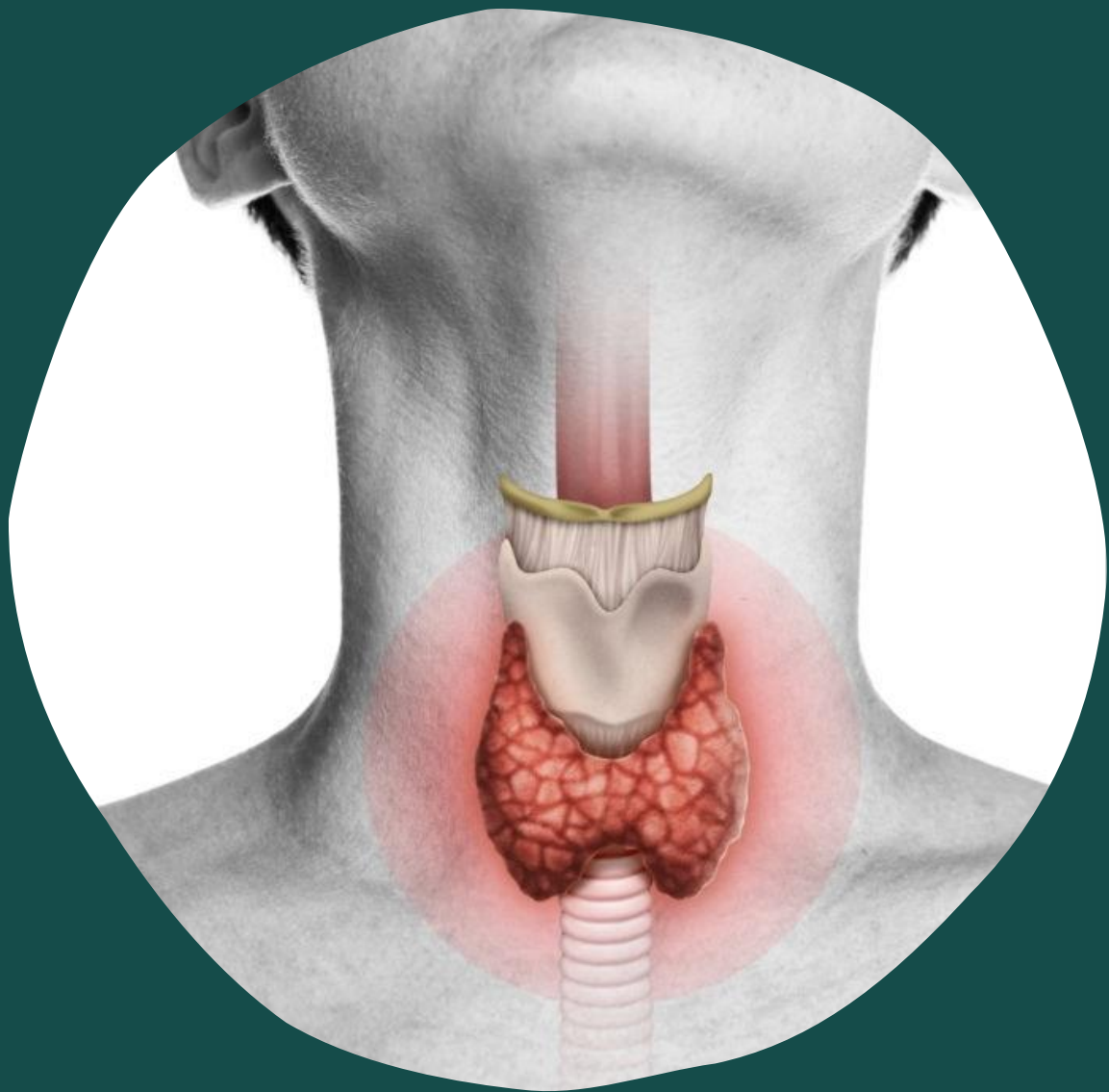


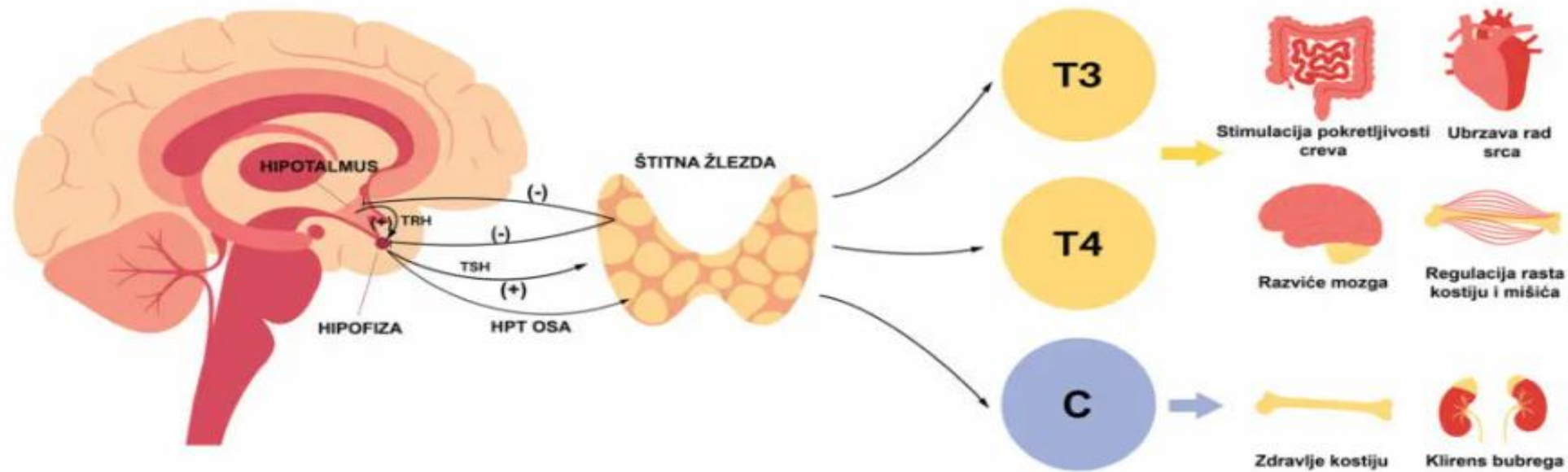


Poremećaji rada štitne žlijezde

Milica Pešut, dr med

20.11.2023.

Hipotalamo-hipofizno-tiroidna osovina



Hipotireoza

- Hipotireoza je stanje hipometabolizma koje nastaje kao posljedica smanjenog lučenja hormona štitnjače.
- Hipotireoza je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz prevalenciju 1-2% u žena i 0,2% muškaraca, a prevalencija subkliničke hipotireoze iznosi čak 5-20%.

Klasifikacija hipotireoze

Prema vremenu nastanka:

- Kongenitalni hipotireoidizam
- Stečeni hipotireoidizam

Prema tkivnoj strukturi odgovornoj za hipotireoidizam:

- Primarni (štitna žlijezda)
- Sekundarni (hipofiza)
- Tercijarni (hipotalamus) hipotireoidizam

Prema kliničkoj slici:

- Klinički ili manifestni hipotireoidizam
- Subklinički hipotireoidizam

Primarna hipotireoza

Primarna hipotireoza je uzrok 95% svih slučajeva hipotireoze.

Uzroci primarne hipotireoze:

1. Kongenitalna hipotireoza

2. Stečena hipotireoza

- **autoimuni tireoiditis (Hashimoto tireoiditis) – najčešći uzrok**

- operativno uklonjeno tireoidno tkivo

- primjena J -131 u liječenju Gravesove hipertireoze

- zračenje vrata zbog tumora glave i vrata

- primjena lijekova (tireostatici, amiodaron, litij, interferon alfa)

- nedostatak joda u ishrani

- infiltrativne bolesti štitnjače - amiloidoza

Primarna hipotireoza

- Primarnu hipotireozu karakteriše visoka koncentracija TSH, a snižena koncentracija FT4 u serumu.
- Subklinička hipotireoza je stanje blago povišenog TSH uz normalnu koncentraciju FT4 u serumu.

Centralna hipotireoza

Sekundarna hipotireoza – izostanak sekrecije TSH

- tumori hipofize
- stanje nakon operacije i/ili zračenja hipofize

Tercijarna hipotireoza – izostanak sekrecije TRH:

- tumori hipotalamusa
- infekcije (encefalitis)
- sistemske bolesti (sarkoidoza)

Glavna karakteristika centralne hipotireoze je nizak ili nedovoljno povišen nivo TSH uz snižen nivo FT4 u serumu.

Klinička slika hipotireoze

- Umor
- Bolnost mišića, grčevi u mišićima
- Smanjenje koncentracije
- Oslabljena memorija, mentalno usporavanje
- Nepodnošenje hladnoće
- Opstipacija
- Bradikardija
- Blijeda, suha, hladna koža
- Hrapav glas
- Neregulirani menstrualni ciklusi, sterilitet
- Hiperlipidemija
- Struma
- Povećanje tjelesne težine
- Hipotermija
- Niži krvni tlak
- Ataksija
- Lomljiva kosa i opadanje kose
- Periorbitalni edem, otok lica
- Depresija

Fizikalni pregled

- Mjerenje tjelesne težine (povećanje)
- Mjerenje krvnog pritiska (niži krvni pritisak)
- EKG (bradikardija i mikrovoltaža)
- Palpacija štitne žlijeze (može biti prisutna struma)
- Koža: blijeda, suha, peruta se, hladna
- Kosa: lomljiva i opada
- Neurološki pregled (usporen govor i usporen tok misli)
- Prisustvo edema periorbitalno, pretibijalno, otok lica

Algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze

- **TSH u serumu je prvi test za otkrivanje poremećaja funkcije štitne žlijezde.**
- TSH u granicama normale – pacijent u eutireozu i nije potrebno dalje određivanje hormona štitne žlijezde.
- TSH 5-10 mU/l potrebno je nalaz ponoviti za 2-3 mjeseca uz određivanje fT4.
- TSH veći od 10mU/l potrebno je odraditi fT4:
 - fT4 snižen – primarna hipotireoza
 - fT4 uredan do blago povišen – supklinička hipotireoza
- U slučaju primarne hipotireoze korisno je odraditi antitijela na tireoidnu peroksidazu u serumu (TPO)
 - povišene vrijednosti anti TPO – hronični autoimuni Hashimoto tireoiditis
 - negativna anti TPO – TPO negativni hronični tireoiditis (izuzetno rijetko infiltracija štitnjače)
- Kod sumnje na centralnu hipotireozu potrebno uraditi TSH i fT4 i uputiti na dalju obradu radi utvrđivanja uzroka poremećaja (bolesti hipofize ili hipotalamusa)

Preporuke za praćenje bolesnika za hipotireozom

- Kod povišenih vrijednosti TSH neophodno je pacijenta uputiti endokrinologu ili spec. nuklearne medicine radi uvođenja terapije i eventualne potrebe za daljom dijagnostičkom obradom (UZV, punkcija štitne žlijezde).
- 6-8 sedmica nakon uvođenja terapije pacijenta uputiti na kontrolni pregled specijaliste s nalazim fT4 i TSH ili nakon svake promjene doze lijeka pri kontrolnim pregledima.
- Pri pojavi simptoma vezanih sa smanjen radi žlijezde ili povišen (jatrogena hipertireoza) potrebno uputiti na kontrolu sa nalazom TSH.
- Kod bolesnika s pozitivnim anti TPO antitijelima potrebno je uputiti na kontrolu na viši nivo sa nalazim TSH, fT4 i fT3 svakih 6 mjeseci.
- Kod bolesnika sa negativnim anti TPO antitijelima pacijenta uputit na viši nivo jednom godišnje na kontrolu sa nalazim TSH, fT3 i fT4.

Faktori rizika

- Prisustvo difuzne ili nodozne strume
- Ranije liječenje od Gravesove bolesti, subakutnog tireoiditisa, postpartalnog tireoiditisa
- Pozitivna porodična anamneza autoimune bolesti štitnjače
- Radioterapija u predjelu vrata
- Upotreba lijekova koji utiču na tireoidnu funkciju (litijum karbonat, amiodaron, interferon alfa)
- Pozitivna lična/porodična anamneza na autoimune bolesti (vitiligo, perniciozna anemija, DM I, celijakija, Sjogrenov sindrom)
- Bolesti hipofize ili hipotalamusa
- Stariji bolesnici
- Hiperholesterolemija
- Down-ov ili Turner-ov sindrom

Terapija hipotireoze

- Levotiroksin-natrij je terapija izbora za hipotireozu.
- Lijek se uzima na prazan stomak sa čašom vode i najmanje 30 minuta poslije ne uzimati hranu, pića ili druge lijekove.
- Ako osoba uzima preparate feruma ili kalcija ne uzimati ih najmanje 2 sata nakon terapije.
- Terapijska doza lijeka za potpunu nadoknadu je 1,5-2 μg po kilogramu tjelesne težine.
- Kod muškaraca ispod 40 godina i žena ispod 50 godina bez komorbiditeta počinje se sa punom dozom supstitucije.
- Kod starijih osoba i svih sa srčanim bolestima počinje se sa najmanjom dozom od 25 $\mu\text{g}/\text{dan}$ koja se postepeni povećava po 25 $\mu\text{g}/\text{dan}$ na 15 dana do potpune doze supstitucije.
- Ako se tokom podizanja doze lijeka pojave kardiološke smetnje, potrebno je dozu vratiti na prethodnu na kojoj nije bilo reakcije i ponovo pokušati povećanje nakon 15 dana.

Terapije hipotireoze

- Nuspojave na lijek levotiroksin-natrij (obično nastaju kod prekomjernog doziranja):
 - stenokardija
 - aritmija
 - tahikardija
 - grčevi skeletnih mišića
 - tremor
 - razdražljivost
 - proliv, povraćanje
 - gubitak tjelesne težine
 - nesanica
 - znojenje

Kongenitalni hipotireoidizam

- U BiH je obavezan neonatalni skrining na kongenitalnu hipotireozu.
- Krv iz pete na posebnom filter papiru se prikuplja kod novorođenčadi starosti 2-5 dana.
- Prevalenca kongenitalnog hipotireoidizma je 1:4000 živorođene djece.
- Dva puta češće se javlja kod ženske djece.
- Ukoliko se bolest ne dijagnostikuje na vrijeme i uvede supstituciona terapija razvija se ireverzibilna mentalna retardacija.
- Levotiroksin-natrij je lijek izbora u dozi do 4 μg po kilogramu tjelesne težine.
- Kod starije djece simptomi mogu biti teški ali su reverzibilni.
- Posljedica hipotireoze kod starije djece je usporen rast i polno sazrijevanje.

Hipotireoza u trudnoći

- Preporučuje se određivanje TSH kod svih trudnica na početku trudnoće jer pravovremenom dijagnozom i terapijom izbjеće se neželjene posljedice hipotireoze po majku i fetus.
- Neotkrivena hipotireoza može negativno djelovati na neuropsihološki razvoj i preživljavanje fetusa.
- Preporučuje se adekvatno liječenje i održavanje TSH ispod 2,5 mU/l kako bi se prevenirale neželjene posljedice.
- Određivanje tiroidnih hormona je uvršteno u ispitivanje uzroka infertiliteta.

Hipotireoza u trudnoći

- U prvom trimestru je povišen humani horionski gonadotropin koji je slične strukture kao TSH pa stimulira sekreciju tiroksina.
- Odgovor hipofize na porast tiroksina u serumu je smanjenje sekrecije i smanjena koncentracija TSH u serumu.
- Povišena koncentracija TPO antitijela u serumu potvrđuje dijagnozu autoimunog hipotireoidizma.
- U II i III trimestru ukupni tiroksin je za 1,5 puta veći nego kod negravidnih žena zbog porasta TBG.
- Kod eutiroidnih trudnica sa pozitivnim TPO antitijelima obavezno je mjerenje TSH tokom trudnoće i nakon poroda zbog mogućeg razvoja hipotireoze.

Terapije hipotireoze u trudnoći

- Žene koje su uzimale levotiroksin prije trudnoće imaju potrebu za povećanjem doze za 25-50%.
- Supstitucionalna terapija u trudnoći iznosi 2-2,4 µg po kilogramu tjelesne težine.
- Potreba za povećanjem doze se javlja 4-6 nedjelje od koncepcije.
- Ukoliko se u trudnoći postavi dijagnoza hipotireoze terapija se može uvesti u punoj dozi.
- TSH se prati na 6-8 nedjelja.
- U roku od 4 nedjelje nakon porođaja stižu se uslovi za smanjenje doze lijeka na onu prije trudnoće.
- Nakon porođaja potrebno je češće praćenje tiroidne funkcije zbog češćeg javljanja postpartalnog tireoiditisa kod osoba sa povišenim TPO antitijelima.
- Levotiroksin-natrij se luči u majčinom mlijeku ali količina nije dovoljna da uzrokuje hipertireozu ili supresiju sekrecije TSH kod djeteta.

Hipertireoza

- Hipertireoza je hipermetabolički sindrom izazvan povišenom koncentracijom hormona štitnjače u serumu.
- Povišen nivo hormona djeluje na gotovo sve sisteme organa u tijelu izazivajući tireotoksikozu.
- Neophodno je utvrditi uzrok tireotoksikoze jer je različit terapijski pristup i prognoza bolesti.

Hipertireoza

Najčešći oblici hipertireoze:

- **Difuzna toksična struma (Gravesova bolest)** je autoimuna bolest štitnjače koja nastaje zbog stvaranja i djelovanja stimulirajućeg antitijela na receptor TSH (Tsab).

Najčešći uzrok hipertireoidizma koji se javlja 80-90% slučajeva. Karakteriše je difuzna struma i infiltrativna oftalmopatija. Nalaz povišenog TSab je dijagnostički specifičan za Gravesovu bolest.

- **Toksična multinodularna struma (Plummerova bolest)**

Uzrok je hipertireoidizma 15-20 % slučajeva. Prisutno je više nodusa u štitnoj žlijezdi.

Uvećanje je često praćeno dislokacijom traheje.

Hipertireoza

- **Toksični adenom**

Radi se o solitarnom nodusu tvrdo-elastične konzistencije koji autonomno proizvodi i luči hormone štitnjače. Uzrok je hipertireoidizma 3-5% slučajeva. Češće se nalazi kod mlađih osoba. Na ultrazvuku se prikazuje jedan čvor koje je veći od 2,5cm.

- **Subakutni tireoiditis** je upala štitnjače koja dovodi do prolazne tireotoksikoze i obično nastaje nakon virusne infekcije respiratornog sistema.

Karakteriše ga jak bol iznad štitne žlijezde, koji se širi prema vilici i ušima, a prate ga groznica, malaksalost i subfebrilne temperature. Žlijezda je difuzno uvećana, tvrda i bolna na palpaciju.

Hipertireoza

Simptomi bolesti:

- Nervoza
- Anksioznost
- Hiperaktivnost
- Pojačano znojenje
- Nepodnošenje vrućine
- Palpitacije

Dijagnoza se postavlja ukoliko je niska vrijednost TSH u serumu uz visoku vrijednost fT3 i fT4.

Znakovi bolesti:

- Tahikardija ili atrijalna fibrilacija
- Hipertenzija
- Topla i znojna koža
- Tremor ruku
- Mišićna slabost
- Gubitan na TT iako je apetit uredan
- Oligomenoreja ili amenoreja
- Oftalmopatija
- Pretibijalni edemi

Terapija hipertireoidizma

- Uvođenje terapije kod hipertireoze je u nadležnosti endokrinologa ili spec. nuklearne medicine.
- Postoje tri vrste liječenja:
 - medikamentno (beta blokatori i tireostatici)
 - terapija radioaktivnim jodom
 - hirurški tretman

Terapija hipertireoidizma

- **Beta-blokatori** se uključuju na samom početku bolesti da bi se kontrolisali hiperadrenergički simptomi (palpitacije, tahikardija, pojačano znojenje, anksioznost).

Beta blokatori su kontraindikovani kod pacijenata sa težim stepenom opstruktivne bolesti pluća i bolesti srca u vidu smetnje provođenja. U tom slučaju se mogu uključiti blokatori kalcijumskih kanala kao što je verapamil.

- Beta blokatori koji se koriste u terapiji su:
 - **atenolol** – početna doza 25-50mg na dan i povisuje se do doze koja redukuje hiperadrenergične simptome a maksimalno do 200mg/dan
 - **metoprolol** – početna doza 25-50mg dva puta na dan i propisuje se do doze koja redukuje simptome a maksimalno do 200mg/ dan.
 - **propranolol** – početna doza 40-60mg podjeljeno u dvije ili tri doze do maksimalne doze od 120mg. Prednost naspram drugih beta-blokatora je jer smanjuje stvaranje T3 iz T4 blokiranjem enzima koja vrši dejodinaciju.

Terapija hipertireoidizma

- **Tireostatici**

- **Tiamazol** – lijek izbora u liječenju hipertireoze. Maksimalna dnevna doza lijeka je 120mg.

- Tiamazol se ne preporučuje kod trudnica u prvom trimestru trudnoće zbog teratogenog efekta.

- **Propiltiouracil** – uključuje se kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću i trudnica koje su u prvom trimestru trudnoće, a nakon čega se lijek može zamijeniti tiamazolom. Početna doza je 300mg/dan podijeljena u tri doze a maksimalna doza je 900mg/dan podijeljena u tri doze.

- Nakon uvođenja tireostatika u terapiju neophodno je na 4-6 sedmica određivati TSH i fT4 u serumu. Postizanjem eutireoidnog stanja učestalost testiranja smanjiti na 3 mjeseca.

- **Tokom terapije tireostaticima obavezna je kontrola krvne slike i jetrenih enzima, jer mogu da nastanu po život opasne nuspojave kao što su agranulocitoza i toksično oštećenje jetre.**

Terapija hipertireoidizma

- **Radioaktivni jod** – koncentriše se u štitnoj žlijezdi i uništava tkivo žlijezde. Kod većeg broja pacijenata se nakon terapije razvije hipotireoza te je potrebno pratiti funkciju žlijezde nakon terapije na 4-6 sedmica a u slučaju održavanja eutiroidnog stanja smanjiti praćenje na godinu dana.

Ova terapija se ne preporučuje pacijentima mlađim od 35 godina.

- **Hirurška terapija** – primjenjuje se u liječenju hipertireoze kad prethodnim mjerama liječenja nije postignuto eutiroidno stanje ili se događaju česti relapsi hipertireoze. Može se izvršiti totalna ili parcijalna tiroidektomija, zavisno od uzroka bolesti.

Literatura

- https://porodicnamedicina.com/images/download/klinicki_vodici/Oboljenja-stitne-zlijezde/HiperIHipotireoza.pdf
- <https://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-poremecaja-rada-stitaste-zlezde1.pdf>
- Skupina autora, Dijagnostičko-terapijski postupci za primarnu zdravstvenu zaštitu, Mostar, 2018.



HVALA NA PAŽNJI