

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-  
TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Viktor Kubeček

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Gravesova choroba

Viktor Kubeček

Bakalářská práce

2020

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Viktor Kubeček**  
Osobní číslo: **C17120**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Téma práce: **Gravesova nemoc**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

Seznamte se s literárními údaji, které se věnují problematice Gravesovy nemoci.

Vypracujte přehlednou práci zabývající se problematikou Gravesovy nemoci, zaměřte se na laboratorní diagnostiku této nemoci a podstatu onemocnění.

Diskutujte možnosti diagnostiky a terapie této nemoci.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 7. 2020

Viktor Kubeček

Chtěl bych poděkovat prof. Mgr. Romanu Kand'árovi, Ph.D., vedoucímu mé bakalářské práce, Mgr. Michalu Kopčilovi, konzultantovi mé bakalářské práce, za cenné připomínky, odborné vedení a trpělivost. Také bych rád poděkoval mé rodině, zejména rodičům, za neustálou podporu během celého mého studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá Gravesovou chorobou. Obsahuje základní informace o vzniku a projevech nemoci, způsobech léčby a laboratorní diagnostice. Zabývá se funkcí štítné žlázy z biochemického pohledu a úlohou cytokinů u této nemoci.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Gravesova choroba, štítná žláza, tyroxin, trijodthyronin, cytokiny, laboratorní diagnostika

## **TITLE**

Graves' disease

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis deals with Graves' disease. It contains basic information about the origin and manifestation, methods of treatment and laboratory diagnostics. It deals with the function of the thyroid gland from a biochemical point of view and the role of cytokines in this disease.

## **KEYWORDS**

Graves' disease, thyroid gland, thyroxine, triiodothyronine, cytokines, laboratory diagnostics

## OBSAH

0	Úvod .....	12
1	Gravesova choroba .....	13
1.1	Vznik Gravesovy choroby.....	13
1.2	Stavba štítné žlázy při Gravesově chorobě .....	15
1.3	Příznaky Gravesovy choroby .....	16
2	Biochemické vlastnosti hormonů štítné žlázy .....	18
2.1	Úvod.....	18
2.2	Vznik hormonů štítné žlázy <i>in vivo</i> : tyreoglobulin a metabolismus jodu.....	18
2.2.1	Komplexní bílkovina zvaná tyreoglobulin .....	18
2.2.2	Metabolismus jodu .....	19
2.3	Transport hormonů štítné žlázy v krevním oběhu.....	21
2.4	Působení trijodthyroninu a tyroxinu v jádře buněk.....	22
3	Parakrinní působky u Gravesovy choroby .....	24
4	Úloha parakrinního působku monokinu indukovaného interferonem $\gamma$ při Gravesově oftalmopatii.....	26
4.1	Parakrinní působek MIG a receptor (CXCR)3.....	26
4.2	Cytokiny v Gravesově oftalmopatii .....	27
5	Léčba hyperfunkce štítné žlázy .....	28
6	Chirurgická léčba Gravesovy nemoci .....	29
6.1	Odstranění části nebo celé štítné žlázy.....	29
6.1.1	Kdy se přistupuje k operaci .....	29
6.1.2	Průběh operace .....	29
6.1.3	Průběh po operaci.....	30
6.1.4	Výsledek operačního výkonu .....	30
6.1.5	Komplikace spojené s operací štítné žlázy.....	30
6.2	Operativní zákrok v očnici.....	31



6.2.1	Uvolnění tlaku v očnici .....	31
6.2.2	Předoperační příprava.....	32
6.2.3	Orbitální dekomprese .....	32
6.2.4	Pooperační průběh.....	32
6.2.5	Komplikace spojené s orbitální dekompresí .....	32
7	Testy poškozené štítné žlázy .....	33
7.1	Určení základních chemických procesů v organismu pro ověření funkce štítné žlázy	33
8	Laboratorní diagnostika Gravesovy choroby .....	37
8.1	Thyreotropin.....	37
8.2	Tyroxin.....	37
8.3	Protilátky proti peroxidáze štítné žlázy.....	37
8.4	Protilátky proti TSH receptoru.....	38
8.4.1	Metody pro stanovení hladin protilátek proti receptoru pro thyreotropin.	38
8.4.2	Hladiny TSHR-Ab při léčbě Gravesovy nemoci.....	39
8.4.3	Hladiny protilátek proti receptoru pro thyreotropin a předpověď návratu nemoci	39
8.4.4	Hladiny protilátek proti receptorům pro thyreotropin a léčba.....	41
Závěr		42
9	Použitá literatura.....	43

## SEZNAM ILUSTRACÍ A ROVNIC

Obrázek 1 - okohybné svaly .....	14
Obrázek 2 - zvětšená štítná žláza při Gravesově chorobě .....	15
Obrázek 3 - hormony štítné žlázy .....	18
Obrázek 4 - osudy jodu ve štítné žláze .....	20
Obrázek 5 - umístění štítné žlázy, průdušnice a jícnu .....	29
Obrázek 6 - graf tělesného povrchu podle Du Bois .....	35
Rovnice 1 - Výpočet tělesného povrchu .....	344
Rovnice 2 - Výpočet tělesného povrchu (Du Bois) .....	344
Rovnice 3 - Pacientova spotřeba kyslíku za hodinu .....	355
Rovnice 4 - Pacientova tvorba tepla za hodinu .....	355
Rovnice 5 - Tělesný povrch .....	355
Rovnice 6 - Bazální metabolismus .....	355
Rovnice 7 - Odchylka bazálního metabolismu od standardu .....	356

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

TSH – thyreotropin

IgG – imunoglobulin G

cAMP – 3',5'-cyklický adenosinmonofosfát

TPO-Ab – protilátky proti štítnicové peroxidase

TSH-R – receptor pro thyreotropin

fT3 – volný trijodthyronin

fT4 – volný T4

T4 – tyroxin (tetrajodthyronin)

T3 – trijodthyronin

MIT – monojodtyrosylové zbytky

DIT – dijodtyrosylové zbytky

NADPH+H<sup>+</sup> – redukovaný nikotinamidadenindinukleotidfosfát

TBG – globulin vázající tyroxin

TBPA – prealbumin vázající tyroxin

rT3 – reverzní trijodthyronin

IFN- $\gamma$  – interferon gama

MHC – hlavní histokompatibilní komplex

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$

IL-2 – interleukin 2

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IP-10 – IFN- $\gamma$  indukovaný protein

MIG – monokin indukovaný IFN- $\gamma$

I-TAC –  $\alpha$ -chemoatraktant T-lymfocytů

hCG – choriový gonadotropin

TSHR-Ab – protilátky proti receptoru TSH

## **0 Úvod**

Tato bakalářská práce je zaměřena na Gravesovu chorobu. Ekvivalentním názvem je Gravesova-Basedowova nemoc. Tato nemoc sice nemá většinou fatální následky ani není mimořádně častou v populaci, ale přesto patří k nemocem, které negativně ovlivňují život postiženého člověka. Tato práce se věnuje vzniku onemocnění, které ovšem stále není zcela objasněno, dále biochemickému základu, který se týká hormonů štítné žlázy a cytokinů, možnostem terapie a laboratorní diagnostice.

# 1 Gravesova choroba

Robert James Graves, lékař původem z Irska, zveřejnil roku 1835 své postřehy týkající se nemoci žen, které trpěly těžkými a neustávajícími palpitacemi (patologické bití srdce). Toto onemocnění bylo spojeno s nadměrnou velikostí štítné žlázy. Nadprodukce hormonů štítné žlázy (hypertyroidismus) je typická pro Gravesovu chorobu. Gravesova choroba je charakterizována třemi příznaky:

1. nadprodukcí hormonů štítné žlázy, přičemž je štítná žláza značně zvětšena,
2. onemocněním očí (oftalmopatie), kdy se hromadí bílkoviny pojivové tkáně a oko tak vystoupí ze své jamky (exoftalmus)
3. onemocněním kůže na určitých místech, předhloňový myxedém (zesílení a ztvrdnutí kůže), který se projevuje spíše zřídka [1,2].

Nejrizikovějším věkem pro vznik této nemoci je dvacátý až čtyřicátý rok života. Toto onemocnění postihuje více ženy, přibližně desetkrát častěji než muže. Výskyt nemoci v populaci je asi 2-3 %. Gravesova choroba je jedna z autoimunitních nemocí štítné žlázy, druhou je Hashimotův zánět štítné žlázy vyznačující se její hypofunkcí. Obě tato onemocnění mají společné základní principy, například genetické faktory, které u obou onemocnění hrají důležitou úlohu v příčině jejich vzniku. U jednovaječných dvojčat je míra shody 30 až 40 %, u dvojvaječných je to méně než 5 %. U obou těchto onemocnění je prokázána spojitost s geny kódujícími molekuly s imunologickou funkcí (PTPN22, CTLA4, HLA-DR3) [1].

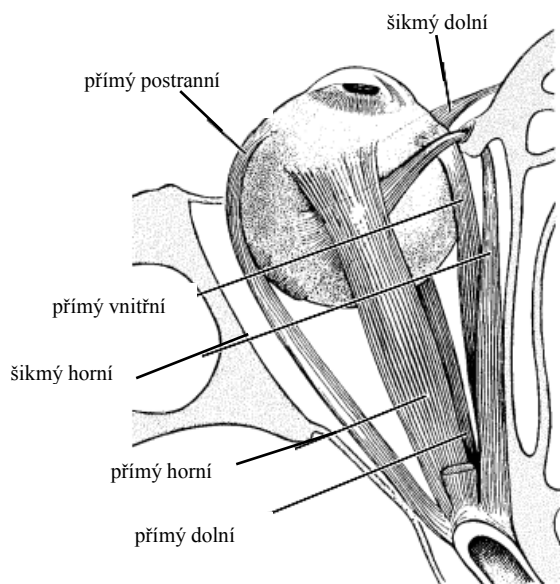
## 1.1 Vznik Gravesovy choroby

Patogenezi Gravesovy nemoci je vznik autoproti látek proti receptoru pro thyreotropin (TSH). Těmito autoproti látkami jsou:

- a) Imunoglobulin G (IgG), který se váže na receptor pro TSH, čímž přes G-protein aktivuje adenylátcyklastu, která ovlivňuje tvorbu druhého posla, 3',5'-cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Výsledkem je zvýšené uvolňování hormonů štítné žlázy. Měřitelné množství této autoproti látky se vyskytuje téměř u všech pacientů trpících Gravesovou chorobou. V porovnání s proti látkami proti tyreoglobulinu nebo proti peroxidase (TPO Ab) ve štítné žláze (bílkovina důležitá pro oxidaci jodidu), je tato proti látka pro Gravesovu chorobu specifická.
- b) Autoproti látky IgG, které stimulují růst štítné žlázy tak, že se vážou na receptor pro TSH. Výsledkem je zmnožení folikulárních buněk štítné žlázy.

- c) Inhibiční autoprotilátky IgG, které se vážou na receptor pro TSH a zabraňují vazbě TSH na tento receptor. Některé tyto protilátky fungují podobně jako TSH, tedy stimulují produkci hormonů štítné žlázy, jiné pak produkci hormonů inhibují. Jsou případy, kdy v séru jednoho pacienta jsou prokázány oba zmíněné typy. Proto někteří pacienti s Gravesovou chorobou mohou mít přechodně sníženou funkci štítné žlázy [1,3,4].

Případy Gravesovy nemoci u zvířat podporují skutečnost, že imunoglobuliny proti receptoru TSH mají své místo ve vzniku zvýšené funkce štítné žlázy. U myši vyvolaná tvorba protilátek vpravením receptoru proti TSH způsobí stimulaci štítné žlázy, její zvětšení s průnikem lymfocytů, zvýšení hladin tyroxinu (T4) a oční projevy připomínající typické onemocnění očí při Gravesově chorobě [1].



**Obrázek 1** - Okohybné svaly [5]

U onemocnění očí, které je typické pro Gravesovu nemoc, má autoimunita také svoji úlohu. Zvětšuje se objem pojivové tkáně za očnicí a také objem svalů, které jsou kolem oka (Obrázek 1). Důvodem je průnik buněk s jedním jádrem (hlavně T buněk) do prostoru za očnicí, zánětlivý otok svalů, které jsou kolem oka, nahromadění složek pojivové tkáně, zejména glykosaminoglykanů typu chondroitinsulfátu nebo kyseliny hyaluronové a zvýšení počtu adipocytů. Tyto změny způsobí, že oční bulbus mění svoje umístění směrem dopředu a že se případně poruší funkce svalů kolem oka. Preadipocyty (fibroblasty) v očnici exprimují receptor pro TSH a tím vyvolávají tvorbu autoprotilátek. T buňky reagují na preadipocyty produkcí cytokinů, které aktivují dělení preadipocytů a vznik glykosaminoglykanů pojivové

tkáně, čímž se zvyšuje počet preadipocytů s receptory pro TSH a tím autoimunitní odpověď sílí. Výsledkem je hromadění bílkovin pojivové tkáně za očnicí a onemocnění očí [1].

## 1.2 Stavba štítné žlázy při Gravesově chorobě

Kvůli hypertrofii a hyperplazii folikulárních buněk štítné žlázy při Gravesově chorobě je obvykle štítná žláza nesouměrně zvětšena (Obrázek 2). Hypertrofie je zvětšení buněk, které vede k zvětšení orgánu, hyperplazie je nadměrné pomnožení buněk tkáně nebo orgánu, což obvykle vede k nadměrné hmotnosti tkáně nebo orgánu.



Obrázek 2 - Zvětšená štítná žláza při Gravesově chorobě [1]

Není neobvyklé, že hmotnost štítné žlázy přesáhne 80 gramů, přičemž fyziologická hmotnost bývá od 15 do 20 gramů. Parenchym má na řezu masitý, měkký vzhled. Z histologického pohledu jsou folikulární buňky v neléčeném stavu vysoké a více nahloučené, než je obvyklé. Důsledkem tohoto nahloučení je vznik drobných výběžků (papil), které prominují do lumen folikulů, někdy dojde k úplnému zaplnění folikulů. Tyto papily mají nedostatek vazivových a cévních jader, na rozdíl od papilárního zhoubného epitelového nádoru. Okraje koloidu ve folikulech obsahují drobná kruhovitá projasnění, jedno vedle druhého. Co se týká elementů proniklých do vmezeřeného řídkého vaziva štítné žlázy, jde hlavně o T lymfocyty, méně pak B lymfocyty a vyzrálé plazmatické buňky. Tyto elementy jsou označovány jako intersticiium; častá jsou zárodečná centra lymfocytů [1].

Struktura štítné žlázy při Gravesově chorobě se mění předoperační léčbou. K výrazným změnám epitelu a nahromadění koloidu dochází podáním jodu před operací, jelikož je blokována produkce tyreoglobulinu. Podáváním propylthiouracilu (látka inhibující metabolismus jodu štítné žlázy) se zvýší produkce TSH, což vede k zvětšení a zmnožení



tyreocytů. U léčených pacientů tak není možné hodnotit funkčnost štítné žlázy histologickým vyšetřením chirurgických vzorků [1,4].

Co se týká změn tkáně v okolí štítné žlázy, je zde nadměrné množství lymfocytů. U některých pacientů, kteří trpí onemocněním věnčitých tepen, může být zvětšené srdce (hypertrofie) a můžou se vyskytovat změny způsobené ischemií. U pacientů s onemocněním očí se v očníci nadměrně hromadí tekutina, protože jsou přítomny hydrofilní glykosaminoglykany. Navíc do očníce pronikají lymfocyty a tvoří se pojivová tkáň (fibróza). V prostoru mezi svalovými buňkami se nadměrně hromadí tekutina hned zpočátku, ale fibróza se u nich může projevit až později v průběhu vývoje onemocnění. Možné poškození kůže se projevuje jejím zesílením kvůli tomu, že zde pronikají lymfocyty a ukládají se mukopolysacharidy [1].

### 1.3 Příznaky Gravesovy choroby

Mezi klinické příznaky Gravesovy choroby patří jednak změny, které bychom mohli nazvat tyreotoxickými (tyreotoxikóza je stav zvýšeného metabolismu způsobený zvýšeným volným trijodthyroninem (fT3) a T4 v cirkulaci) nebo změny vyskytující se pouze u Gravesovy choroby, tedy rozptýlené nadměrné množení buněk štítné žlázy, onemocnění očí a kůže. Stupeň tyreotoxikózy je u jednotlivých případů různý. Rozptýlené zvětšení štítné žlázy se vyskytuje u všech pacientů. U nadměrně velké štítné žlázy může být větší průtok krve, což lze detegovat poslechem. Příliš velká aktivita sympatiku způsobuje typický vzhled doširoka vykulených očí a tzv. příznak „lid lag“, kdy při pohledu očí dolů zůstává víčko výše, než by mělo být. Onemocnění očí při Gravesově chorobě vede k patologickému vystoupení očních bulbů. Okohybné svaly bývají slabé. I pokud proběhne úspěšná léčba hyperfunkce štítné žlázy, protruze očních bulbů může přetrvat, nebo se dokonce vyvíjet někdy až v poranění rohovky. Pronikající (infiltrativní) onemocnění kůže se nejčastěji vyskytuje na kůži, která pokrývá holenní kosti (předholeňový myxedém), a projevuje se ztvrdnutím a šupinkovitým zesílením. Tento problém se vyskytuje spíše u menší části pacientů. Jsou případy, kdy dochází k samovolnému vzniku snížené funkce štítné žlázy. Pacienti jsou náchylnější k jiným autoimunitním nemocem, systémovému *lupus erythematoses* (SLE), který je způsoben velkou skupinou autoprotilátek, perniciozní anémii, inzulin dependentnímu diabetu a neobvyklé nemoci způsobené poškozením kůry nadledvin (Addisonova nemoc) [1,3,4,6].

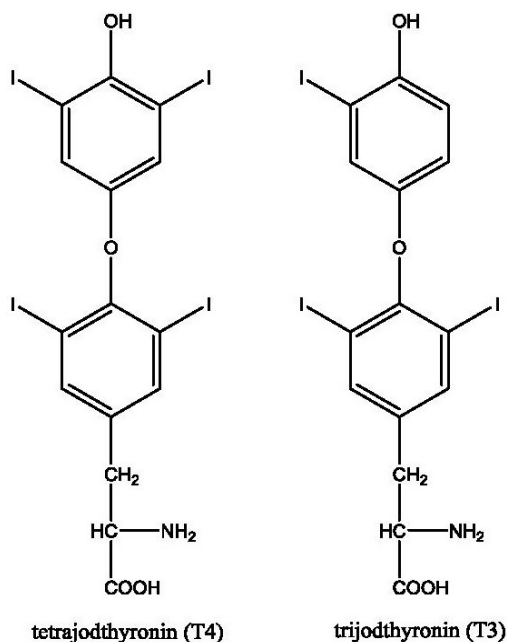
Při Gravesově chorobě se pacientům podávají beta-blokátory kvůli projevům souvisejícím s větší činností adrenoreceptorů  $\beta$ . Mezi takové projevy patří zrychlená tepová

frekvence, bušení srdce, roztřesenost a pocit úzkosti. Dále se léčba zaměřuje na utlumení tvorby hormonů štítné žlázy, používají se thionamidy, příkladem může být propylthiouracil, v některých případech je nutný chirurgický zákrok [1].

## 2 Biochemické vlastnosti hormonů štítné žlázy

### 2.1 Úvod

Hormony produkované štítnou žlázou jsou jodované aminokyseliny (Obrázek 3).



tetrajodthyronin (T4)

trijodthyronin (T3)

Obrázek 3 - Hormony štítné žlázy

### 2.2 Vznik hormonů štítné žlázy *in vivo*: tyreoglobulin a metabolismus jodu

Hormony T3 a T4 jsou unikátní tím, že mají ve svých molekulách atomy jodu. Jod se v půdě vyskytuje velmi málo, a tak potrava není na tento prvek bohatá [4,7].

#### 2.2.1 Komplexní bílkovina zvaná tyreoglobulin

##### 2.2.1.1 Syntéza tyreoglobulinu v organismu

Tyreoglobulin je prekurzorem hormonů T3 a T4. Jedná se o glykoprotein s relativní molekulovou hmotností 660 kDa. Zhruba desetinu hmotnosti představují sacharidy a maximálně jednu setinu jodid (to závisí na množství jodu přijatého potravou). Tyreoglobulin je složen ze dvou podjednotek. V tyreoglobulinu je 115 zbytků tyrosinu, na každý může být navázán jod. Tři čtvrtiny jodu vázaného v molekule tyreoglobulinu jsou ve formě prekurzorů T3 a T4, monojodtyrosylových (MIT) a diiodtyrosylových (DIT) zbytků. Zbylá čtvrtina vázaného jodu je součástí jodtyronylových zbytků T3 a T4. Pokud přijímáme dostatek jodu v potravě, máme hladinu T4 přibližně sedmkrát vyšší než T3. Pokud máme nedostatek jodu v

potravě, tento poměr se snižuje, stejně tak poměr DIT a MIT zbytků. Tyreoglobulin s přibližně 5 000 aminokyselinami se tvoří v tyreocytech a transportuje se do prostoru obklopeného epitelii štítné žlázy, lumen folikulu, zde se skladuje v mimobuněčném koloidu. Po vytvoření MIT a DIT zbytků a jejich vzájemné vazbě se tyreoglobulin vrací zpět do buněk, kde je hydrolyzován a uvolňují se hormony T3 a T4. Všechny výše zmíněné procesy jsou řízeny TSH [3,4].

### **2.2.1.2 Hydrolytické štěpení tyreoglobulinu**

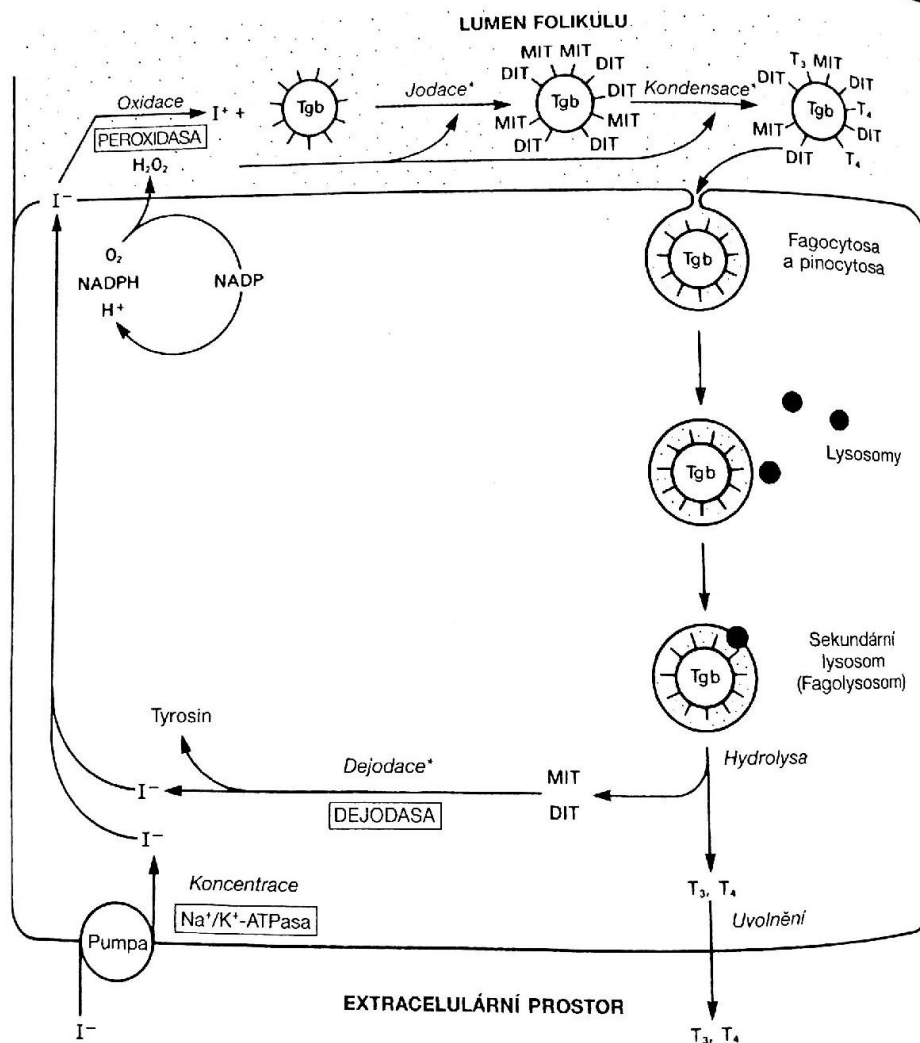
V koloidu se hormony T3 a T4 skladují ve formě tyreoglobulinu, ve štítné žláze je zásoba T3 a T4 tak na několik týdnů dopředu. Při stimulaci TSH se během několika minut zvýší množství mikroklků na membráně buněk. Přes mikroklky vstupuje tyreoglobulin do nitra tyreocytů. Váčky s tyreoglobulinem splynou s lysosomy, v kterých je tyreoglobulin hydrolyticky štěpen za vzniku hormonů štítné žlázy a aminokyselin. T4 a T3 přecházejí do krve nejspíše facilitovanou difuzí. V krvi je poměr T4 a T3 menší než v tyreoglobulinu, jelikož je ve štítné žláze část T4 dejodována na T3. Každý den je štítnou žlázou produkováno asi 50  $\mu\text{g}$  T4 a T3. Denní příjem jodidu by měl být asi 150 až 200  $\mu\text{g}$ . Štítná žláza v průměru vychytá 25 až 30 % jodidu přijatého v potravě [4].

Menší část jodu, asi 30 %, je vázána v T4 a T3, větší část pak v MIT a DIT zbytcích, které se uvolňují při hydrolytickém štěpení tyreoglobulinu, z nich je jod uvolněn za katalýzy dejodasy. Kofaktorem dejodasy je redukovaný nikotinamidadeninukleotidfosfát ( $\text{NADPH}+\text{H}^+$ ). Dejodasa je exprimována také buňkami jiných orgánů, například ledvin a jater. Štítná žláza má dostatečnou zásobu jodu, který je uvolněn z MIT a DIT zbytků. Tato zásoba jodu je významnější než zásoba jodu v krevním oběhu [4].

## **2.2.2 Metabolismus jodu**

### **2.2.2.1 Hladina jodidu**

Štítná žláza, podobně jako další epitely, dokáže hromadit jodid proti koncentračnímu spádu (Obrázek 4). Je to mechanismus závislý na energii a analogický se sodno-draselnou pumpou, která odpovídá za stálé hladiny daných iontů v buňce ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa). Aktivita jodidové pumpy je řízena TSH [3,4].



Obrázek 4 - Osudy jodu ve štítné žláze [4]

Jsou dvě skupiny molekul, které mohou ovlivnit transport jodidu. V první skupině to jsou tři anionty, které mají podobně velký objem jako jodid, jedná se o rhenistan ( $\text{ReO}_4^-$ ), technecistan ( $\text{TcO}_4^-$ ) a chloristan ( $\text{ClO}_4^-$ ). Díky kompetici těchto iontů s jodidem o transportní protein jodidu se mohou ve štítné žláze shromažďovat také rhenistan, technecistan a chloristan. Technecistan značený isotopem technecia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (metastabilní isomer) je důležitým radiofarmakem pro diagnostické použití, mimo jiné při zkoumání mechanismu transportu jodidu u člověka. Do druhé skupiny řadíme thiokyanátový anion. Thiokyanatan soutěží

s jodidem o vazebné místo na transportním proteinu, nehromadí se však ve štítné žláze. Po podání inhibitoru pacientovi se sleduje množství radioaktivně značeného jodu  $^{131}\text{I}$  vystupujícího ze štítné žlázy. V případě, že dochází jen k částečné vazbě jodidu na molekulu tyreoglobulinu, pak po podání chloristanu se ze štítné žlázy uvolňuje více jodu  $^{131}\text{I}$  [4].

### **2.2.2.2 Oxidace jodidu**

Pouze ve štítné žláze dochází k oxidaci jodidu na jod. Tato oxidace je nezbytná pro navázání jodu na molekulu tyreoglobulinu a pro tvorbu T3 a T4. Reakci, kterou katalyzuje peroxidasa, probíhá na povrchu tyreocytů ze strany koloidu [4].

Peroxidasa je hemoprotein s hmotností 60 kDa, má 4 podjednotky, každá obsahuje 1 molekulu hemu. Patří do třídy oxidoreduktas, substrátem je peroxid vodíku. Existuje mnoho látek, které inhibují oxidaci jodidu. Tyto látky také inhibují následné začlenění jodu do tyrosylových zbytků. Těmito inhibitory jsou především látky odvozené od thiomocoviny, například methimazol [3,4].

### **2.2.2.3 Vznik monojodtyrosylových a dijodtyrosylových zbytků**

Jodid, který byl zoxidován na jod, se naváže na tyreoglobulinové tyrosyly. Tuto reakci katalyzuje nejspíše peroxidasa štítné žlázy. Nejdříve se jod naváže na pozici 3 molekuly tyrosylu, poté na pozici 5, vznikají tak MIT a DIT zbytky. Tuto reakci označujeme jako organifikaci, trvá řádově sekundy a probíhá v dutině folikulu. Po navázání jodu na molekuly tyrosylu se už jod nemůže dostat ven ze štítné žlázy [3,4].

### **2.2.2.4 Spojování jodtyrosylových zbytků**

Když se v molekule tyreoglobulinu spojí dva DIT zbytky, vznikne tyroxin, když se spojí jeden MIT zbytek s jedním DIT zbytkem, vznikne trijodthyronin. Není úplně vyloučeno, že by se nemohly spolu vázat volné MIT a DIT zbytky, avšak nebyl nalezen enzym, který by tyto reakce katalyzoval. Vzniklé hormony T3 a T4 jsou vázány v molekule tyreoglobulinu do doby, než dojde k jeho hydrolýze. Tuto hydrolýzu řídí TSH, inhibuje ji jodid, což je někdy využito při léčbě hyperfunkce štítné žlázy jodidem draselným [4].

## **2.3 Transport hormonů štítné žlázy v krevním oběhu**

Více než polovina z celkového množství hormonů štítné žlázy se v organismu nachází mimo štítnou žlázu, hlavně v krvi, kde jsou navázány na transportní proteiny, globulin vázající tyroxin (TBG) a prealbumin vázající tyroxin (TBPA). Větší význam má TBG, což je glykoprotein o relativní molekulové hmotnosti 50 kDa. Vazba hormonů štítné žlázy k TBG

má stokrát větší afinitu než vazba k TBPA. Vazebná kapacita TBG je 200 µg T4 a T3 na litr. Za fyziologických podmínek jsou prakticky všechny hormony T4 a T3 v plazmě vázány nekovalentní vazbou na TBG. Volné hormony štítné žlázy jsou biologicky aktivní. Hladina celkového T4 je daleko vyšší než T3 (77-142 nmol/l vs. 1,4-2,8 nmol/l), avšak hladiny volného T3 jsou prakticky srovnatelné s hladinami volného T4 (3-6 pmol/l vs. 10-23 pmol/l). T4 má delší biologický poločas (asi 7 dní) než T3 (asi 2,5 dne) [4].

TBG je produkován játry, jeho syntéza je stimulována estrogeny a inhibována androgeny a glukokortikoidy. Při onemocnění jater je syntéza TBG snížena. Při snížené hladině TBG se mění hladiny celkového T3 a T4, hladiny volných hormonů se nemění. Mezi látky, které soutěží s T3 a T4 o vazbu na TBG, patří salicyláty a fenytoin [4,8].

Mimo štítnou žlázu může docházet k dejodaci, při které se T4 přeměňuje na T3. Vazba T4 na receptory cílových buněk má desetkrát menší afinitu než vazba T3, proto je T3 považován za biologicky aktivní a T4 spíše za zásobní. V periférii se na T3 nebo jeho reverzní formu přemění přibližně 80 % T4. Reverzní trijodthyronin (rT3) má stejné účinky jako T3, ale mnohem slabší. Reverzní T3 vzniká ve vyšší míře při chronických onemocnění, při sníženém příjmu sacharidů v potravě, ale také fyziologicky u plodu. Dejodace T4 na T3 může být inhibována propranololem a propylthiouracilem [4].

T3 a T4 mohou podléhat dalším metabolickým přeměnám, jako je úplné odstranění jodu nebo aminové a karboxylové skupiny z molekuly, čímž jsou hormony inaktivovány. Další cestou inaktivace je glukuronidace a sulfatace, které probíhají v játrech, vznikají látky s vyšší hydrofilitou, které jsou vylučovány do střev žlučí, případně ledvinami [4,9,10].

## **2.4 Působení trijodthyroninu a tyroxinu v jádře buněk**

T3 a T4 se s vysokou afinitou vážou na jaderné receptory cílových buněk. Vazba T4 má přibližně desetkrát nižší afinitu než vazba T3, proto je T4 méně biologicky aktivní. T3 a T4 se také vážou s nízkou afinitou na receptory v cytoplazmě a mitochondriích, které pravděpodobně nejsou totožné s jadernými receptory. Vazba na receptory v cytoplazmě je zřejmě potřebná k tomu, aby T3 a T4 zůstávaly poblíž jádra [4,11].

T3 a T4 svým účinkem zvyšují syntézu bílkovin, což vede ke kladné dusíkové bilanci. Hormony štítné žlázy působí podobně jako steroidní hormony, regulují proteosyntézu tak, že buď zvyšují, nebo snižují expresi genů [4].

T3 a T4 na jedné straně, a somatotropin na straně druhé, představují dvě skupiny hormonů, které ovlivňují růst. T3 a glukokortikoidní hormony indukují syntézu somatotropinu [3,4].

T3 a T4 mají také významný vliv na vývoj jedince, což je nejzřetelnější u přeměny obojživelníků. T3 a T4 jsou potřebné k tomu, aby se žába vyvinula z pulce, vstřebává se ocas, vyvíjejí se končetiny, fetální hemoglobin přechází na hemoglobin dospělých, rozvíjí se ornithinový cyklus a dochází ke změnám pokožky. T3 a T4 jsou důležité i pro správný vývoj člověka. Snížená funkce štítné žlázy vede u dětí ke kretenismu [4].



### 3 Parakrinní působky u Gravesovy choroby

U autoimunitních nemocí tkání s vnitřní sekrecí je nejčastěji studována právě štítná žláza. Zvýšené hladiny hlavního cytokinu buněčné imunity interferonu gama ( $\text{IFN-}\gamma$ ) výrazně podporují nefyziologickou expresi molekul hlavního histokompatibilního komplexu (MHC, z angl. Major Histocompatibility Complex) druhé třídy na povrchu epitelů štítné žlázy. Bylo objeveno spolupůsobení  $\text{IFN-}\gamma$  s tumor nekrotizujícím faktorem  $\alpha$  ( $\text{TNF-}\alpha$ ) a také s TSH. V tkáňových kulturách jsou T-lymfocyty, které pocházejí od lidí s onemocněním štítné žlázy autoimunitní povahy, méně schopné produkovat interleukin 2 ( $\text{IL-2}$ ) kvůli následné mitóze, ale hladiny  $\text{IL-2}$  a jeho receptoru jsou i tak v cirkulaci zvýšené. Léky potlačující imunitu (např. cyklosporin A) inhibují syntézu  $\text{IL-2}$ , čímž se zabrání vyčerpání T-lymfocytů zatížených zvýšenou sekrecí  $\text{IL-2}$ . V kulturách tkání s vnitřní sekrecí (např. štítná žláza) se projevují škodlivé účinky  $\text{TNF-}\alpha$ . Naopak v organismu mají nižší hladiny  $\text{TNF-}\alpha$  na imunitní systém pozitivní účinky a nezdá se i ochranné. Když se při onkologické léčbě používají vysoké dávky  $\text{IL-2}$ , dochází k zvýšené produkci  $\text{IFN-}\gamma$ , což může vést k onemocnění štítné žlázy autoimunitní povahy, a to až u 10 % pacientů. Epitelie štítné žlázy a T-lymfocyty, které jsou aktivovány  $\text{IFN-}\gamma$ , se vyskytují i v některých nezhoubných nádorech štítné žlázy, které se považují za onemocnění bez autoimunitního podkladu. I v případě takových neimunogenních nemocí se nejspíše jedná o porušenou regulaci  $\text{IFN-}\gamma$ . Autoimunitní záněty štítné žlázy, ke kterým patří i Gravesova choroba, se ve většině případů sdružují s jistými nákazami, např. retrovirovými [1,12].

Na epitelích štítné žlázy jsou také receptory pro interleukin 1 ( $\text{IL-1}$ ) a  $\text{TNF-}\alpha$ . Působením těchto cytokinů při nemocích autoimunitní povahy dochází k dějům poškozujících buňku, vedoucí k mitóze a dějům zaměřených proti diferenciaci.  $\text{IL-1}$  a  $\text{TNF-}\alpha$  se účastní zánětlivé destrukce samy nebo prostředníky, což mohou být sloučeniny odvozené od mastných kyselin s dvaceti uhlíky a více dvojnými vazbami, radikál oxidu dusnatého nebo inositolfosfolipidy. Působení  $\text{IL-6}$  a sekrece epidermálního růstového faktoru a transformujícího růstového faktoru má naopak protizánětlivé účinky [4,12].

Mediátory  $\text{IFN-}\gamma$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  a  $\text{IL-1}$  mají velký význam v interagování fibroblastů, které se nacházejí bezprostředně za okem, s lymfocyty nebo makrofágy, které sem pronikají při onemocnění očí při Gravesově chorobě. Ve tkáni očnice převažuje expresie mRNA pro  $\text{IL-4}$  nad mRNA pro  $\text{IL-2}$ . To vede k mastocytóze, což je patologické nahromadění žírných buněk [12].

Léčba uměle připraveným IFN- $\alpha$  může často vést k prvotní snížené funkci štítné žlázy se značně vysokou hladinou protilátek proti vlastní štítné žláze. U nemocných s dříve se vyskytujícím onemocněním štítné žlázy se může po čtyřech až sedmi měsících od konce terapie projevit vratná snížená funkce štítné žlázy s existencí imunoglobulinů, které blokují TSH receptory. Ve výjimečných případech může být tato hypotyreóza velmi závažná. Zvýšená funkce štítné žlázy, která vzniká po podání imunoglobulinů ovlivňující TSH receptor, je naproti tomu vzácnější [12].

## 4 Úloha parakrinního působku monokinu indukovaného interferonem $\gamma$ při Gravesově oftalmopatii

Onemocnění očí neboli oftalmopatie se objevuje přibližně u poloviny pacientů trpících Gravesovou chorobou. Asi 3 až 5 % nemocných má závažný druh tohoto onemocnění. Existují dvě hlavní věková období výskytu, a to mezi padesáti až šedesáti lety nebo mezi sedmdesáti až osmdesáti lety. Tento problém se vyskytuje více u žen než u mužů. Mnohé případy Gravesovy oftalmopatie měly samy od sebe pozitivní vývoj, zvláště v těch případech, které nebyly příliš závažné. Většinou se postižení očí objevuje společně se zvýšenou funkcí štítné žlázy, ovšem může také hyperfunkci štítné žlázy předcházet nebo ji následovat. Kouření cigaret má významnou úlohu v projevu Gravesovy oftalmopatie [12,13,14].

Primární prevence očního onemocnění při Gravesově chorobě prakticky neexistuje. V sekundární prevenci má význam včasné a správné vyšetření funkce štítné žlázy, brzká diagnostika Gravesovy oftalmopatie, přestat kouřit nebo léčba oftalmopatie, která je méně závažná, a zabránit se tak v jejím rozvoji do těžší formy. Časné podávání léků potlačujících imunitní systém nebo chirurgický zásah v očnici pro zvětšení prostoru jsou příklady prevence terciární, která brání zhoršení jasně projeveného onemocnění [13,15].

Pro léčbu onemocnění očí při Gravesově chorobě nepřicházejí v úvahu léky vedoucí ke snížení hyperfunkce štítné žlázy, ani odstranění žlázy. Léčba radiojodem může zapříčinit zhoršení onemocnění očí asi u 15 % postižených. Toto riziko se zvyšuje u nemocných, kteří jsou kuřáci, mají závažně zvýšenou funkci štítné žlázy nebo naopak sníženou funkci vymykající se kontrole, vysoké hladiny protilátek proti TSH receptoru (TSH-R Ab) nebo měli již dříve nemocné oči. Problém léčby radiojodem se dá vyřešit podáváním určitých dávek glukokortikoidů [13].

### 4.1 Parakrinní působek MIG a receptor (CXCR)3

Receptor  $\alpha$  chemotaktického faktoru (CXCR)3 je jedním z celé skupiny receptorů parakrinních působků se strukturním motivem CXC. Existují dvě isoformy receptoru (CXCR)3. První se označuje CXCR3-A a váže se na něj tři ligandy. Jedná se o IFN- $\gamma$  indukovaný protein (IP-10) a monokin indukovaný INF- $\gamma$  (MIG, z angl. Monokine Induced by interferone Gamma). Třetím ligandem je  $\alpha$ -chemoatraktant T-lymfocytů (I-TAC), který chemicky přitahuje T-lymfocyty. Druhou isoformou receptoru je CXCR3-B, který váže stejné ligandy jako předchozí receptor, ale navíc také chemokin CXCL4 [12,13].

Receptor CXCR3 je exprimován několika typy buněk, buňkami nespecifické imunity schopné cytotoxicity, aktivovanými T lymfocyty, endotelovými buňkami a epiteliemi. Th1 buňky exprimují tento receptor ve zvýšeném množství. Buňky v ložiscích zánětu produkují parakrinní mediátory I-TAC, IP-10 a MIG, které pak přitahují Th1. MIG je v blízkém vztahu k parakrinním mediátorům I-TAC a IP-10 a jejich genový podklad se u člověka nachází na čtvrtém chromozomu. Vyšší hladiny MIG ukazují na pozitivní zpětnou vazbu v zánětu, kdy Th1 způsobí nárůst hladin TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ , které pak vyvolají další produkci MIG. V případě různých autoimunitních nebo orgánově specifických onemocnění dochází k tomu, že tkáň produkuje velké množství MIG. Zvýšené hladiny parakrinních mediátorů přitahujících Th1 se vyskytují také u několika dalších autoimunitních onemocnění, například při infekci virem hepatitidy C, kdy přítomné imunoglobuliny způsobují záněty v kůži, a u nemocí jako jsou lupénka, vitiligo, sarkoidóza, systémová skleróza, revmatoidní artritida a systémový *lupus erythematoses*. Zvýšené hladiny parakrinních mediátorů se vyskytují také u autoimunitních onemocněních nepostihujících celý organismus, inzulin dependentním *diabetes mellitus*, onemocněním očí při Gravesově chorobě, u samotné Gravesovy choroby nebo při autoimunitním zánětu štítné žlázy a nádorových onemocnění [1,12,13].

## 4.2 Cytokiny v Gravesově oftalmopatii

Receptory CXCR3 a MIG hrají úlohu ve vzniku Gravesovy oftalmopatie. IFN- $\gamma$  způsobuje, že fibroblasty a preadipocyty sekretují MIG, ten přitáhne Th1 buňky, které stimulují tkáň opět k produkci IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ , které pokračují ve stimulaci produkce MIG. Vzniká tedy tak koloběh s pozitivní zpětnou vazbou. Vysoké hladiny MIG v krvi mohou ukazovat na převážně Th1 zaměřenou imunitní odpověď. Gravesova oftalmopatie v činné fázi se pojí s existencí zvýšených hladin cirkulujícího MIG. Kortikosteroidy nebo radioterapie významně redukuje u pacientů s Gravesovou oftalmopatií hladiny MIG, což může být užitečné při rozhodování o léčbě. Ovšem jsou zapotřebí další studie, které objasní interakce cytokinů ve vzniku Gravesovy oftalmopatie a objasní, zda je MIG opravdu podstatný v léčbě autoimunitních chorob [13].

## 5 Léčba hyperfunkce štítné žlázy

Při léčbě zvýšené funkce štítné žlázy nebo pro přípravu nemocného před tyreoidektomií se využívají tyreostatika. Při užívání tyreostatik se často vyskytují nežádoucí účinky, jako je hepatopatie, nevolnost, zvracení, kožní vyrážky a snížené množství granulocytů v krvi. Proto se u léčby tyreostatiky pravidelně kontroluje krevní obraz a počet bílých krvinek. Pokud dojde k novému a náhlému vzplanutí zvýšené funkce štítné žlázy, které může vyústit až v tyreotoxickou krizi, tzn. v delirium nebo hluboké bezvědomí, podávají se antityreoidální látky, případně beta-blokátory. Jedná se o látky, které tlumí sympatikus, konkrétně utlumují  $\beta$ -receptory. Dále se nitrožilně podávají tekutiny a kortikosteroidy a ústy nasogastrickou sondou látky blokující štítnou žlázu. V současnosti se už jako antityreoidální látky nevyužívají chloristan draselný a karbimazol. Pro definitivní léčbu se používá radiojod nebo chirurgická operace [8,16].

Podáním jodidů je možné rychle, ale pouze krátkodobě snížit aktivitu štítné žlázy. Pro tento účel se používá jodid draselný. Zábava tvorby T3 a T4 vlivem velkých dávek jodidů trvá přibližně čtrnáct dnů. Toho se využívá při radioaktivním úniku při nehodě jaderné elektrárny, kdy se podávají velké dávky jodidu draselného. Nejběžněji se doporučují pilulky obsahující 65 nebo 130 mg jodidu draselného. Jodid draselný je z trávicího traktu vstřebán za třicet až šedesát minut. Podaný jodid soutěží s radioaktivním jodem, který je ve štítné žláze, čímž brání jeho využití v tvorbě T3 a T4. Podá-li se jodid draselný dvanáct hodin před působením radioaktivity, jedná se téměř o stoprocentní ochranu. Pokud se jodid užije dvě hodiny po vystavení záření, kompetice s radioaktivním jodem klesá asi na 80 %, na 40 % při podání po osmi hodinách od ozáření a na pouhých 7 % při podání po dvaceti čtyřech hodinách po ozáření. Většina lidí jodid draselný snáší dobře, ale může nastat alergická reakce a zánět příušních žláz [8].

Použití jodu  $^{131}\text{I}$ , který uvolňuje beta záření, se datuje při onemocněních štítné žlázy od padesátých let dvacátého století. Využívá se při zjišťování činnosti štítné žlázy, při riziku karcinomu, při neobvyklém umístění štítné žlázy, před chirurgickým odstraněním zvětšené štítné žlázy a po chirurgickém zákroku na tomto orgánu. Léčebně se využívá při zvýšené funkci štítné žlázy. Vždy je principem zvýšené vychytávání jodu ve štítné žláze, která je postižena Gravesovou chorobou. Po distribuci jodu do parenchymu žlázy se může detekovat radioaktivní záření, zároveň toto záření způsobuje zánik funkčních buněk štítné žlázy, čímž se snižuje hyperfunkce [8].

## 6 Chirurgická léčba Gravesovy nemoci

### 6.1 Odstranění části nebo celé štítné žlázy

#### 6.1.1 Kdy se přistupuje k operaci

Endokrinolog nebo lékař zabývající se vnitřním lékařstvím rozhodne o tom, zda hyperfunkci štítné žlázy lze i nadále léčit pouze medikamenty, nebo je nutné přistoupit k operaci. Lékař se rozhoduje na základě klinických vyšetření, podle zjištěných hladin T3 a T4 a také na základě vyšetření štítné žlázy ultrazvukem a punkční biopsií. Pokud konzervativní léčba není úspěšná, případně dochází k častým návratům nemoci (u 60–80 % léčených), vygradování zvýšené funkce štítné žlázy nebo přílišnému zvětšení žlázy, je výhodnější orgán odstranit. Pokud by se operace neprovedla, potíže a všechny negativní důsledky na další orgány by neustávaly. Štítná žláza by mohla nabývat na velikosti, což by mohlo vést k polykacím, nebo dokonce i k dýchacím obtížím (Obrázek 5) [17,18].



Obrázek 5 - Umístění štítné žlázy, průdušnice a jícnu [18]

#### 6.1.2 Průběh operace

Pacient je před operací uveden do celkové anestezie. Pro vedení řezu se používá kožní řasa, aby po operaci nezůstalo nápadné zjizvení. Je snaha krční svaly odtahovat, nikoli protínat. Odstraňují se póly žlázy a podvazují se přívodné cévy. Snahou operatérů je najít a zachovat příštítná tělíska, která se nacházejí přímo na štítné žláze, protože produkují parathormon, který je důležitý pro udržení homeostázy vápníku a fosforu. Dále chirurgové zajišťují, aby nedošlo k poškození nervů nacházejících se pod štítnou žlázou., mohlo by dojít k postižení hlasivek. Před operací se vyšetřuje štítná žláza ultrazvukem, a pokud se zjistí zvětšené uzliny na krku, provádí se jejich odstranění. Operace se zakončuje pečlivým sledováním případného krvácení a zavedením podtlakového Redonova drénu a sběrné

nádoby, do které je možné odsávat z rány krev. Hned po operaci se prohlédnou hlasivky a zkontroluje se jejich funkce [3,16].

### **6.1.3 Průběh po operaci**

Podle rozhodnutí anesteziologa je pacient převezen buď na pokoj, kterému se říká „dospávací“, nebo na jednotku intenzivní péče. V případě stabilizovaného stavu anesteziolog rozhodne o převezení na lůžkové oddělení. Operované místo se pravidelně převazuje, pokud je třeba. Drén se vytahuje podle vyměšování. Opakovaně se vyšetřují hladiny fosforu a vápníku v krvi a sleduje se funkčnost hlasivek. Pokud došlo k totální tyreoidektomii, pacient nesmí užít nic s obsahem jodu, dokud nebude znám výsledek histologického vyšetření. Tento stav může trvat týden až deset dní. Až poté je možné pacientovi nasadit léky, které obsahují T3 a T4. Tento zákaz je důležitý kvůli tomu, že může být pacientovi naordinována léčba radiojodem. Pacienti se propouští domů 3.- 5. den po operačním zákroku. Steh z kůže se vytahuje 5. den [16].

### **6.1.4 Výsledek operačního výkonu**

Pacient s odstraněnou štítnou žlázou musí po zbytek svého života užívat léky, které obsahují T3 a T4. Tuto terapii obstará lékař zabývající se vnitřním lékařstvím nebo endokrinolog, který pacientovi doporučil operaci [16].

### **6.1.5 Komplikace spojené s operací štítné žlázy**

Komplikace nebývají časté, jedná se ovšem o nesnadnou operaci, která má rizika související jednak s celkovou anestézií, ale také týkající se samotného chirurgického výkonu. Jako nezávažnou komplikaci můžeme označit potíže s hojením operovaného místa. Může nastat podkožní krvácení, vzniknout podkožní hematom, dále když se odstraní Redonův drén, může v jeho místě vzniknout nehnisavý výpotek, který ale může také zhnisat. Je možné, že rána na kůži se nezhojí dobře, na kůži mohou být vrásky, můžou se objevovat nerovnoměrná zesílení kůže. V průběhu času může vzniknout výrazná jizva. Tyto obtíže související s hojením se místně ošetřují nebo konzultují s plastickými lékaři. K závažným komplikacím patří hluboké krvácení tam, kde původně byla žláza uložena. Tuto obtíž ukáže rychlé naplnění sběrné nádoby drénu. V tomto případě se musí provést chirurgická revize za celkové anestezie [16].

Dále může dojít k poranění zvrtných nervů. Vzhledem k počtu provedených operací se trvalá paréza vyskytuje mezi 0,5–10 %. Pokud dojde k jednostrannému poranění, poruší se

hybnost určité hlasivky, následkem čehož se zhorší hlas. Tento chrapot je většinou nevýrazný. Pokud se nekontrolují hlasivky, může ujít pozornosti. Dýchání většinou není omezené. Ovšem pokud se poraní nervy oboustranně, hlasivky budou uloženy blízko sebe a nedokáží se oddálit. Mezi nimi bude málo místa, a z toho důvodu se výrazně omezí dýchání, hlavně nadechování. Pacient sice chraptí, ale jeho hlas je srozumitelný. Tato komplikace se musí řešit několikadenní umělou plicní ventilací v průběhu umělého spánku, nebo chirurgickým zákrokem, který vytvoří zevní otvor v přední stěně průdušnice pod hlasivkami. Nervy jsou velmi citlivé, a tedy náchylné k jejich poškození. Stačí pouhý tah za nerv, cévní podvázání nebo elektrokoagulace v blízkosti nervu. Pokud paréza vznikne těmito způsoby, je pouze na přechodnou dobu. Ovšem pokud se nerv přeručí nebo přímo poškodí vlivem elektrokoagulace nebo tím, že se podváže spolu s cévou, dojde k trvalé paréze. K oboustranné paréze zvrtných nervů dochází velmi zřídka. Jednostranné parézy bývají na dobu přibližně tří měsíců, poté se obnoví normální funkce hlasivky [16,18].

Další komplikací, ke které může dojít, je poškození horních nervů hrtanu, což může vést ke snížení citlivosti hrtanového vchodu a polykaná tekutina může zatékat do dýchacích cest. Schopnost hlasivek hýbat se je v pořádku, ale je omezena síla hlasu. Co se týká přechodné nebo trvalé parézy, platí zde podobné principy jako v případě nervů zvrtných. K vážným obtížím také patří poškození nebo vyoperování příštítných tělísek. Většinou jsou tato tělíska čtyři, ale dokonce jediné tělísko dokáže převzít funkci všech. Když dojde k poklesu hladiny vápníku v krvi, dochází například k brnění prstů na rukou a ke křečím, což se dá zvládnout podáváním léků. Pokud poklesne hladina vápníku v krvi přechodně, dá se to postupně upravit. Ovšem pokud poklesne hladina parathormonu, sníží se hladina vápníku v krvi natrvalo, pacient bude mít sklon ke křečím kosterních svalů, proto je nutná trvalá medikamentózní léčba. Trvalé snížení hladiny vápníku v krvi se vyskytuje velmi zřídka [16].

## **6.2 Operativní zákrok v očnici**

### **6.2.1 Uvolnění tlaku v očnici**

Jedná se o chirurgický zákrok, při kterém se odstraňuje kostní tkáň a někdy také tuková tkáň v oční jamce. Tato operace pomáhá zlepšit příznaky Gravesovy oftalmopatie a je nutná, aby nedošlo k oslepnutí. Cílem tohoto zákroku je vytvoření většího prostoru v očnici, aby se oči mohly vrátit zpět do své normální polohy [15].



### **6.2.2 Předoperační příprava**

Před operací je nutné pořídit snímek počítačovou tomografií (CT), aby lékaři prozkoumali oblast, ve které budou operovat. CT vyšetření se používá například pro kontrolu tloušťky kostí kolem očníce. Pacientovi se před operací provádí kompletní vyšetření očí, ke kterým patří i měření rozsahu vyboulení očí. Lékaři posuzují rizika a výhody operace [15].

### **6.2.3 Orbitální dekomprese**

Tato operace se obvykle provádí při celkové anestezii. Řez se obvykle vede v záhybu horního víčka nebo skrze výběžek, který je mezi horním a dolním víčkem na straně u nosu. Operátor poté s opatrností odstraní kostní část mezi nosem a okem a také z vnější stěny očníce. V některých případech se také odstraňuje část kostní tkáně pod okem. Když je odstraněna kostní tkáň, operátor získá přístup k tenkému obalu oka. Chirurg udělá v tomto obalu malé řezy, aby tuková tkáň a svaly, které jsou kolem oka, mohly proniknout do prostoru, který vznikl odstraněním kostní tkáně [15].

### **6.2.4 Pooperační průběh**

Po operaci se pacient monitoruje kvůli komplikacím. Podávají se léky na bolest, mohou být předepsány antibiotika a kortikosteroidy. Je důležité, aby pacient byl po operaci aktivní, ale má se vyhnout nadměrné zátěži po dobu deseti dnů až dvou týdnů. Pacient by se neměl předklánět ani zvedat nic těžkého po dobu jednoho týdne. Je potřeba, aby pacient konzultoval všechny instrukce se svým lékařem [3,8,15].

### **6.2.5 Komplikace spojené s orbitální dekompresí**

Mezi možná rizika patří dvojité vidění, nadměrné slzení, uzávěr slzného kanálku, úzkost, krvácení v okolí oka nebo z nosu, infekce dutin nebo oka, oslepnutí, poškození zrakového nervu, únik mozkomíšního moku, poškozená pozice očního víčka, necitlivost nebo bolest kolem očí, poškození rohovky nebo otok spojivky. Přes všechny komplikace se dá říci, že tato operace je bezpečná a pravděpodobnost závažných komplikací je nízká [15].

## 7 Testy poškozené štítné žlázy

Účinné jsou volné T3 a T4, tedy nevázané na transportní proteiny. Většinou se v laboratořích stanovují hladiny celkového T3 a T4. Existují látky, které snižují hladiny celkového T3 a T4, ale ne hladiny volných T3 a T4, na to je třeba myslet při interpretaci výsledků [4,19].

Při diagnostice činnosti štítné žlázy se sledují procesy v organismu, které se při onemocnění štítné žlázy mění. Často se podává jod  $^{131}$ , který je žlázou vychytáván. Když se ho vychytá více než 30 % za dvacet čtyři hodin, jedná o zvýšenou funkci štítné žlázy [19].

Vazebnou kapacitu TBG lze určit nepřímo *in vitro* testem. T3 značený  $I^{131}$  a adsorbující látka (například aktivní uhlí) se přidají ke vzorku krve pacienta, T3 se váže na TBG, zbytek se adsorbuje na aktivní uhlí, tím se určí vazebná kapacita TBG. U hyperfunkce štítné žlázy je TBG saturován T4, proto se značený T3 více váže na aktivní uhlí [19].

Poruchy štítné žlázy od poruch hypofýzy se rozlišují testem, při kterém je podán TSH a hodnotí se jeho vliv na vychytávání značeného jodidu. Pro stanovení TSH se využívají imunoanalytické metody. Vyšetřovanému se podají hormony T3 a T4, čímž se potlačí uvolňování TSH hypofýzou. Při hyperfunkci štítné žlázy je žláza málo citlivá k potlačení uvolňování TSH podanými hormony [3,4,19].

### 7.1 Určení základních chemických procesů v organismu pro ověření funkce štítné žlázy

Základní chemické procesy v organismu představují minimální hladinu produkované energie, která je nutná pro udržení základních funkcí života. Když sečteme energii potřebnou pro udržování bazálních procesů v organismu a energii potřebnou pro další činnost člověka, získáme velikost přeměny energie, což je celkové množství vyprodukovaného tepla. Pro měření bazálního metabolismu je třeba zajistit následující podmínky. Pacient nesmí dvanáct hodin před měřením vůbec jíst, musí být minimálně půl hodiny před měřením fyzicky i duševně uvolněn, musí při měření ležet, nesmí spát, naopak musí být bdělý a teplota okolí musí být v rozmezí 20 až 25 °C [19].

Prakticky lze základní chemické procesy v organismu stanovit následujícím způsobem. Za základních podmínek se dvakrát měří (dva intervaly po šesti minutách) spotřeba kyslíku pacientem. Tato spotřeba je upravena tak, aby odpovídala standardním podmínkám, teplotě a okolnímu tlaku. Ze zmíněných dvou stanovení spotřeby kyslíku se

vypočítá průměr, který se pak převádí na spotřebu kyslíku za hodinu tak, že se průměr vynásobí deseti. Získaný výsledek se pak vynásobí 4,825 kcal, což je energie (teplo) uvolněná při spotřebě jednoho litru kyslíku. Výsledek se vydělí povrchem těla, ten lze vypočítat dvěma způsoby (Rovnice 1 a 2). Výsledkem je číslo udávající základní chemické procesy v organismu v kilokaloriích na metr čtverečný [4,19].

Obvod v polovině délky stehna (cm) \* výška (cm) \* 2 = tělesný povrch (cm<sup>2</sup>).

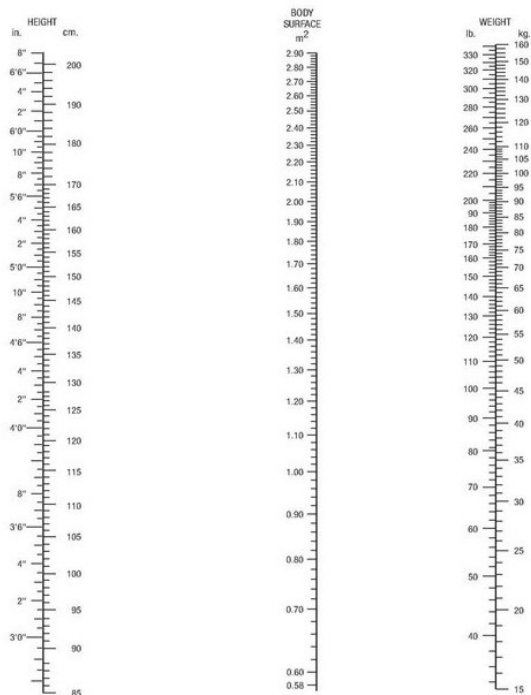
**Rovnice 1** - Výpočet tělesného povrchu [19]

$$S_B = 71,84 * v^{0,725} * g^{0,425}.$$

$S_B$  = tělesný povrch;  $v$  = výška v cm;  $g$  = hmotnost v kg.

**Rovnice 2** - Výpočet tělesného povrchu dle Du Bois [19]

Z rovnice Du Bois lze konstruovat graf, ze kterého lze odečtem výšky a váhy určit plochu těla (Obrázek 6). Základní chemické procesy v organismu jedince určitého pohlaví a věku se dají vypočítat. Aktuální číslo základních chemických procesů v organismu pacienta se vyjádří kladnou nebo zápornou odchylkou od fyziologické hodnoty, tato odchylka se vyjadřuje v procentech. Uveďme si vzorový výpočet (Rovnice 3-7). Pacient mužského pohlaví, ve věku 35 let, s výškou 170 cm a hmotností 70 kg měl spotřebu kyslíku během šesti minut v průměru 1,2 l, což je hodnota upravená na normální tlak a teplotu [19,20].



**Obrázek 6** - Graf tělesného povrchu podle rovnice Du Bois [20]

10 (počet šestiminutových intervalů v jedné hodině) \* 1,2 l = 12 l.

**Rovnice 3** - Spotřeba kyslíku pacientem za 1 hodinu [19]

$$4,825 \frac{\text{kcal}}{\text{l}} (\text{teplo vytvořené jedním litrem spotřebovaného kyslíku}) * 12 \text{ l} \cong 58 \text{ kcal}.$$

**Rovnice 4** - Uvolněné teplo (kcal) pacientem za 1 hodinu [19]

$$\text{Výše zmíněný vzorec (Du Bois)} \Rightarrow 18\,000 \text{ cm}^2 = 1,8 \text{ m}^2.$$

**Rovnice 5** - Tělesný povrch pacienta [19]

$$\text{Základní chemické procesy v organismu} = \frac{58 \text{ kcal}}{1,8 \text{ m}^2} \cong \frac{32,2 \text{ kcal}}{\text{m}^2}.$$

**Rovnice 6** - Bazální metabolismus pacienta (kcal/m<sup>2</sup>) [19]

Z Du Boisových standardů vyplývá hodnota bazálního metabolismu 39,5 kcal/m<sup>2</sup>/hod. Naměřen byl nižší bazální metabolismus a jeho odchylka se vyjádří od standardu v procentech:

$$\frac{39,5 - 32,2}{39,5} * 100 \% \cong 18,48 \%$$

**Rovnice 7** - Odchylka bazálního metabolismu od standardu [19]

Jde o odchylku zápornou, protože naměřená hodnota je nižší, než by měla být. Odchylka bazálního metabolismu od standardu v rozmezí -15 až +20 % je ještě fyziologická. Pokud má pacient zvýšenou funkci štítné žlázy, může tato odchylka překročit +50 až +75 %. Pokud má pacient sníženou funkci štítné žlázy, výsledek může být -30 až -60 % [19].

## 8 Laboratorní diagnostika Gravesovy choroby

Níže jsou popsány tři kroky vyšetřovacího postupu, který vede od podezření na hyperthyreózu až k diagnóze Gravesovy nemoci. Zvláštní situaci představuje gravidita. Během prvních tří měsíců těhotenství dochází k velkému nárůstu hladin choriového gonadotropinu (hCG), který stimuluje tvorbu T4 a T3 přes TSH receptory. Podobný efekt v důsledku vysokých hladin hCG nastává i při hydatiformní mole, což je útvar, který vzniká v děloze patologickým bujením embryonálního trofoblastu [3,4,21,22].

Pro diagnostiku zvýšené funkce štítné žlázy se používají i běžné laboratorní metody pro stanovení aktivity alkalické fosfatázy, hladiny kreatininu a celkového cholesterolu. V některých případech se také měří hladiny vápníku a fosforu v séru [21].

### 8.1 Thyreotropin

Pokud existuje podezření, že má pacient zvýšenou funkci štítné žlázy, vyšetřuje se hladina TSH imunoanalytickými metodami s mezí detekce okolo 0,01 mU/l. Referenční hodnoty TSH u dospělých jsou 0,4-5 mIU/l. Některé látky, jako antihistaminikum cyproheptadin, heparin nebo somatostatin a látky jemu podobné, interferují se stanovením a vedou k falešně sníženým hladinám TSH. Naopak falešně zvýšené hladiny mohou způsobit léky, které snižují funkci štítné žlázy nebo tricyklická antidepresiva zabraňující zpětnému vychytávání noradrenalinu a serotoninu [21].

### 8.2 Tyroxin

Stanovením volného T4 (fT4) se potvrzuje zvýšená funkce štítné žlázy, pokud předchozí test na TSH ukázal snížení TSH. Jeho stanovením se také sleduje účinek léčby hyperthyreózy antithyreoidálními látkami. K laboratornímu vyšetření se používá sérum, ve kterém je hladina fT4 stanovena imunochemicky. Referenční rozmezí fT4 u dospělého člověka je 9-25 pmol/l. Zvýšené hladiny fT4 způsobují heparin a léčiva, která uvolňují T4 z vazby transportního proteinu, např. furosemid. Naopak snížení hladiny fT4 způsobuje antibiotikum rifampicin nebo léky, které biotransformaci fT4 v játrech, což je např. antiepileptikum fenytoin [3,8,21]

### 8.3 Protilátky proti peroxidáze štítné žlázy

Pokud je i přes ultrazvukové nebo scintigrafické vyšetření příčina hyperthyreózy stále nejasná, přistoupí se k vyšetřování protilátek. Vyšetřují se protilátky proti receptoru TSH

(TSHR-Ab), který se nachází na epiteliích štítné žlázy, a protilátky proti tyroidální peroxidáze (TPO-Ab), respektive její antigenní struktuře na mikrozomech [21].

TPO-Ab jsou mírně zvýšeny u přibližně 7 % zdravých lidí a s věkem se zvyšují. Přibližně 15 % zdravých šedesátiletých žen má mírně zvýšené hladiny TPO-Ab. Výskyt TPO-Ab se také pozoruje ve více než 15 % případů, kdy pacient netrpí onemocněním štítné žlázy, ale má jinou autoimunitní chorobu. Onemocnění štítné žlázy na autoimunitním podkladu je prokázáno hladinou převyšující 1000 kU/l TPO-Ab. Přibližně 75 % pacientů, kteří mají Gravesovu chorobu, mají vysoké hladiny TPO-Ab. Tyto protilátky se vyšetřují ze séra imunochemicky. Referenční hodnoty u dospělého člověka nepřesahují 60 kU/l [21].

## **8.4 Protilátky proti TSH receptoru**

TSH receptory jsou spřaženy s G proteiny a skládají se ze 764 aminokyselin. Posttranslační úpravou se formují A a B řetězce TSH receptoru, které jsou propojeny disulfidickými můstky. Extracelulární A řetězec vytváří vlastní antigenní struktury, které jsou prezentovány MHC molekulami druhé třídy, což vede k aktivaci CD4+ T-lymfocytů, které jsou tolerantní k nevlastním strukturám. To může vést k tvorbě TSHR-Ab, jejichž hladiny se stanovují imunochemicky a referenční rozmezí je 0–2 IU/l [23].

### **8.4.1 Metody pro stanovení hladin protilátek proti receptoru pro thyreotropin**

Nejstarší testy pro stanovení TSHR-Ab používaly tkáň štítné žlázy od pacientů s Gravesovou chorobou a hovězí TSH, který byl značen jodem 125. Detekovala se inhibice vazby značeného TSH na receptory. Poté byly objeveny testy stanovení TSHR-Ab v kapalně fázi s uměle připravenými TSH. Tyto metody však měly nízkou citlivost. V devadesátých letech se vyvinuly testy pro stanovení TSHR-Ab na pevné fázi, kde již citlivost byla lepší. V dřívějších metodách se používalo pro detekci radioaktivní značení, ovšem v testech na pevné fázi se používá fluorescenční detekce. Další vývoj vedl k používání monoklonálních protilátek. Tyto protilátky byly označeny M22 a měly v kompetitivních testech nahradit značený hovězí TSH. Tím vlastně přišla na scénu třetí generace testů pro stanovení TSHR-Ab, které jsou výrazně citlivější. Plně automatizovaný elektrochemiluminiscenční test třetí generace má specifitu a citlivost 99 % pro diagnózu Gravesovy choroby při *cut-off* hodnotě 1,75 IU/l [23].

Biologické testy měří produkci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v kulturách lidských tyreocytů, které se inkubují se sérem pacienta. Testy třetí generace pro stanovení TSHR-Ab a biologické testy (cAMP) mají srovnatelné výsledky v předpovědi vývoje Gravesovy oftalmopatie. Biologický test je vhodný u pacientů, kteří mají Gravesovu oftalmopatii s normální funkcí štítné žlázy [23].

Při porovnání tří testů TSHR-Ab druhé a třetí generace u 128 pacientů s Gravesovou nemocí, kteří byli 18 měsíců léčeni tyreostatickými látkami, nebyly výsledky hodnot TSHR-Ab srovnatelné. Navzdory těmto rozdílům byly testy podobné v předpovědi návratu Gravesovy nemoci. Vyšší hladina TSHR-Ab byla zaznamenána u pacientů, kterým se vrátila Gravesova nemoc po léčbě methimazolem [23].

#### **8.4.2 Hladiny TSHR-Ab při léčbě Gravesovy nemoci**

Sto třicet jedna pacientům s Gravesovou nemocí byl náhodně přidělen způsob léčby, 48 z nich bylo léčeno tyreostatickými léky, dalších 47 podstoupilo operaci a 36 bylo léčeno radiojodem. Před zahájením léčby se u pacientů stanovily hladiny TSHR-Ab. Léčba trvala 5 let a hladiny protilátek se stanovovaly každé tři měsíce po dobu prvních tří let, následující dva roky každých šest měsíců. U pacientů léčených tyreostatikou a operačně byl zaznamenán postupný pokles hladin TSHR-Ab, přičemž u 70 až 80 % pacientů nebyly nalezeny žádné TSHR-Ab po 18 měsících léčby. Při léčbě radiojodem se v průběhu prvního roku zvyšovaly hladiny TSHR-Ab, ale v následujících letech již došlo k postupnému snižování. U přibližně jedné třetiny pacientů, kteří byli léčeni tyreostatikou, byla po ukončení léčby diagnostikována hyperfunkce štítné žlázy. Tito pacienti měli 18 měsíců po léčbě zvýšené hladiny TSHR-Ab, které se dále zvyšovaly, ale nepřekročily původní hodnoty naměřené před začátkem léčby. Rozdílné počáteční hladiny TSHR-Ab a rozdílné poklesy hladin TSHR-Ab během léčby korelují s postterapeutickým návratem hyperfunkce štítné žlázy. Existuje tedy vztah mezi hladinami TSHR-Ab a odpovědí na léčbu, kromě některých pacientů, kteří byli léčeni radioaktivním jodem [23].

#### **8.4.3 Hladiny protilátek proti receptoru pro thyreotropin a předpověď návratu nemoci**

U 50 až 67 % pacientů, kteří jsou léčeni tyreostatikou, dochází k návratu Gravesovy choroby, v případě pacientů léčených radiojodem je to 15 %. U pacientů léčených operačně se nemoc vrací u 10 % případů. Vzhledem k vysokému riziku návratu nemoci v případě léčby antityreoidálními léky je žádoucí předpovědět riziko návratu a případně upravit léčbu. Podle



biologických testů nebo testů první generace bylo 25 % pacientů na konci léčby pozitivních na TSHR-Ab, ale v podstatě byl jejich stav v pořádku. Naproti tomu 25 % pacientů, kteří byli negativní na TSHR-Ab, měli návrat nemoci. Podle toho by se dalo usuzovat, že hladiny TSHR-Ab nejsou dobrým ukazatelem toho, zda dojde nebo nedojde k návratu nemoci. Avšak citlivější a specifitější testy druhé a třetí generace byly v předpovědi návratu nemoci správnější [23].

Nejlepší citlivost, specifitu a pozitivní i negativní předpovědní hodnoty týkající se rizika návratu Gravesovy nemoci s výhledem na následujících 15 měsících, má test druhé nebo třetí generace s hodnotou *cut-off* 3,85 IU/l. Tento test se provádí na konci léčby tyreostatiky. Přibližně u pětiny pacientů, kteří mají hladinu TSHR-Ab menší než 3,85 IU/l, dochází k návratu nemoci. Ovšem k tomuto návratu dojde mnohem později, než u pacientů, kteří měli hladiny TSHR-Ab vyšší nebo rovny 3,85 IU/l. Téměř tři čtvrtiny pacientů s Gravesovou chorobou, kteří se léčili antityreoidálními látkami, mají návrat nemoci do čtyř let. Pokud mají pacienti při diagnóze Gravesovy choroby hladiny TSHR-Ab vyšší než 12 IU/l a jsou léčeni thionamidem, je u nich riziko návratu nemoci 56 % do dvou let a 84 % do čtyř let. Pokud v době ukončení léčby thionamidem má pacient hladinu TSHR-Ab rovnu nebo vyšší než 1,5 IU/l, je riziko návratu nemoci ve dvou letech 65 %, ve čtyřech letech pak 82 %. Dobrou předpovědní hodnotu má také stanovení hladin TSHR-Ab čtyři týdny po ukončení terapie tyreostatiky [23].

U 37 % ze 178 pacientů, kterým byla nově diagnostikována Gravesova choroba a byli 12 měsíců léčeni tyreostatiky, byl zaznamenán návrat nemoci ve dvou letech po vysazení tyreostatik. Při posuzování návratu nemoci po léčbě se u pacientů sledovaly faktory jako jsou věk (dvě skupiny s hranicí čtyřiceti let), velikost strumy (dvě kategorie), hladina fT4 (dvě skupiny s hranicí 40 pmol/l) a hladiny TSHR-Ab (tři kategorie s hranicemi 6 a 20 IU/l). Podle toho byli pacienti rozděleni do tří tříd s různými riziky návratu nemoci. Navíc byli pacienti rozděleni do dalších čtyř tříd na základě genetického rizika. Pacienti, kteří byli zařazeni do nejvyšších tříd podle obou hledisek, mají pravděpodobnost návratu nemoci podle první skupiny tříd 68 % a podle druhé skupiny 84 %. Podle tohoto modelu by se mohla upravovat léčba pacientům, kterým byla nově diagnostikována Gravesova choroba, ale vzhledem k ekonomické stránce genetického testování to v praxi není běžné [23,24].

#### 8.4.4 Hladiny protilátek proti receptorům pro thyreotropin a léčba

Pokud se stanovují hladiny TSHR-Ab před ukončením léčby tyreostatiky, je správnost předpovědi návratu nemoci vyšší než 95 %. Když se hladiny TSHR-Ab nestanovují, klesá správnost předpovědi nemoci na 50 až 67 %. Stanovením hladin TSHR-Ab po dvanácti měsících léčby tyreostatiky s *cut-off* hodnotou 7,5 IU/l nebo po osmnácti měsících s *cut-off* hodnotou 3,85 IU/l je předpověď návratu Gravesovy nemoci s pravděpodobností vyšší než 96 %. Hladiny TSHR-Ab by se měly stanovit při určení diagnózy a dále při léčbě tyreostatiky po dvanácti nebo osmnácti měsících od ukončení léčby, aby se zjistilo, kteří pacienti mají zvýšené riziko návratu nemoci. Také se tímto způsobem identifikují ti, kteří mají karbimazolem trvale inhibovanou sekreci TSH. Je také doporučeno stanovit hladiny TSHR-Ab před přerušением léčby antityreoidálními látkami. Pokud je hladina protilátek stále zvýšená, pokračuje se léčbou radiojódem, operačně nebo se podávají nízké dávky tyreostatik s kontrolováním funkcí štítné žlázy a stanovením hladiny TSHR-Ab za dalších 12-18 měsíců [23].

Testy pro stanovení TSHR-Ab s hodnotami *cut-off* popsány výše (7,5 IU/l a 3,85 IU/l), provedené po 12 a 18 měsících léčby tyreostatiky předpovídají, že se nemoc nenavrátil s pravděpodobností 44 a 76 %. Hladiny TSHR-Ab pod hodnotami *cut-off* úplně nevylučují riziko návratu nemoci, ale vyjadřují nižší riziko návratu nemoci po několik měsíců od ukončení léčby tyreostatiky. V případech negativní předpovědi se doporučuje testovací kontrolní kalendář, kdy po dobu šesti měsíců od ukončení léčby by se měly stanovovat hladiny TSHR-Ab každé dva až tři měsíce, během dalšího půl roku čtyřikrát až šestkrát každý měsíc a dále každých šest až dvanáct měsíců. Pokud se u těchto pacientů objeví příznaky hyperfunkce štítné žlázy, měli by to hlásit svému praktickému lékaři [23].

Pokud se zvažuje léčba tyreostatiky, odpovědná osoba musí mít na paměti náklady a vedlejší účinky takové léčby. Náklady léčby jsou vyšší kvůli potřebě pravidelných kontrol činnosti štítné žlázy a návštěvám klinických specialistů. Léčba radiojódem vyžaduje po pacientovi, aby počítal s jistými opatřeními souvisejícími s radiační bezpečností. Především by se měl co nejméně stýkat s dětmi a těhotnými ženami po dobu až čtyř týdnů. S radiojodovou léčbou se pojí riziko zhoršení Gravesovy oftalmopatie. Provádí se tedy ochranná léčba steroidy u pacientů, kteří mají lehkou nebo neaktivní Gravesovu oftalmopatii, ale jsou u nich rizikové faktory, které napovídají tomu, že se nemoc bude vyvíjet. Jedná se o zvýšené hladiny TSHR-Ab, klinické skóre aktivity větší nebo rovno jedné a kouření tabákových výrobků. Totální tyroidektomie je léčbou definitivní [23].

## **Závěr**

V této bakalářské práci, která je zaměřena na Gravesovu chorobu neboli Graves-  
Basedowovu nemoc, byly detailně popsány hormony štítné žlázy a chemokiny, jež hrají  
důležitou úlohu při vzniku tohoto onemocnění. Dále se práce věnovala možnostem terapie,  
kdy i přes rizika možného návratu nemoci, má medikamentózní léčba největší úspěšnost, i  
přesto že rozdíly s dalšími způsoby léčby nejsou velké. Závěr práce byl věnován laboratorním  
metodám používaných nejen pro diagnostiku nemoci, ale také pro posuzování jejího vývoje.

## 9 Použitá literatura

1. **Kumar, V., Abbas, A. K. a Fausto, N. a kol.** *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia : Saunders, 2010. 978-1-4160-3121-5.
2. **Smyth, P.** Milestones in European Thyroidology (MET). *ETA*. [Online] European thyroid association. [Citace: 28. Březen 2020.]
3. **Silbernagel, S. a Despopoulos, A.** *Atlas fyziologie člověka*. Praha : Grada, 2004. 80-247-0630-X.
4. **Murray, R. K., Granner, D. K. a Mayes, P. A. a kol.** *Harperova Biochemie*. Jinočany : Lange medical book, 2002. 80-731-9013-3.
5. **Ganong, W. F.** *Přehled lékařské fyziologie*. Praha : Galén, 2005.
6. **Harvey, J. T. a Anderson, R. L.** Lid lag and lagophthalmos: a clarification of terminology. *Ophthalmic surgery* 12, 338-340, 1981.
7. **Šafarčík, K.** *CD\_DS3*. [Dokument] Praha : MZČR, 1998.
8. **Slíva, J. a Votava, M.** *Farmakologie*. Praha : Triton, 2011. 978-80-7387-500-8.
9. **Marshall, W. J., Lapsley, M. a Day, A. P. a kol.** *Clinical Biochemistry*. Amsterdam : Elsevier, 2014. 978-0-7020-5478-5.
10. **Schneiderka, P.** *Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi*. [Online] SEKK, 15. Listopad 2003. [Citace: 10. Duben 2020.] 80-238-9775-6.
11. **Anyetei-Anum, C. S., Roggero, V. R. a Allison, L. A.** Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *Journal of Endocrinology* 237, 19-34, 2018.
12. **Klener, P.** *Cytokiny ve vnitřním lékařství*. Praha : Grada, 1997.
13. **Gonnella, D.** The Th1 chemokine MIG in Graves' ophthalmopathy. *La Clinica Terapeutica* 170, 368-372, 2019.
14. **Berthoud, T. K., Dunachie, S. J. a Todryk, S. a kol.** MIG (CXCL9) is a more sensitive measure than IFN- $\gamma$  of vaccine induced T-cell responses in volunteers receiving investigated malaria vaccines. *Journal of Immunological Methods* 340, 33-41, 2009.

15. **Boboridis, K. G. a Bunce, C.** Surgical orbital decompression for thyroid eye disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12, 1-19, 2011.
16. **Harness, J. K., Fung, L. a Thompson, N. W. a kol.** Total thyroidectomy: complications and technique. *World Journal of Surgery* 10, 781-786, 1986.
17. **Pafko, P.** *Základy speciální chirurgie*. Praha : Galén, 2008. 978-80-7262-402-7.
18. **Hoch, J. a Leffler, J.** *Speciální chirurgie*. Praha : Maxdorf, 2011. 978-80-7345-253-7.
19. **Harper, H.** *Přehled fyziologické chemie*. Praha : Avicenum, 1977.
20. **Ghanem, R. T., Al-Selevany, B. K. a Habeeb, M. A.** Body mass index and blood pressure influences on left ventricular diastolic function, mass and geometry. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5, 2409-2428, 2016.
21. **Zima, T.** *Laboratorní diagnostika*. Praha : Galén, 2002. 80-726-2201-3.
22. **McCarthy, F. P., Lutomski, J. E. a Greene, R. A.** Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *International Journal of Women's Health* 6, 719-725, 2014.
23. **Shyamasunder, A. H. a Abraham, P.** Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 86, 652-657, 2017.
24. **Ghorban, K., Ezzeddini, R. a Eslami, M. a kol.** PTPN22 1858 C/T polymorphism is associated with alteration of cytokine profiles as a potential pathogenic mechanism in rheumatoid arthritis. *Immunology Letters* 216, 106-113, 2019.
25. **Štern, P.** *Obecná a klinická biochemie: pro bakalářské obory studia*. Praha : Karolinum, 2011. 978-80-246-1979-8.
26. **Čihák, R.** *Anatomie 3*. Praha : Grada, 2004. 80-247-1132-X.
27. **Halliday, D., Resnick, R. a Walker, J.** *Fyzika: vysokoškolská učebnice obecné fyziky*. Brno : Vutium, 2000. 80-214-1868-0.
28. **Rohen, J. W., Yokochi, C. a Lütjen-Drecoll, E.** *Anatomie člověka: fotografický atlas systematické a topografické anatomie*. Praha : Triton, 2008. 978-80-7387-131-4.
29. **Mačák, J. a Mačáková, J.** *Patologie*. Praha : Grada, 2004. 80-247-0785-3.