

HIPERTIREOZA I HIPOTIREOZA

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| UVOD | 2 |
| HIPERTIREOZA | 3 |
| DEFINICIJA | 3 |
| ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA | 3 |
| FAKTORI RIZIKA | 4 |
| DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA | 5 |
| KLINIČKA SLIKA | 6 |
| FIZIKALNI PREGLED | 6 |
| PRETRAGE | 7 |
| LIJEČENJE | 9 |
| PREVENCIJA | 11 |
| DOBRO JE ZNATI | 12 |
| HIPOTIREOZA | 13 |
| DEFINICIJA | 13 |
| KLASIFIKACIJA | 13 |
| ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA | 13 |
| FAKTORI RIZIKA | 15 |
| DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA | 16 |
| KLINIČKA SLIKA | 16 |
| FIZIKALNI PREGLED | 17 |
| PRETRAGE | 17 |
| LIJEČENJE | 18 |
| INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE SPECIJALISTI | 19 |
| PREVENCIJA | 20 |
| DOBRO JE ZNATI | 20 |
| PRILOZI: | 21 |
| LISTA LIJEKOVA KOJI SE MOGU KORISTITI U TERAPIJI HIPERTIREOIDIZMA, A KOJI SU REGISTROVANI U RS | 21 |
| LISTA LIJEKOVA KOJI SE MOGU KORISTITI U TERAPIJI HIPOTIREOIDIZMA, A KOJI SU REGISTROVANI U RS | 22 |
| KLASIFIKACIJA PREPORUKA | 23 |
| LITERATURA | 24 |

UVOD

Tiroidna žlijezda luči tiroksin (T4) i trijodtironin (T3) koji utiču na nivo bazalnog metabolizma, neurološke i srčane funkcije. Oboljenja štitne žlijezde mogu da izazovu promjene u sekreciji hormona, uvećanje žlijezde ili obe promjene istovremeno.

Hipotalamus luči tireotropni „releasing“ hormon, koji stimuliše oslobađanje tireostimulirajućeg hormona (TSH) iz prednjeg režnja hipofize. TSH se otpušta u cirkulaciju i kontroliše stvaranje i oslobađanje T3 i T4, koji, opet, inhibiraju oslobađanje TSH iz hipofize.

Manju količinu T3 izlučuje štitna žlijezda, ali se najveći dio stvara dejodinacijom T4 u perifernim tkivima. I T3 i T4 su u cirkulaciji vezani za proteine nosače (prvenstveno tiroksin vezujući globulin – thyroid binding globulin – TBG).

Samo slobodni (nevezani) hormon raspoloživ je tkivima, zbog toga stanje metabolizma bolje korelira s koncentracijom slobodnog (free), nego sa koncentracijom ukupnog hormona u plazmi, pa je homeostatska regulacija funkcije štitne žlijezde usmjerena prema održavanju normalne koncentracije slobodnog hormona (FT3 i FT4).

HIPERTIREOZA

E 05 Hyperthyrosis

Povećana funkcija štitne žlijezde

CILJ ovog vodiča je da doktorima porodične medicine olakša postavljanje dijagnoze i liječenje hipertireoze, te da ukaže na to kako treba pratiti pacijenata koji prima odgovarajuću terapiju za hipertireoidizam.

DEFINICIJA

Klinički manifestan *hipertireoidizam*, takođe nazvan i *tireotoksikoza*, prouzrokovan je djelovanjem povišenih vrijednosti hormona štitne žlijezde čije povećano lučenje može biti posljedica raznih oboljenja/stanja.

Supklinički hipertireoidizam karakteriše normalan nivo slobodnog T4 i T3 i nizak nivo TSH. Klinički simptomi i znaci su odsutni ili nespecifični.

ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

| UZROCI | KARAKTERISTIKE |
|--|---|
| Graves - Basedowa bolest (Toksična difuzna struma) | Najčešći je uzrok hipertireoidizma (60-80%). Autoimuna je bolest. Javlja se u svim dobnim grupama. Karakteriše je difuzna struma, infiltrativna oftalmopatija, a rijetko i pretibijalni miksedem. |
| Toksična multinodularna struma (Plummer-ova bolest) | Više nodusa u žlijezdi. Uzrok je hipertireoidizma u 5-15% slučajeva. Uvećanje je često praćeno dislokacijom traheje. |
| Toksični adenom | Radi se o solitarnom nodusu tvrdo - elastične konzistencije. Uzrok je hipertireoidizma u 2-10% slučajeva. Nalazi se češće kod mlađih osoba. |
| Subakutni tireoiditis (de Quervain-ov tireoiditis) | Karakteriše ga jak bol iznad štitne žlijezde, koji iradira prema vilici i ušima, a prate ga groznica, malaksalost i subfebrilne temperature. Žlijezda je difuzno uvećana, tvrđa i bolna na palpaciju. |

| | | |
|--|---|---|
| Hronični, Hashimotov (limfocitni) tireoiditis | Hipertireoidizam se uočava samo u početnom stadiju. Difuzno uvećana štitna žlijezda je palpatorno bezbolna. | |
| Postpartalni tireoiditis | Javlja se u 5-10% žena u prvih 3-6 mjeseci nakon poroda. Blaži simptomi hipertireoidizma se uočavaju kod 50% bolesnica, a kod ostalih se uočavaju simptomi hipotireoidizma. | |
| Lijekovima izazvani tireoiditis - <i>amiodaron</i> - <i>litijum karbonat</i> | Hipertireoidizam se razvija u 30-35% bolesnika koji uzimaju neki od ovih preparata. Žlijezda je lakše uvećana, bezbolna. | |
| Tireotoksikoza zbog prekomjerne, nekontrolisane primjene tireoidnih hormona (Thyreotoxicosis facticia) | Hipertireoidizam facticia je uzrokovan namjernim ili slučajnim uzimanjem ekscesnih količina tiroidnog hormona. | |
| Metastatski tiroidni karcinom – folikularni hormonski aktivan | Metastaze folikularnog karcinoma najčešće u pluća i kosti. | Uočava se blaža struma i blaži simptomi hipertireoidizma. |
| Ovarialni tumor (Struma ovarii) | Luči tiroidne hormone. | |
| Trofoblastni tumor (hCG -human chorionic gonadotropin) sekretujući | Ponekad stvaraju toliko hCG (blag agonist TSH) da štitna žlijezda postaje hiperaktivna. | |
| Pituitarni tumor | Luči TSH | |

FAKTORI RIZIKA

- Pozitivna lična anamneza – ranija istorija bolesti štitne žlijezde,
- Pozitivna porodična anamneza,
- Postojanje strume,
- Pacijenti koji uzimaju lijekove koji mogu promijeniti funkciju štitne žlijezde (*litijum, amiodaron*),
- Pacijenti koji su na terapiji tiroxinom,

- Eksterno zračenje u predjelu vrata,
- Prisutne druge autoimune bolesti,
- Žene unutar 6 sedmica poslije poroda,
- Žene u periodu menopauze,
- Postojanje steriliteta,
- Poremećaj metabolizma lipida,
- Diabetes mellitus tip 1 (žene u graviditetu),
- Osteoporoza.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Netireoidne bolesti sa sličnim simptomima:

| BOLEST/STANJE | KARAKTERISTIKE |
|------------------------------------|--|
| Kardiovaskularne bolesti | U anamnezi treba dobiti podatak da li kardiovaskularne bolesti postoje od ranije, da li od ranije postoji atrijalna fibrilacija. |
| Stanja anksioznosti | Razdražljivost, slabost i umor, ali je koža obično hladna i ljepljiva, prije nego topla i vlažna; puls je u snu normalan. |
| Maligne bolesti | Gubitak na težini. |
| Ciroza jetre | |
| Hiperparatireoza | Slabost proksimalnih mišića, lako zamaranje i atrofija mišića; |
| Sprue | Proljevaste stolice. |
| Miastenija gravis | U početku izrazit zamor mišića, a kasnije pareza i paraliza. |
| Mišićna distrofija | Zamor i slabost mišića. |
| Feohromocitom | Simptomi se javljaju u paroksizmima, hipertenzija je dijastolna. |
| Hipokalemijska periodična paraliza | |

| | |
|---|---|
| Tromboza kavernoznog sinusa, meningeom sfenoidnog grebena, retrobulbarni tumori (npr. leukemijski depoziti), granulomatozna bolest, pseudotumor oka | Obostrana oftalmopatija uz postojanje guše i povišenih hormona štitne žlijezde upućuje na Gravesovu bolest, ali ako je kod eutireoidnog pacijenta prisutna unilateralna ili bilateralna oftalmopatija, treba razmotriti navedene dijagnoze. |
| Uremija, akcelerantra hipertenzija, hronični alkoholizam, HOPB, Cushingov sindrom | Egzoftalmus se može vidjeti i kod navedenih poremećaja. |
| Dijabetes, mijastenija gravis, miopatija | Oftalmoplegija. |

KLINIČKA SLIKA

- Nervoja i razdražljivost,
- Palpitacije i tahikardija,
- Nepodnošenje topline,
- Pojačano znojenje,
- Gubitak na težini uprkos normalnom ili povećanom apetitu,
- Tremor,
- Osjećaj pritiska u vratu, suhi kašalj,
- Hiperomotilitet crijeva i diareja,
- Poremećaj menstrualnog ciklusa (oligomenoreja, amenoreja),
- Pojava mase na vratu (uvećanje štitne žlijezde),
- Egzoftalmus,
- Povećan arterijski pritisak (sistolni),
- Zamor i slabost mišića,
- Razvoj steriliteta,
- Pretibijalni edemi,
- Limfadenopatija,
- Splenomegalija.

Pacijent sa hipertireoidizmom ne mora imati sve nabrojane simptome.

FIZIKALNI PREGLED

- Mjerenje tjelesne težine,
- Mjerenje krvnog pritiska,
- Palpacija pulsa (frekvencija, ritam),

- Palpacija štitne žlijezde (može se palpirati dobro definisan nodus ili više nodusa ili difuzno uvećana štitna žlijezda),
- Auskultacija štitne žlijezde (izražen vaskularni sum),
- Neurološki pregled (tremor, sigurnost u hodu, vrtoglavica),
- Koža (topla, vlažna, baršunasta),
- Nokti mogu biti odvojeni od podloge (Plummerovi nokti),
- Kosa je tanka, svilenkasta,
- Pregled očiju: periorbitalni edemi, egzoftalmus, oftalmopatija ,
- Palpacija limfnih čvorova i slezene,
- Pretibialni edemi (kod pacijenata sa gravesovom bolešću),
- Auskultacija srca i pluća: tahikardija (fibrilacija pretkomora), sistolni šum.

PRETRAGE

Laboratorijske analize - određivanje FT4 i TSH

Porodični doktor treba da, nakon uzete anamneze i fizikalnog pregleda, odredi vrijednosti FT4 i TSH.

| | |
|--|-------------------------|
| Mjerenje TSH, koji ima funkcionalnu senzitivnost 0,02 mU/L, poželjno je za rano postavljanje dijagnoze hipertireoidizma. | <i>Nivo preporuke B</i> |
| Ako su vrijednosti TSH snižene, treba odrediti nivo FT4. | |

U našim uslovima vrijednost FT4 i TSH treba odrediti istovremeno.

Ukoliko se dobije nejasan nalaz, potrebno je ponoviti pretragu za 7 dana.

| | |
|---|-------------------------|
| Ako su vrijednosti FT4 i TSH van referentnih vrijednosti, pacijenta treba uputiti konsultantu tireologu (endokrinologu ili specijalisti nuklearne medicine), radi postavljanja definitivne dijagnoze i uvođenja terapije. | <i>Nivo preporuke B</i> |
|---|-------------------------|

Nespecifične laboratorijske pretrage

Kod hipertireoze mogu se naći izmijenjeni nespecifični laboratorijski nalazi uključujući anemiju, agranulocitozu, limfocitozu, hiperkalcemiju, povišene transaminaze, povišenu alkalnu fosfatazu.

Prema tome, mogu se uraditi: KKS, DKS, jonogram, AST, ALT, alkalna fosfataza.

EKG – tahikardija

O potrebi drugih pretraga odlučuje konsultant:

Određivanje FT3

| | |
|---|---------------------------------|
| Ako FT4 nije povišen kod pacijenata sa sniženim TSH, potrebno je uraditi FT3. | <i>Nivo preporuke B</i> |
|---|---------------------------------|

Tireoidna autoantitijela

Autoantitijela na tireoglobulin (Tg-at) i autoantitijela na tireoidnu peroksidazu (Anti TPO-at) mogu imati povišene vrijednosti i u Graves-Basedovoj bolesti i u Hashimotovom tireoiditisu.

Autoantitijela na TSH receptore (TR-at) pozitivna su u Graves-Basedovoj bolesti. Postoji visok stepen korelacije izmjenog titra TR-at sa stanjem i prognozom autoimunog hipertireoidizma.

Ultrazvučni pregled štitne žlijezde

Koristan je za razlučivanje cističnih od solitarnih čvorova i daje tačne podatke o veličini štitne žlijezde. Redovne ultrazvučne kontrole mogu koristiti za praćenje promjena veličine štitne žlijezde ili promjena pojedinih čvorova tokom vremena, kao i odgovor na liječenje.

Scintigrafija štitne žlijezde

Omogućava lokalizaciju mjesta nakupljanja radiojodida ili natrejeva pertehnetata. Ova tehnika korisna je za otkrivanje područja uvećane ili smanjene funkcije unutar štitne žlijezde, kao i retrosternalne strume, ektopičnog tkiva štitne žlijezde, hemiageneze štitne žlijezde i funkcionalnih metastaza karcinoma štitne žlijezde.

Aspiraciona citodijagnostika

Punkcija dominantnih nodusa u multinodularnoj strumi može jasno razlikovati „obični“ nodus od maligno promijenjenog nodusa. Pored ultrasonografije i scintigrafije, citologija se smatra obaveznom dijagnostičkom metodom u preoperativnoj pripremi bolesnika.

Kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR)

Nisu u rutinskoj upotrebi za postavljanje dijagnoze hipertireoidizma, ali su od neprocjenjivog značaja u preoperativnoj obradi hipertireoidne retrosternalne strume, te velikih, zapuštenih „per magna“ struma.

LIJEČENJE

CILJ LIJEČENJA

Cilj terapije je da se postigne eutireoidno stanje.

TRETMAN I PRAĆENJE PACIJENATA

Hipertireoza se često javlja ciklično – javljaju se faze egzacerbacije i remisije nepredvidivog nastanka i trajanja.

Postoje tri vrste liječenja:

- Medikamentno,
- Radioaktivni jod i
- Hirurško liječenje.

Izbor terapije i uvođenje terapije u nadležnosti je endokrinologa ili specijaliste nuklearne medicine (tireologa).

MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Tireostatici (*tiamazol, propiltiouracil*) - antitireoidni lijekovi

Koriste se za liječenje hipertireoidizma, kod pripreme pacijenata za tireoidektomiju i kao dugotrajna supresivna terapija.

Daju se dok se ne postigne zadovoljavajuća remisija. Terapija počinje visokim dozama (npr. 10-20 mg tiamazola svakih 8 sati ili 100-150 mg propiltiouracila svakih 8 sati). Kada se postigne eutireoidno stanje, prelazi se na jednu dnevnu dozu koja predstavlja najmanju količinu lijeka koja može kontrolisati tireotoksikozu.

| | |
|--|--------------------------------|
| <p>Funkcija štitne žlijezde kod pacijenata koji su na terapiji tireostaticima, prati se kontrolom nivoa FT4 i TSH u serumu i nivo FT4 je ključna odrednica pri donošenju odluke o daljoj terapiji.</p> | <p><i>Nivo preporuke B</i></p> |
|--|--------------------------------|

Teško je predvidjeti dužinu trajanja medikamentne terapije kod pojedinog bolesnika. Smatra se da terapiju tireosupresivnim lijekovima treba sprovoditi sve do bitnog smanjenja/iščezavanja TR-at. Najčešće je to 1-2 godine, nakon čega jedna trećina do jedna polovina pacijenata ostaje bez tegoba duže vrijeme ili neograničeno. Smatra se da su recidivi rjeđi ako se u terapiji, u kombinaciji sa antitireoidnim lijekovima, koristi i *levotiroksin*.

Leukopenija može nastati kao posljedica upotrebe antitireoidnih lijekova. Blaga i prolazna leukopenija se javlja kod 10% takvih pacijenata i nije indikacija za prekid terapije. **Kada je apsolutni broj polimorfonuklearnih leukocita ≤ 1500 u mm^3 treba prekinuti davanje lijekova.**

Rutinsko mjerenje leukocita i DKS služi za rano otkrivanje agranulocitoze i preporučuje se da se radi svake dvije sedmice tokom prvih 2 mjeseca, a zatim mjesečno.

Pacijentu treba dati **savjet** da u slučaju pojave visoke temperature i bolova u grlu, tokom uzimanja tireosupresivne terapije, obavezno mora da se javi porodičnom ljekaru radi provjere L i DKS (agranulocitoza).

*Terapiju treba **prekinuti** i kod pojave: agranulocitoze, urtikarije, holestatske žutice, hepatocelularne toksičnosti, ekfolijativnog dermatitisa i akutne artralgijske.*

Ako postoji alergijska reakcija (koja se manifestuje rašom) na *propiltiouracil*, pacijent može koristiti *tiamazol*.

| | |
|---|---------------------------------|
| <p>Nakon uvođenja terapije tireostaticima od strane konsultanta, tireoidnu funkciju (FT4 i TSH) treba kontrolisati svakih 4-6 sedmica. Učestalost testiranja će se smanjiti na svaka 3 mjeseca kada se postigne eutireoidno stanje i pređe na jednu standardnu dozu lijeka.</p> | <p>Nivo preporuke B</p> |
|---|---------------------------------|

Do postizanja eutireoidnog stanja, pacijenta treba da prati tireolog, a nakon toga kontrole su u nadležnosti porodičnog doktora uz povremene konsultacije tireologa (6-12 mjeseci).

Propranolol - beta blokera

Blokira beta receptore. Smanjuje perifernu konverziju T4 u T3. Uobičajena dnevna doza je 40 do 80 mg.

Deksametazon - kortikosteroidi

Primjenjuje se samo u slučaju prijeteće tireotoksične krize. Inhibira se sekrecija hormona kao i periferna konverzija T4 u T3.

Jodidi

Upotrebljava se u vidu rastvora KJ (*Lugolov rastvor*) u dnevnoj dozi 5-10 kapi (1 kap je približno 50 mg jodida). Primjenjuje se u preoperativnoj pripremi, ali zajedno sa tireosupresivnim lijekovima.

RADIOAKTIVNI JOD

Koncentriše se u tiroidnoj žlijezdi i uništava tiroidno tkivo. Tako se proizvodi ablacijski efekat bez hirurške intervencije. Ne postoji dokaz o karcinogenom i leukonogenom djelovanju J^{131} u liječenju hipertireoze, ali kod većeg broja pacijenata se, nakon terapije, razvije hipotireoza. Ova terapija se ne preporučuje pacijentima mlađim od 35 godina. Najčešće indikacije za terapiju radioaktivnim jodom su recidivirajuća hipertireoza nakon parcijalne resekcije štitne žlijezde, odbijanje operativnog liječenja ili postojanje kontraindikacija za operativno liječenje, bilo da se radi o multinodoznoj toksičnoj strumi ili o toksičnom adenomu.

Funkciju štitne žlijezde treba pratiti da bi se na vrijeme mogla uvesti supstituciona terapija za tiroksin kod razvoja hipotireoze.

| | |
|---|---------------------------------|
| Funkciju štitne žlijezde nakon davanja radioaktivnog joda, treba provjeriti određivanjem nivoa FT4 i TSH svake 4-6 sedmica. | <i>Nivo preporuke B</i> |
|---|---------------------------------|

Ako FT4 ima normalnu vrijednost 6 mjeseci nakon aplikacije radiaktivnog joda, učestalost testiranja može biti svakih 3–6 mjeseci, a ako eutireoidno stanje traje duže od 12 mjeseci, testiranje se može raditi jednom godišnje.

HIRURŠKO LIJEČENJE

U novije vrijeme preporučuje se totalna tireoidektomija. Pacijent se mora dovesti u eutireoidno stanje antitireoidnim lijekovima. Sedam do deset dana pred zakazani termin operacije, u terapiju se uvodi Lugolov rastvor po shemi koju određuje konsultant.

Indikacije za hirurško liječenje hipertireoidizma su: velike strume sa simptomima kompresije, difuzne strume koje ne reaguju adekvatno na medikamentnu terapiju, multinodozne strume zbog sumnje na malignu alteraciju, toksični adenom.

Praćenje pacijenta nakon tireoidektomije je isto kao kod tretmana radioaktivnim jodom.

PREVENCIJA

Funkcionalno testiranje štitne žlijezde (skrining) ne preporučuje se kod asimptomatskih osoba, osim ukoliko su prisutni neki od navedenih faktora rizika za nastanak hipertireoidizma.

DOBRO JE ZNATI

- Prognoza za pacijente sa hipertireozom je dobra, ako je terapija odgovarajuća.
- Čak i pored agresivne terapije, neke komplikacije mogu biti ireverzibilne (očne, kardiološke, psihogene).
- Pacijenti liječeni od hipertireoidizma, imaju povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti i preloma kuka.
- Kod ovih pacijenata, neophodno je raditi na otkrivanju faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i osteoporoze.
- Pacijenti liječeni od hipertireoidizma imaju porast gojaznosti i insulinske rezistencije.
- Hipertireoidizam utiče na endotelnu funkciju što može biti rizik za nastanak tromboembolizma.

HIPOTIREOZA

E03

Hypothyreosis

Smanjena funkcija štitne žlijezde

CILJ ovog vodiča je da doktorima porodične medicine olakša postavljanje dijagnoze i liječenje hipotireoze, te da ukaže na to kako treba pratiti pacijenata koji prima odgovarajuću hormonsku terapiju za hipotireoidizam.

DEFINICIJA

Hipotireoza se definiše kao nedovoljna količina biološki aktivnih hormona na tkivnom nivou ili nesposobnost tkiva da koristi tireoidne hormone.

KLASIFIKACIJA

Prema vremenu nastanka:

- Kongenitalni hipotireoidizam,
- Stečeni hipotireoidizam.

Prema tkivnoj strukturi (odgovornoj za hipotireoidizam):

- Primarni (tireoidna žlijezda),
- Sekundarni (hipofiza),
- Tercijalni (hipotalamus),
- Kvaternalni (periferna rezistencija tkiva na hormone).

Prema kliničkoj slici:

- Klinički/manifestni,
- Subklinički.

ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Hipotireoza je posljedica primarnih poremećaja u štitnoj žlijezdi u više od 98% slučajeva, a samo oko 2% su ostali uzroci, van štitne žlijezde.

Primarni hipotireoidizam (> 98%) – izostanak T4 i T3

| UZROCI | | KARAKTERISTIKE |
|---|--|--|
| Kongenitalni hipotireoidizam (približno 1:4000 novorođenih) | Tireoidna disgenezija(90%): - agenezija (30%), - ektopija (60%). | Tireoidna loža prazna. |
| | Poremećaj sinteze hormona (10%) - genopatije. | Žlijezda uvećana (struma). |
| Stečeni hipotireoidizam | Hashimotov tireoiditis (autoimuni tireoiditis). | Difuzno uvećana štitna žlijezda, palpatorno bezbolna. |
| | Atrofični tireoiditis (autoimuni tireoiditis). | Štitna žlijezda smanjena, jedva palpabilna. |
| | Operativno uklonjeno tireoidno tkivo: - tireoidektomija, - subtotalna resekcija, - lobektomija. | Lokalni nalaz zavisi od stepena operativne intervencije. |
| | Primjena J ¹³¹ u liječenju tireotoksikoza. | Difuzno i/ili multinodozneo uvećanje štitne žlijezde. |
| | Eksterno zračenje vrata zbog tumora glave/vrata. | Smanjena/atrofična štitna žlijezda. |

Ostali uzroci (< 2%).

Sekundarni hipotireoidizam – izostanak sekrecije TSH

- Tumori hipofize,
- Stanje nakon operacije i/ili zračenja hipofize.

Štitna žlijezda je smanjena/atrofična.

Tercijalni hipotireoidizam – izostanak sekrecije TRH

- Tumori hipotalamusa,
- Infekcije (encefalitis),
- Sistemske bolesti (sarkoidoza).

Štitna žlijezda je smanjena/atrofična.

FAKTORI RIZIKA

| |
|--|
| Prisustvo difuzne ili nodozne strume, |
| Ranije liječenje od Hashimotovog tireoiditisa, Gravesove bolesti, subakutnog (De Quervena-ovog) tireoiditisa, postpartalnog tireoiditisa, |
| Pozitivna porodična istorija autoimune tireoidne bolesti, |
| Ranije intervencije na štitnoj žlijezdi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tireoidektomija ili druge hirurške intervencije na vratu, ▪ terapija radioaktivnim jodom, ▪ radioterapija u predjelu vrata. |
| Upotreba lijekova koji utiču na tireoidnu funkciju: <i>litijum karbonat, amiodaron, interferon α, talidomid, stavudine.</i> |
| Postpartalni period. |
| Pozitivna lična ili porodična anamneza autoimunih bolesti (npr. vitiligo, perniciozna anemija, diabetes mellitus tip 1, celijakija, Sjögren's sindrom). |
| Bolesti hipofize: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postojanje pituitarnog tumora, ▪ Prisustvo simptoma hipopituitarizma, ▪ Manifestni simptomi postojanja mase sellae (npr. Glavobolja, bitemporalna hemianopsija, diplopija), ▪ Hirurška intervencija ili radioterapija hipofize, ▪ Podatak o ranijoj traumi, ▪ Podatak o apopleksiji hipofize, uključujući sheehan-ov sindrom, ▪ Bolesti koje uzrokuju hipopituitarizam (npr. metastatski karcinom hipofize). |
| Hipotalamusne bolesti: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mase na hipotalamusu ili supraselarno, ▪ Bolesti koje prouzrokuju hipotalamusnu disfunkciju: sarkoidoza, hemohromatoza, histiocitoza Langerhansovih ćelija. |
| Down-ov sindrom ili Turner-ov sindrom. |
| Primarna pulmonalna hipertenzija. |
| Multipla skleroza. |

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kretenizam se javlja kod dojenčadi zbog nedostatka tireoidnih hormona. Kod djece je u početku teško razlikovati Daunov sindrom od kretenizma. Daunov sindrom se razlikuje od kretenizma po karakterističnim promjenama na očima - Brushfieldove tačkice na šarenici, hiperekstenzibilnosti zglobova i normalnoj građi kože i kose.

Netireoidne bolesti sa sličnim simptomima kod odraslih osoba:

| BOLEST/STANJE | KARAKTERISTIKE |
|--|--|
| Hronična bubrežna insuficijencija | Klinička slika slična hipotireoidizmu. U ovim stanjima mogu da se dobiju niske vrijednosti ukupnog tiroksina, zbog poremećaja transportnih proteina za tireoidne hormone. |
| Nefrotski sindrom | |
| Teške anemije | |
| Eutireoidna hipotiroksinemija u teškim hroničnim bolestima | Provjerava se FT4 i TSH. Razlikovanje je važno, jer u ovim bolestima nije potrebna supstituciona terapija tireoidnim hormonima. |
| Parkinsonova bolest | U početku, bolesti imaju sličnu kliničku sliku. |
| Alchajmerova bolest | |

KLINIČKA SLIKA

- Umor,
- Bolnost mišića, grčevi u mišićima,
- Smanjenje koncentracije,
- Oslabljena memorija, mentalno usporavanje,
- Nepodnošenje hladnoće,
- Opstipacija,
- Bradikardija,
- Blijeda, suha, hladna koža ,
- Hrapav glas,
- Neregularni menstrualni ciklusi, sterilitet ,
- Hiperlipidemija,
- Struma,
- Miksedem,
- Povećanje tjelesne težine,
- Hipotermija,

- Niži krvni pritisak,
- Oslabljeno disanje,
- Ataksija,
- Lomljiva kosa ili opadanje kose,
- Periorbitalni edem, otok lica,
- Depresija,
- Koma.

FIZIKALNI PREGLED

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

PRETRAGE

Glavni pokazatelj ovog stanja je snižena koncentracija hormona štitnjače, **T3** (<0,75 nmol/L) i **T4** (<58 nmol/L) te povišena koncentracija **TSH** (>5,00 mJ/L).

Laboratorijske analize - određivanje FT4 i TSH

Nakon detaljno uzete anamneze i obavljenog fizikalnog pregleda, dovoljno je da porodični ljekar odredi vrijednosti FT4 i TSH.

| | |
|---|---------------------------------|
| Dijagnoza primarnog hipotireoidizma postavlja se mjerenjem nivoa FT4 i TSH. | <i>Nivo preporuke B</i> |
|---|---------------------------------|

Ako postoje odstupanja u vrijednostima FT4 i TSH od referentnih, pacijenta treba uputiti konsultantu – tireologu (endokrinologu ili specijalisti nuklearne medicine), koji će procijeniti potrebu dodatnih pretraga u cilju postavljanja konačne dijagnoze hipotireoidizma i uvesti terapiju.

Nespecifične laboratorijske pretrage

Kod hipotireoze mogu se naći izmijenjeni nespecifični laboratorijski nalazi uključujući hiperholesterolemiju (kod hipotireoze tireoidnog porijekla, ali ne i hipofiznog), hipernatrijemiju, hiperprolaktinemiju, hiperhomocisteinemiju, anemiju, povećanu kreatinin fosfokinazu, aspartat transaminaze i laktat

dehidrogenaze.

Prema tome, mogu se uraditi: KKS, lipini status, jonogram, kreatinin fosfokinaza (CPK), AST, ALT, LDH, prolaktin, kao i urea, kreatinin, klirens kreatinina, urin (radi diferencijalne dijagnoze insuficijencije bubrega i nefrotskog sindroma).

EKG

Nalaz: bradikardija, QRS-kompleksi niskih amplituda i izravnani ili obrnuti T talasi.

Navedene laboratorijske pretrage i EKG porodični ljekar može da uradi prije upućivanja na viši referalni nivo.

U nadležnosti konsultanta tireologa su sledeće pretrage:

Tireoidna autoantitijela

Povišene vrijednosti anti-Tg i antiTPO-at ukazuju na autoimunu bolest (Morbus Basedow-Graves, thyreoiditis chronica Hashimoto ili atrofični tireoiditis).

Ultrazvučni pregled štitne žlijezde

Vizuelizuju se oblik, veličina i ehostruktura. Heteroehogna i/ili hipoehogena struma se najčešće vidi u hroničnom tireoiditisu.

Aspiraciona citodijagnostika

Punkcija štitne žlijezde ima poseban značaj u dijagnostici limfocitne infiltracije u hroničnom Hoshimotovom tireoiditisu

Scintigrafija štitne žlijezde

Nezaobilazna pretraga kod detekcije postoperativno preostalog tkiva.

LIJEČENJE

CILJ LIJEČENJA

Cilj liječenja je da se nivoi hormona dovedu u referentne vrijednosti, tj. postigne eumetaboličko stanje.

TRETMAN I PRAĆENJE PACIJENTA

U tretmanu hipotireoidizma koristi se **supsticiona terapija**.

Levotiroksin

Sintetički levotiroksin je **terapija izbora** za hipotireoidizam.

Početna doza levotiroksina je 50 µg kod mlađih osoba. Normalno metaboličko stanje kod starijih osoba (naročito ako imaju srčanu bolest) treba uspostaviti postepeno, pa je početna dnevna doza kod njih 25 µg.

Lijek se uzima u jednoj dozi, po pravilu prije doručka.

| | |
|--|-----------------------------|
| Nadoknadom hormona treba postići da nivo TSH bude normalan i da se pacijent dobro osjeća. | <i>Nivo preporuke B</i> |
| Period u kome se može očekivati stabilna koncentracija hormona nakon promjene doze je period od 2 mjeseca, tako da funkcionalni test (FT4 i TSH) ne treba raditi u kraćim intervalima. | <i>Nivo preporuke B</i> |
| Kod većine pacijenata <u>optimalna doza</u> (doza sa kojom se postiže da je nivo TSH normalan i da je pacijent bez simptoma) <i>levotiroksina</i> je 75 – 150 µg. | <i>Nivo preporuke B</i> |

Kada se postigne terapijski cilj (vrijednost TSH normalna i pacijent bez tegoba), **kontrole** hormona i kontrole tireologa (endokrinologa ili specijaliste nuklearne medicine) treba vršiti jednom u 6 mjeseci.

Biološka raspoloživost različitih zaštićenih preparata levotiroksina varira, pa nije preporučljivo da se prelazi sa jedne na drugu paralelu.

INDIKACIJE ZA UPUĆIVANJE SPECIJALISTI:

Konsultacije tireologa (endokrinolog ili specijalista nuklearne medicine) neophodne su:

- Kod sumnje na hipotireozu radi definitivne dijagnoze i uvođenja terapije,
- Kontrole pacijenata koji koriste supstitucionu terapiju svaka 2 mjeseca dok se ne postigne stabilno stanje, a zatim jednom u 6 mjeseci,
- Pacijenti sa pridruženim kardiološkim bolestima,
- Pacijenti sa pridruženim drugim endokrinološkim bolestima,
- Pacijenti koji imaju strumu, nodule ili druge strukturalne promjene štitne žlijezde.

PREVENCIJA

Skrining hipotireoidizma u porodilištu kod novorođenčadi (neonatalni TSH) vrši se radi prevencije razvoja kretenizma.

Rutinski skrining hipotireoidizma kod odraslih asimptomatskih osoba se ne radi, osim ako su prisutni navedeni faktori rizika.

DOBRO JE ZNATI

Prekomjerna terapija hipotireoidizma može da prouzrokuje pogoršanje angine pektoris, aritmija, infarkta miokarda i osteoporoze.

PRILOZI

**LISTA LIJEKOVA KOJI SE MOGU KORISTITI U TERAPIJI
HIPERTIREOIDIZMA, A KOJI SU REGISTROVANI U REPUBLICI
SRPSKOJ¹:**

| TIREOSTATICI: | KARAKTERISTIKE |
|------------------------|---|
| <i>tiamazol</i> | <p>Inhibiše sintezu hormona (sprečava organifikaciju joda). Ispoljava tiroo (imuno) supresivno dejstvo (inhibiše stvaranje TRat).</p> <p>Dobri efekti se postižu dnevnim dozama 20-40 mg.</p> <p>Početna doza 10-20 mg na 8 sati</p> <p>Može izazvati fatalnu agranulocitozu (učestalost 0,2-0,5%), uglavnom ako se primjenjuje u većim dozama.</p> <p>Ne preporučuje se upotreba tokom trudnoće (prijavljen teratogeni učinak: displazija kože, atrezija ezofagusa).</p> |
| <i>propiltiouracil</i> | <p>Inhibiše produkciju tireoidnih hormona i perifernu dejodinaciju (konverziju) tiroksina u trijodtironin.</p> <p>Utiče na manje smanjenje TRat.</p> <p>Koristi se za liječenje hipertireoidizma kao dugotrajna supresivna terapija i kod pripreme pacijenata za tireoidektomiju.</p> <p>Inicijalna doza je obično 300 mg/dan u tri pojedinačne doze (na 8 sati), a kod težih hipertireoza može biti i veća.</p> <p>Doza održavanja je oko 100-150 mg/dan.</p> <p>Moguća je alergijska reakcija koja se manifestuje rašom, a povlači se uzimanjem antihistaminika.</p> <p>Moguća je pojava agranulocitoze.</p> <p>Kod pojave urtikarije, holestatske žutice, hepatocelularne toksičnosti, ekfolijativnog dermatitisa i akutne artralgije, terapiju treba <u>prekinuti</u>.</p> <p>Dopuštena je upotreba tokom trudnoće.</p> <p>Može se koristiti kod pacijenata preosjetljivih na <i>tiamazol</i>.</p> <p>Predoziranje vodi ka nastanku hipotireoidizma (nije rijetko).</p> |

¹ Fabrički nazivi lijekova navedeni su u „Registru lijekova Republike Srpske sa osnovama farmakoterapije“

**LISTA LIJEKOVA KOJI SE MOGU KORISTITI U TERAPIJI
HIPOTIREOIDIZMA, A KOJI SU REGISTROVANI U REPUBLICI
SRPSKOJ:**

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>levotiroxin natrium</i> | <p>To je tireoidni hormon koji se koristi kao supsticiona terapija u tretmanu hipotireoidizma, kako bi se suprimirala sekrecija tireo-stimulišućeg hormona (TSH) i spriječilo povećanje štitne žlijezde.</p> <p>Kontraindikovan je kod tireotoksikoze.</p> <p>T4 se konvertuje u T3 intracelularno, tako da davanje T4 hormona produkuje oba hormona.</p> <p>Inicijalna doza ne bi trebala biti veća od 50-100 µg dnevno kod mlađih osoba, a 25-50 µg kod starijih i osoba sa kardiovaskularnim bolestima (gdje se može davati 25 µg svaki dan ili 50 µg svaki drugi dan).</p> <p>Lijek se uzima u jednoj dozi, najbolje prije doručka.</p> <p>Prosječna doza održavanja je obično 100-150 µg.</p> <p>Kod prekomjernog doziranja javlja se anginozni bol, aritmija, palpitacija, spazam mišića, tahikadija, dijareja, povraćanje, tremor, umor, ekscitabilnost, nesanica, glavobolja, crvenilo lica, znojenje, groznica, netolerancija vrućine, gubitak tjelesne mase i mišićna slabost.</p> |
|--------------------------------|--|

KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Pri pretrazi literature korištene su elektronske baze podataka i štampani materijali relevantni za specifičnu oblast kojom se vodič bavi. Stepen dokaza i nivo preporuke dati u kliničkim vodičima zasnivaju se na sledećim kriterijumima:

Stepen dokaza:

Ia: Meta-analize, sistematski pregledi randomiziranih studija.

Ib: Randomizirane kontrolisane studije (najmanje jedna).

Ila: Sistematski pregledi kohornih studija.

IIb: Dobro dizajnirana kohorna studija i lošije dizajnirana randomizirana studija.

IIIa: Sistematski pregledi "case control" studija.

IIIb: Dobro dizajnirana "case control" studija, "correlation" studija.

IV: Studije slučaja ("case-series") i loše dizajnirane opservacione studije.

V: Ekspertska mišljenja.

Nivo preporuka:

| Nivo preporuke | Na osnovu stepena dokaza | Obrazloženje: |
|----------------|--------------------------|--|
| A | Ia i Ib | Zahtijeva bar jednu randomiziranu kontrolisanu studiju kao dio literature koja obrađuje određeno područje. |
| B | Ila, IIb i III | Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja. |
| C | IV i V | Preporuka uprkos nedostatku direktno primjenljivih kliničkih studija dobrog kvaliteta. |

LITERATURA

1. *Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franclyn JA.* Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism – Prognostic Factors for Outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(8): 3611-3617.
2. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine practice.* 2002;8 (6):457-466
3. *British Columbia Medical Association.* Thyroid Disease - Thyroid Function Tests in the Diagnosis and Monitoring of Adults. Guidelines. 2004.
4. *Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al.* Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA.* 2006; 295:1033-1041
5. *Cooper DS.* Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(1): 3-9.
6. *Gharib H, Tuttle M, Baskin J, Fish L, Singer P, and McDermott M.* CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008; 90(1): 581-585
7. *Glinoe D, Abalovich M.* Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ.* 2007; 335: 300-2
8. Hypothyroidism. *American Academy of Family Physicians.* 2007;
9. *Joffe R, Brimacombe M, Levitt A, Stagnaro-Green A.* Treatment of Clinical Hypothyroidism With Thyroxine and Triiodothyronine: A Literature Review and Metaanalysis. *Psychosomatics.* 2007; 48:379-384
10. *Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al.* American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1573-1575
11. *Reid JR, Wheeler SF.* Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician.* 2005;
12. *Roberts C, Ladenson P.* Hypothyroidism. *Lancet.* 2004; 363:793-803.
13. *Roos A, Linn-Rasker S, Domburg R, Tijssen J, Berghout A.* The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1714-1720
14. *Stoisavljević-Šatara S, urednik.* Registar lijekova Republike Srpske sa osnovama farmakoterapije. Agencija za lijekove Republike Srpske, Banja Luka 2008.

15. *Surks MI, Ortly E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al.* Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*. 2004; 291(2): 228-238.
16. *The Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation.* UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 2006.
17. *U.S. Preventive Services Task Force.* Screening for Thyroid Disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 125-127.
18. *Woeber KA.* Clinical aspects, laboratory investigation, and treatment of hypothyroidism and hypothyroidism are reviewed in light of recent information. Special special circumstances, such as hyperthyroidism during pregnancy, Graves ophthalmopathy, iodine-induced hyperthyroidism, and subclinical hypothyroidism, are also considered. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1067-1071.

KLINIČKI VODIČI ZA PRIMARNU ZDRAVSTVENU ZAŠTITU

Klinički vodiči namijenjeni su prvenstveno specijalistima porodične medicine, ali i svim ljekarima-praktičarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ažuriranje kliničkih vodiča vrši se svake tri godine saglasno najnovijim saznanjima medicine zasnovane na dokazima, prema metodologiji opisanoj u „Smjernicama za razvoj i reviziju kliničkih vodiča“. Na nivou primarne zdravstvene zaštite, nadležno za ovu aktivnost je Udruženje ljekara porodične medicine Republike Srpske.

Klinički vodič pripremila je konsultantska kuća "Bonex inženjering" d.o.o. Beograd, u okviru Projekta jačanja zdravstvenog sektora (HSEP) – projektni zadatak "Revizija i unapređenje kliničkih vodiča za primarnu zdravstvenu zaštitu", finansiranog iz kredita Svjetske banke².

Na izradi vodiča radila je radna grupa³ u sastavu⁴:

prof. dr Gostimir Mikač, specijalista nuklearne medicine, Nacionalni koordinator za bolesti štitne žlijezde RS, šef Katedre za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Banjaluci,

prim. mr sc. med. Verica Petrović, specijalista porodične medicine, Dom zdravlja Banjaluka, Katedra za porodičnu medicinu Medicinskog fakulteta u Banjaluci,

prim. mr sc. med. Kosana Stanetić, specijalista opšte i porodične medicine, Dom zdravlja Banjaluka, Katedra za porodičnu medicinu Medicinskog fakulteta u Banjaluci,

prof. dr Svjetlana Stoisavljević-Šatara, specijalista kliničke farmakologije, šef Katedre za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Banjaluci.

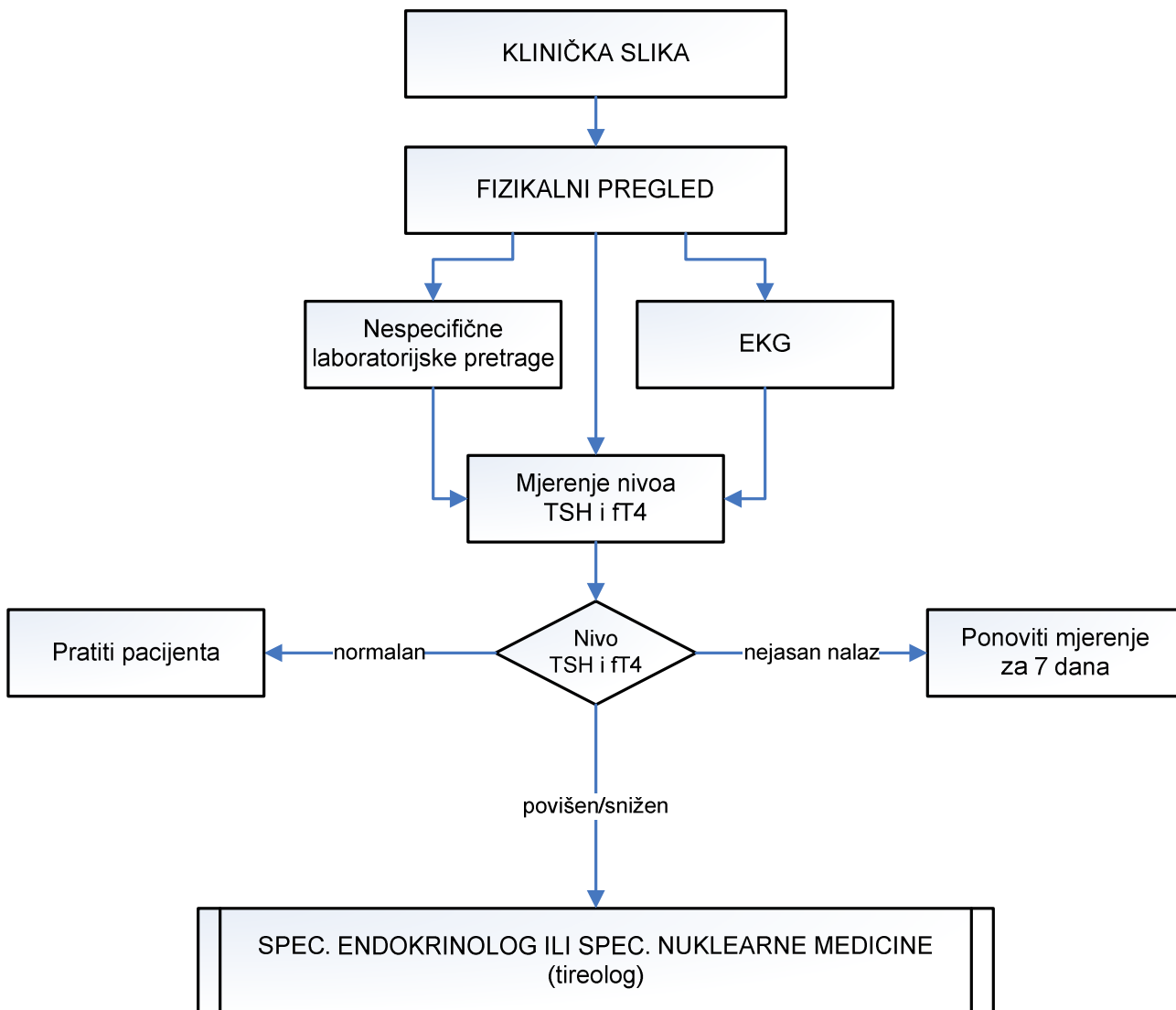
Koordinator radne grupe: **dr Đina Martinović**, Bonex inženjering, Beograd.

² Mišljenja i interesi organizacije koja je finansirala razvoj i reviziju kliničkih vodiča nisu imali uticaja na konačne preporuke.

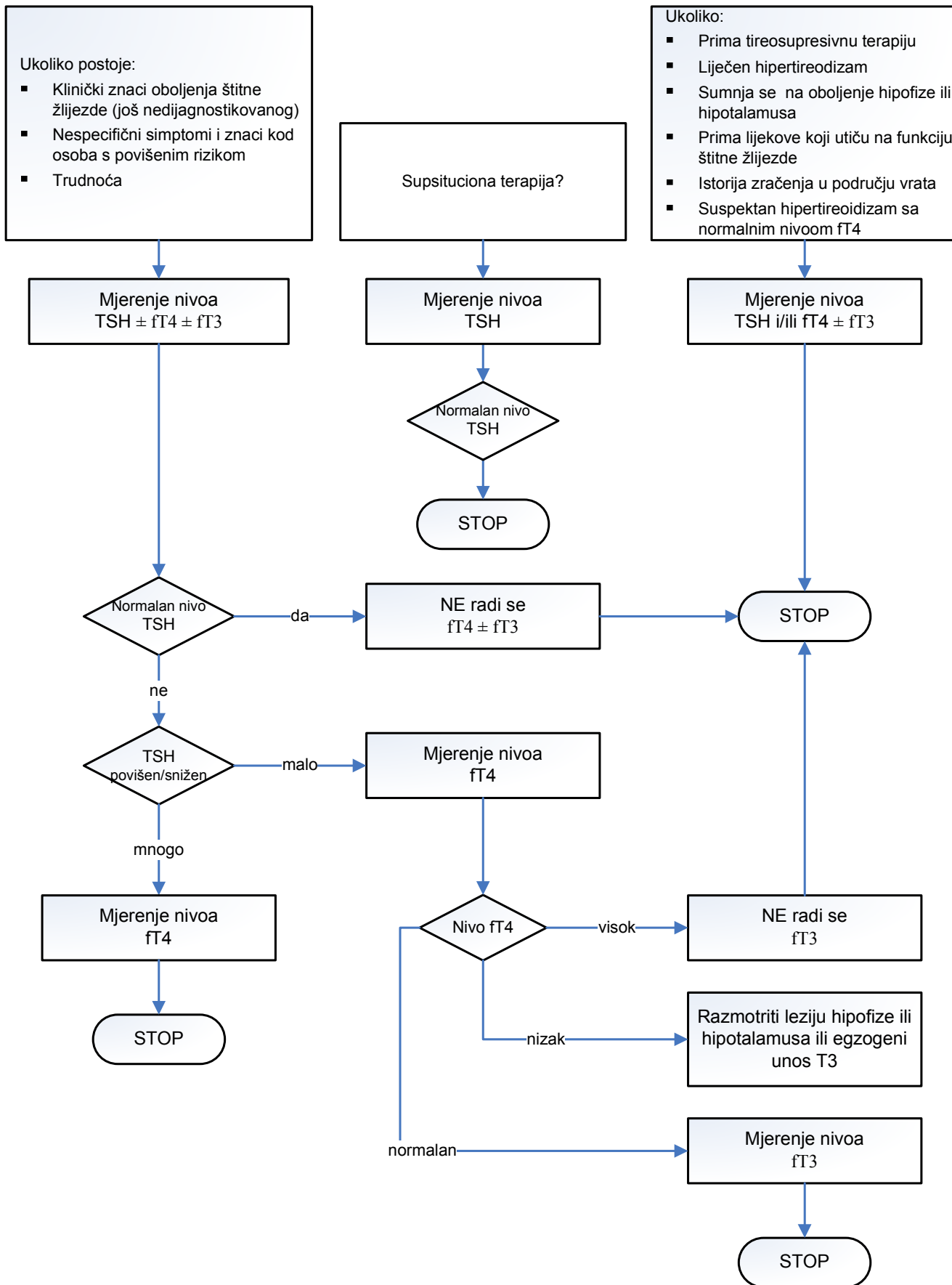
³ Članovi radne grupe izabrani su saglasno kriterijumima definisanim u „Smjernicama za razvoj i reviziju kliničkih vodiča“ i ne postoji sukob interesa.

⁴ Imena autora su navedena po abecednom redu.

HIPERTIREOZA i HIPOTIREOZA



FUNKCIONALNI TESTOVI ŠTITNE ŽLIJEZDE



DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HIPERTIREOIDIZMA

