl od situace v USA, kde je uvádění těchto parametrů vyžadováno při prezentaci výsledků v metodické části publikace nebo přednášky, u nás tomu tak zatím není.

V druhé kapitole doporučeného postupu jsou probírány charakteristiky jednotlivých parametrů, indikace a interpretace. Z této velice rozsáhlé kapitoly jsem se zaměřil jen na základní a v praxi velice diskutabilní problémy. Zcela pomínuty jsou indikace k jednotlivým vyšetřením a diskutována je především otázka inter-

pretace vyšetření u ambulantních a hospitalizovaných nemocných a monitorace léčby. Základním kritériem vzájemného vztahu mezi TSH a fT_4 je definování dvou stavů. Jednak je to tzv. stabilní stav štítné žlázy, kdy není narušena osa hypotalamus a hypofýza a vzájemný poměr mezi hodnotou TSH a fT_4 je logaritmicko-lineární. U tohoto stavu je sérová hladina TSH mnohem senzitivnějším kritériem než sérová hladina fT_4 a umožňuje diagnostiku i subklinických forem. Dále jde o nestabilní stav štítné žlázy, kdy je ovlivněna osa hypotalamus-hypofýza např. v začátcích léčby hypo- nebo hyperfunkce při onemocnění hypofýzy, léčbě glukokortikoidy, u systémových onemocnění apod. Za této situace neexistuje vzájemný vztah mezi TSH a fT_4 a tudíž je nutné vždy vyšetřit oba parametry a fT_4 je stabilnějším ukazatelem, a proto by měly být oba parametry vyšetřovány současně. V průběhu léčby tyreoidálních onemocnění má smysl hodnotit TSH a fT_4 mezi 6.–8. týdnem od zahájení nebo změny terapie, kdy již je nastolen rovnovážný stav.

Velice přísně je definováno stanovení referenčního rozmezí pro TSH a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (aTPO). Je požadováno vyšetření skupiny 120 mužů ve věku od 18 do 30 let, kteří v rodinné ani osobní anamnéze nemají žádné onemocnění štítné žlázy a při endokrinologickém vyšetření je normální nejen palpační nález na štítné žláze, ale i sonografický normální nález. Ve spolupráci s Endokrinologickým ústavem Praha, Oddělením nukleární medicíny v FN sP Ostrava a společností Beckman Immunotech jsme takovéto sledování provedli a v nejbližší době budeme publikovat výsledky platné pro českou populaci. Chtěl bych upozornit na to, že při výběru takové skupiny je nutné počítat s vyšetřením minimálně o 20 % většího počtu dobrovolníků, protože výskyt klinicky asymptomatických poruch funkce

nebo morfologie štítné žlázy a netyreoidálních onemocnění, které zkreslují výsledky, je v naší populaci překvapivě velice častý. V doporučeném postupu je i zdůvodněn výběr skupiny dobrovolníků. V této věkové skupině mužů je výskyt faktorů zkreslujících parametry funkce štítné žlázy minimální. Domnívám se, že stanovení tohoto referenčního rozmezí se nedá provést v rámci jedné laboratoře a mělo by být spíše záležitostí firmou dodávajících diagnostické soupravy. Diskutována je i otázka vztahu změn parametrů funkce štítné žlázy v závislosti na věku. Autoři prokazují, že ve starším věku je daleko větší biologická variabilita hodnot, která je však projevem zvýšené frekvence poruch štítné žlázy a nikoli existence vztahu mezi parametry štítné žlázy a věkem. Autoři toto své tvrzení dokládají tím, že změny parametrů funkce štítné žlázy ve starším věku současně přinášejí další rizika, např. riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. V rutinní praxi nemají oprávnění referenční meze diferencované podle věku. Jedinou výjimkou jsou novorozenci a děti do puberty, kdy jsou hodnoty TSH v prvních týdnech po narození 2–4krát vyšší než referenční rozmezí a v období od 2 let do puberty přibližně o 20 % vyšší oproti referenčnímu rozmezí pro dospělé. Naproti tomu hodnoty fT_4 jsou výrazně vyšší pouze prvních 3 dnů po narození a dále až do puberty jsou o 10–20 % nižší než v dospělosti. Měla by tedy existovat v laboratořích referenční rozmezí pro dětský věk. Obdobně ke změnám parametrů štítné žlázy dochází v průběhu těhotenství, kdy je doporučeno minimálně pro první 2 trimestry, aby laboratoř měla stanovené referenční rozmezí pro TSH a fT_4 .

V doporučeném postupu jsou definovány podmínky pro screening onemocnění štítné žlázy v populaci. Základní podmínkou je, že musí být prováděn u ambulantních nemocných. Horním kritériem pro „normu“

je pro nás nezvyklá hladina 2,5 mU/l a je doporučeno při překročení této meze doplnit o vyšetření protilátek proti tyreoidální peroxidáze (antiTPO) a kontrolu hladiny TSH každé 3 měsíce. Screening prováděný podle těchto podmínek je svým rozsahem zatím nereálný a není prováděn ani v USA, ale nepochybně by měl v určitých rizikových populačních skupinách své opodstatnění. V rámci odborných společností byla vedena řada jednání

na toto téma, ale zatím vždy bez konečného reálného výstupu.

Tento článek nechtěl a ani nemůže být vyčerpávajícím komentářem k problémům laboratorní diagnostiky poruch funkce štítné žlázy. Cílem tohoto sdělení je upozornit na existenci dokumentu (www.nacb.org), který existuje v britské, španělské, francouzské a polské mutaci. Současně chceme vyvolat diskusi mezi odbornými společnostmi: endokrino-

logickou, klinické biochemie a nukleární medicíny, která by vyústila ve vytvoření české verze tohoto doporučeného postupu.

prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

www.fnplzen.cz

e-mail: topolcan@seznam.cz

Doručeno do redakce: 6. 9. 2006