

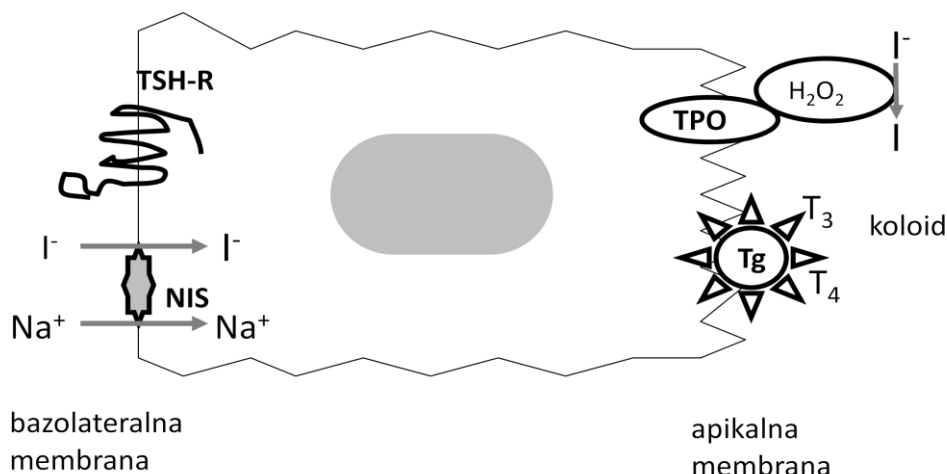
DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLEZNI ŠČITNICE

Učno gradivo za študente programa Medicinska fizika

Avtorica: Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med.

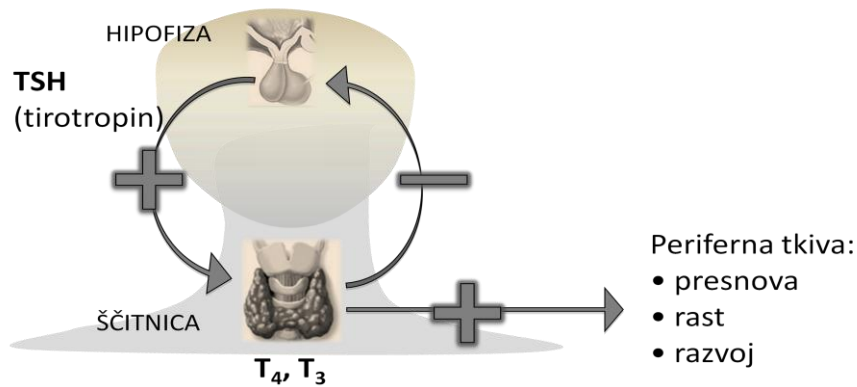
Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični venter Ljubljana

Za razumevanje vzrokov in mehanizmov, ki vodijo do različnih oblik hipotiroze, moramo dobro poznati delovanje zdrave ščitnice. Ščitnična celica ali tirocit ima na svoji membrani specifične ščitnične antigene, to so beljakovine, ki so nujne za tvorbo ščitničnih hormonov (Slika 1). **NIS (natrijev-jodidni simporter, Na^+/I^- simporter) je pomembna transportna beljakovina na bazalni membrani tirocita, ki z aktivnim transportom prenaša jodid v celico proti koncentracijskemu in elektrokemijskemu gradientu. Poleg jodida prenaša NIS v tirocit še nekatere druge molekule, kot je Tc-99m pertehnetat, ki ga uporabljamo za scintigrafijo ščitnice.** Encim TPO (tiroidna peroksidaza) na apikalni membrani v prisotnosti H_2O_2 (vodikov peroksid) jodid oksidira, nato pa jodira tirozilne ostanke, ki se nahajajo na veliki molekuli Tg (tiroglobulin) ter katalizira povezavo jodiranih tirozilnih ostankov v ščitnična hormona T_3 (trijodtironin) in T_4 (tiroksin). Na bazalni membrani tirocita leži TSH-R (receptor za TSH), na katerega se veže TSH (thyroid-stimulating hormon, tirotropin) in z vezavo stimulira vse signalne poti v celici.



Slika 1. Ščitnični antigeni na površini tirocita. NIS, Na^+/I^- simporter; Tg, tiroglobulin; TPO, tiroidna peroksidaza; TSH-R, receptor za TSH.

TSH je hormon, ki ga izloča hipofiza. Ta uravnava delovanje ščitnice z mehanizmom negativne povratne zanke (Slika 2). Izločanje TSH iz hipofize se manjša, če se serumska koncentracija ščitničnih hormonov povečuje, in večja, če se serumska koncentracija ščitničnih hormonov zmanjšuje.



Slika 2. Delovanje ščitnice uravnava hormon hipofize TSH (tirotropin).

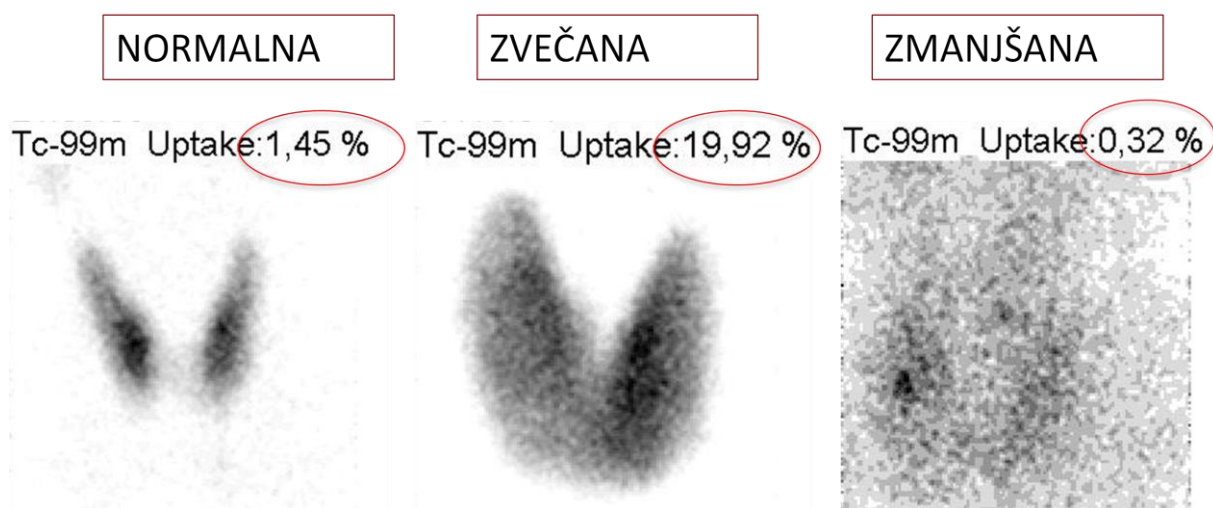
Ščitnični hormoni uravnavaajo presnovne procese v telesu, nujni so za rast in razvoj, pa tudi za uravnavanje delovanja vseh organov in tkiv. Zato njihovo pomanjkanje ali presežek učinkuje na vsa telesna tkiva –na centralni živčni sistem in psihično stanje bolnika, na dihala, srce in ožilje, prebavila, mišice in skelet, rodila, ledvice, na metabolizem lipidov, hematopoetski in endokrini sistem, pa tudi na govor, kožo, lase in nohte. **Stanje pomanjkanja ščitničnih hormonov imenujemo hipotiroza, stanje presežka ščitničnih hormonov v telesu pa imenujemo hipertiroza.** Tako hipotiroza kot hipertiroza sta sindroma, ki se izražata s kombinacijo simptomov in znakov.

DIAGNOSTIKA BOLEZNI ŠČITNICE

Ko ugotovimo hipotirozo ali hipertirozo, je potrebno opredeliti njen vzrok oziroma bolezen, ki je stanje povzročila. Bolezen opredelimo s pomočjo različnih preiskav, ki jih opravi tirolog (specialist za bolezni ščitnice). Sem sodijo:

1. Anamneza: je pomemben del diagnostičnega postopka, kjer ob pogovoru z bolnikom pridobimo informacije, kot so bolnikove težave, morebitne znane ščitnične bolezni in avtoimunske bolezni, zdravljenje z radioaktivnim jodom, tiroidektomija (operacija ščitnice) ali obsevanje vratne regije v preteklosti in jemanje zdravil, ki bi lahko vplivala na delovanje ščitnice (na primer amiodaron).

2. Klinični pregled: je pregled bolnika, kjer smo pri opredelitvi ščitnične bolezni pozorni predvsem na znake motnje delovanja ščitnice, golšo (tipno povečano ščitnico) in brazgotino po operaciji ščitnice na vratu.
3. Laboratorijske preiskave: vključujejo določitev TSH, prostih ščitničnih hormonov ter ščitničnih protiteles, ki so ključna za opredelitev avtoimunske bolezni ščitnice.
4. Ultrazvok ščitnice: s pomočjo ultrazvoka ocenimo velikost, strukturo in prekrvljenost ščitnice ter morebitne spremembe v ščitnici. Med preiskavo bolnik leži na hrbtu, vrat ima podložen, glavo pa nagnjeno nazaj. S pomočjo ultrazvoka lahko izvedemo tudi ultrazvočno vodeno punkcijo ščitnice in ocenimo naravo citološkega punktata.
5. **Scintigrafija ščitnice**: je slikovna preiskava, ki nudi informacije o aktivnosti posameznih delov ščitnice. Za izvedbo preiskave v bolnikovo telo vnesemo radioaktivno snov, kot so Tc-99m pertehnetat, I-123 (jod-123) ali I-131 (jod-131), ki vstopajo v tiroците s pomočjo NIS in se tako nakopičijo v ščitnici. Vir Tc-99m pertehnetata (z energijo 140 keV in razpolovnim časom 6 ur) je molibdenov (Mo-99) generator. Tc-99m je dobro dostopen, poceni in se ga najpogosteje uporablja za scintigrafijo ščitnice. I-123 je ciklotronski produkt (z energijo 159 keV in razpolovnim časom 13 ur). Za razliko od Tc-99m je slabše dostopen in bistveno dražji, vendar primeren za oceno 20-urnega kopičenja joda v žlezi. Sevanje, ki ga oddaja radioaktivna snov, zaznamo in izmerimo s pomočjo gama kamere. **Na ta način pridobimo sliko, ki odraža aktivnost transportne beljakovine NIS (Slika 3).**



Slika 3. Scintigrafska ocena aktivnosti transportne beljakovine NIS. NIS, Na⁺/I⁻ simporter.

HIPERTIROZA

Za hipertirozo je značilna znižana serumska koncentracija TSH ob še normalnih ali zvišanih koncentracijah prostih ščitničnih hormonov. Na klinično sliko vplivajo stopnja in trajanje hipertiroze ter starost bolnika. Hipertirozo pri bazedovki, kjer je potek buren in kratek, običajno hitro prepoznamo. Razvoj avtonomnega tkiva je počasen, bolniki pa so starejši in imajo pogosto pridružene bolezni. Hipertirozo je zato težje prepoznati. Najpogostejši simptomi in znaki hipertiroze so navedeni v Tabeli 1.

Tabela 1. Najpogostejši simptomi in znaki hipertiroze.

SIMPTOMI	ZNAKI
Občutek razbijanja srca	Pospešen srčni utrip
Zmanjšana fizična zmogljivost	Vlažna koža
Zmanjšana psihična zmogljivost	Topla koža
Nervoza	Tremor rok
Hujšanje	Nemir
Tresenje	Tanki lasje, ki izpadajo
Znojenje	
Slabša toleranca vročine	
Pospešena prebava	

Ko ugotovimo hipertirozo, je potrebno opredeliti njen vzrok oziroma bolezen, ki jo je povzročila. Pogostejši vzroki so naštet v Tabeli 2.

Tabela 2. Vzroki hipertiroze.

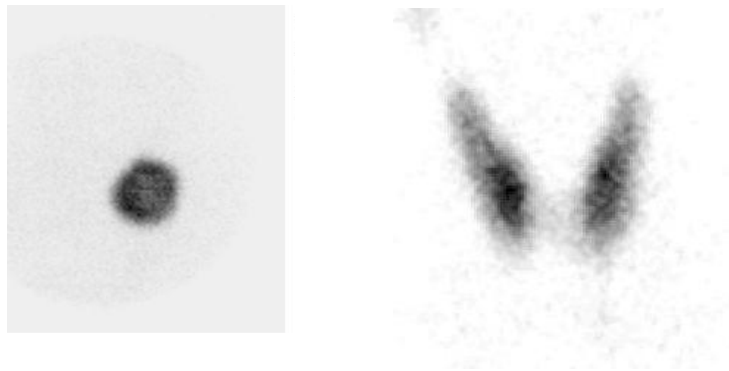
Bazedovka
Avtonomno tkivo
Hashimotov tiroiditis
Poporodni tiroiditis
Subakutni tiroiditis
Obremenitev z jodom (amiodaron)

Najpogostejši vzrok je bazedovka, za katero so značilna protitelesa proti receptorju za TSH (TSH, thyroid-stimulating immunoglobulin), ki s stimulacijo receptorja vzpodbujajo čezmerno tvorbo ščitničnih hormonov. Klinična slika je pogosto burna, saj se

ob zagonu bolezni ščitnični hormoni v kratkem času močno zvišajo. Protitelesa TSI povzročajo tudi zunajščitnične manifestacije bolezni, kot je ščitnična orbitopatija (očesna prizadetost). Ta je klinično izražena pri 50% bolnikov, z uporabo natančnejših metod (magnetna resonanca, računalniška tomografija) pa jo ugotavljamo pri več kot 90% bolnikov.

Bazedovka je petkrat pogostejša pri ženskah, povprečna starost ob diagnozi pa je približno 40 let. Bolezen je izid zapletenega medsebojnega učinkovanja genetskih, okoljskih (prekomeren vnos joda, kajenje, nekatera zdravila, okužbe) in endogenih (ženski spol, poporodno obdobje, stres, nizka porodna teža) dejavnikov, pri čemer genetska nagnjenost kar v 79% prispeva k bolezni.

Avtonomno tkivo v ščitnici je pogost vzrok za hipertirozo. Zanj je značilno, da **del žleze (najpogosteje eden ali več gomoljev v ščitnici) stalno in neodvisno od TSH tvori in izloča ščitnične hormone. Vzrok je običajno mutacija receptorja za TSH s stalno aktivacijo signalnih poti v celici in prekomerno tvorbo ščitničnih hormonov v avtonomnem tkivu.** Incidenca bolezni je okrog 25 novih primerov na 100.000 prebivalcev letno. Bolniki so običajno starejši, povprečna starost je okrog 70 let. Avtonomen gomolj lahko vidimo in izmerimo z ultrazvokom ščitnice. Za diagnozo bolezni je najpomembnejša preiskava scintigrafija ščitnice s Tc-99m pertehnetatom, kjer je avtonomen gomolj hiperfunkcijski ali »vroč«, tkivo ob gomolju pa je zavrto (Slika 4).



Slika 4. Levo: avtonomen ali »vroč gomolj v ščitnici, kjer se tkivo ob gomolju na scintigramu ne prikaže. Desno: zdrava ščitnica, kjer se tkivo na scintigramu prikaže enakomerno v obeh režnjih.

Kratkotrajna obdobja hipertiroze, ki običajno spontano izzveni, so možna v poteku Hashimotovega tiroiditisa (oblika avtoimunske bolezni ščitnice) in poporodnega tiroiditisa (oblika avtoimunske bolezni ščitnice po porodu). S prehodno hipertirozo se večkrat srečamo tudi pri subakutnem tiroiditisu, ki je vnetno obolenje ščitnice, povezano z virusnimi infekti.

Obremenitev z jodom je redkejši vzrok hipertiroze, običajno pa jo povzroča antiaritmik amiodaron. Ta ima več lastnosti, zaradi katerih lahko povzroči hipertirozo. Ima visoko vsebnost joda (75 mg v 1 tableti) in toksično učinkuje na tirocite. **Zaradi povečanega vnosa joda v telo se zmanjša količina NIS na membrani celic ščitnice, zato je ob obremenitvi z jodom kopičenje izotopa na scintigramu ščitnice običajno slabše ali povsem zavrto.**

Zdravljenje hipertiroze

Kadar pri bolniku ugotovimo hipertirozo, je najprej potrebno opredeliti vzrok oziroma ščitnično bolezen, ki je sindrom povzročila.

Pri basedovki zdravljenje na primer pričnemo z zdravili, ki jih imenujemo tirostatiki in zavirajo tvorbo ščitničnih hormonov. Zdravljenje traja običajno približno eno leto in pri približno polovici bolnikov na ta način dosežemo dolgotrajno remisijo (mirovanje) bolezni. Pri polovici bolnikov pa zdravljenje z zdravili ni v celoti učinkovito, včasih je odziv na zdravljenje slabši, včasih se pojavijo zapleti (na primer alergija na zdravila), ali pa se bolezen kljub zdravljenju ponovi. V teh primerih se običajno odločamo za zdravljenje z radioaktivnim jodom (I-131, jod-131) ali operacijo ščitnice (tiroidektomijo). Izid takega zdravljenja je pri basedovki hipotiroza, zato je potrebno nadomestno zdravljenje s preparatom T₄.

Pri avtonomnem tkivu je zdravljenje izbora I-131. Z I-131 uničimo avtonomno tkivo (vroč gomolj), okolno zdravo tkivo pa normalno deluje naprej. Večinoma je po zdravljenju avtonomnega tkiva z I-131 delovanje ščitnice normalno, redkeje se razvije hipotiroza.

HIPOTIROZA

Za hipotirozo je značilna zvišana serumska koncentracija TSH ob še normalnih ali znižanih koncentracijah prostih ščitničnih hormonov. Po podatkih večjih epidemioloških raziskav je prevalenca hipotiroze v različnih populacijah visoka, med 4 in 9,5%. Prevalenca s starostjo narašča, večja pa je pri ženskah. Klinična slika je odvisna od stopnje in trajanja hipotiroze ter starosti bolnika. Hipotirozo pogosto težko prepoznamo, nanjo moramo pomisliti. Napogostejši simptomi in znaki so navedeni v Tabeli 3.

Tabela 3. Najpogostejši simptomi in znaki hipotiroze.

SIMPTOMI	ZNAKI
Utrujenost	Suha in hladna koža
Slabša zmogljivost	Otekline
Glavobol	Suhi lasje
Slabša toleranca mraza	Bledica
Občutek težjega dihanja	Hripav glas
Porast telesne teže	Upočasnjena govor
Upočasnjena prebava	Zadebeljen jezik
Vrtoglavica	Upočasnjena srčna akcija
Poslabšanje sluha	Tihi srčni toni

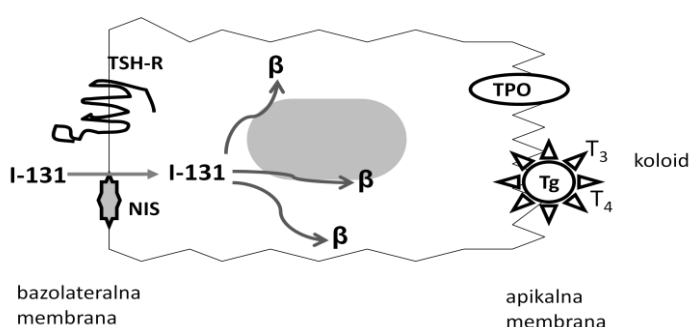
Hipotirozo je vedno potrebno vzročno opredeliti. Vzroki so naštet v Tabeli 4.

Tabela 4. Vzroki hipotiroze.

Hashimotov tiroiditis
Po zdravljenju z radiojodom
Po tiroidektomiji
Poporodni tiroiditis
Prekomerni vnos joda
Zdravila
Po obsevanju vratne regije
Sekundarna hipotiroza
Kongenitalna hipotiroza
Pomanjkanje joda

Najpogostejši vzrok je Hashimotov tiroiditis, ki je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice. Imunski odziv povzroči postopen propad ščitničnega tkiva in hipotirozo. Bolniki imajo v visokem odstotku zvišana protitelesa proti tiroidni peroksidazi (>90%) in tiroglobulinu (do 80%), ki pa ne vplivajo na potek, zdravljenje ali prognozo bolezni. Bolezen je rezultat zapletenega medsebojnega učinkovanja genetskih, okoljskih (prekomeren vnos joda, nekatera zdravila) in endogenih (ženski spol, poporodno obdobje) dejavnikov, pri čemer genetska nagnjenost kar v 73% prispeva k bolezni. Po podatkih ene največjih epidemioloških raziskav doslej je prevalenca ščitničnih protiteles v populaciji visoka (približno 18%), prevalenca narašča s starostjo, pri ženskah pa je 2-krat večja kot pri moških.

Hipotiroza po zdravljenju z radioaktivnim jodom (I-131) je pogosta. Radioaktivni jod vstopa v tirocit s pomočjo NIS. Za I-131 je značilen razpad beta, ki ima domet v tkivu 1-2 milimetra in povzroči poškodbo in propad tkiva (Slika 5). V Ambulanti za bolezni ščitnice Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, ki pokriva približno polovico Slovenije (1.000.000 prebivalcev), zdravimo z radiojodom približno 600 do 700 bolnikov letno. **Po zdravljenju bazedovke z I-131 je hipotiroza pričakovan izid in jo v prvem letu po zdravljenju pričakujemo pri 90% bolnikov. Po radiojodnem zdravljenju avtonomnega tkiva v ščitnici so bolniki sprva večinoma evtirotični, kasneje se lahko razvije hipotiroza,** po nekaterih podatkih v 3 do 5% letno. Namen radiojodnega zdravljenja je lahko tudi zmanjšanje evtirotične golše, v 5 letih po aplikaciji radiojoda pričakujemo hipotirozo pri 20% teh bolnikov. **I-131 je učinkovita in varna oblika zdravljenja. Kontraindikacije so nosečnost, dojenje in nizko kopičenje joda v ščitnici,** kopičenje zato pred vsako aplikacijo I-131 preverimo s scintigrafijo ščitnice. **Pri 5-10% bolnikov se nakaj dni po terapiji z I-131 lahko razvije radiacijski tiroiditis,** to je vnetje ščitnice, ki se izraža z bolečino v vratu, spontano ali po zdravljenju pa po tednu ali dveh izzveni. **Zdravljenje benignih ščitničnih bolezni z I-131 ni povezano z večjo incidenco karcinoma ščitnice, levkemije ali drugih malignomov, prav tako ni porasta kongenitalnih abnormalnosti pri potomcih bolnikov, zdravljenih z I-131.**



Slika 5. Vstop radioaktivnega joda (I-131) v tirocit. β, sevanje beta; NIS, Na⁺/I⁻ simporter; Tg, tiroglobulin; TPO, tiroidna peroksidaza; TSH-R, receptor za TSH.

Hipotiroza je vedno izid totalne tiroidektomije (operacije ščitnice), včasih pa se pojavi tudi po delni resekciji ščitnice. Bolnika običajno napotimo na operacijo zaradi povečane in vozličasto spremenjene ščitnice, ki povzroča težave v vratu, ali zaradi suma na rak ščitnice. Poporodni tiroiditis (avtoimunska bolezen ščitnice v prvem letu po porodu) lahko povzroči prehodno ali trajno hipotirozo. Zdravila lahko povzročajo hipotirozo zaradi prekomerne vsebnosti joda ali drugih mehanizmov. Zaradi obsevanja vratne regije ob obsevanju malignih tumorjev v predelu glave in vratu (limfom, rak grla ali požiralnika...) ali po obsevanju celega telesa (pred transplantacijo kostnega mozga zaradi malignih tumorjev krvotvornih organov) lahko ščitnica zaide v obsevalno polje. Ob prejeti dozi nad 25 Gy je tveganje za hipotirozo večje predvsem v prvih 3 do 5 letih po obsevanju, pri mlajših od 20 let pa že v prvem letu po obsevanju. Sekundarna hipotiroza je odraz neustreznega izločanja TSH iz hipofize in je zelo redka. Kongenitalna hipotiroza je lahko odraz motnje v razvoju ščitnice, motnje v sintezi hormonov, ali odraz hudega pomanjkanja joda (<25mikrog/dan) v času nosečnosti matere in v obdobju rasti otroka. Izid nezdravljene kongenitalne hipotiroze je huda motnja v razvoju otroka. Ker je pogostnost kongenitalne hipotiroze 1 na 4000 rojstev, so v razvitih državah po letu 1970 uvedli presejalno testiranje novorojenčkov. To pomeni, da 3. dan po rojstvu vsem novorojenčkom določimo TSH iz kaplje krvi (odvzete iz pete) in ob ugotovljeni hipotirozi takoj uvedemo nadomestno zdravljenje ter na ta način preprečimo hude posledice nezdravljene hipotiroze. V Sloveniji smo presejalno testiranje uvedli leta 1981. Hipotiroza zaradi hudega pomanjkanja joda je v razvitem svetu, kjer je preskrba z jodom ob ustrezni jodni profilaksi zadostna, izredno redka. Lahko pa se pojavi ob ekstremnih načinih prehranjevanja, kot je dolgotrajno uživanje neslane presne vegetarijanske prehrane.

Zdravljenje hipotiroze

Hipotirozo lahko pričnemo zdraviti, ko ugotovimo bolezen, ki jo je povzročila. Pri večini bolezni, ki povzročajo hipotirozo, je najpogostejša oblika zdravljenja trajno nadomeščanje T₄ v obliki tablet. Zdravila uvajamo postopno in odmerek prilagajamo koncentraciji TSH. Pri določenih oblikah hipotiroze, na primer pri hipotirozi zaradi pomanjkanja joda, pa že ustrezen dodatek joda v prehrani zadošča, da ščitnica že po nekaj mesecih začne delovati normalno.