

Podkliniczna nadczynność tarczycy — aspekty diagnostyczne i terapeutyczne

Helena Jastrzębska

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Podkliniczna nadczynność tarczycy jest skąpoobjawowym stanem, występującym szczególnie często u osób starszych. Towarzyszy jej zwiększone ryzyko zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzeń metabolicznych. W niniejszej pracy podsumowano aktualną wiedzę na temat rozpoznania podklinicznej nadczynności tarczycy i diagnostyki różnicowej tego stanu. Podano również wskazania dotyczące leczenia.

Słowa kluczowe: podkliniczna nadczynność tarczycy, TSH, zespół pozatarczycowy

WSTĘP

Podkliniczna nadczynność tarczycy (zwana także subkliniczną lub utajoną) jest to stan bezobjawowy lub skąpoobjawowy, który charakteryzuje się obniżonym stężeniem hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) w surowicy, wobec prawidłowych stężeń wolnej tyroksyny oraz trijodotyroniny, i wykluczono inne przyczyny prowadzące do obniżonego stężenia TSH, takie jak: zespół pozatarczycowy u pacjentów z ciężkimi schorzeniami (*euthyroid sick syndrome*), wpływ leków (dopaminy, glikokortykoidów, dobutaminy), niedomoga przysadki, faza cofania się nadczynności tarczycy i pierwszy trymestr ciąży [1]. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest 2-krotne stwierdzenie obniżonego stężenia TSH w odstępach kilku tygodni. Stan podklinicznej nadczynności tarczycy występuje w początkowej fazie chorób prowadzących do objawowej nadczynności tarczycy, w tym w naturalnym prze-

biegu wola guzowatego zbudowanego z tkanki autonomicznej, w chorobie Gravesa-Basedowa albo w autoimmunologicznym lub w podostrym zapaleniu tarczycy. Wówczas jest zaliczany do grupy nadczynności endogennych. Może także wynikać ze stosowania ponadfizjologicznych dawek hormonów tarczycy, co określa się mianem nadczynności egzogennej.

CZĘSTOŚĆ PODKLINICZNEJ NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY

Podkliniczna nadczynność tarczycy występuje u 3,2% populacji amerykańskiej, jeżeli rozpoznaniem obejmie się przypadki obniżonego stężenia TSH poniżej 0,4 mJ/l. Zastosowanie bardziej rygorystycznego kryterium, tj. uwzględnienie tylko przypadków obniżonego stężenia TSH mniejszego niż 0,1 mJ/l, zawęża tę grupę do 0,7% populacji. Wśród chorych otrzymujących tyroksynę stan podklinicznej nadczynności stwierdza się u 14–21% leczonych [1].

OBJAWY I ZABURZENIA METABOLICZNE W PODKLINICZNEJ NADCZYNNOŚCI TARCZYCY

U chorych powyżej 60. roku życia z endogenną podkliniczną nadczynnością tarczycy stwierdzono zwiększoną umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych [2].

Wykazano, że podklinicznej nadczynności tarczycy może towarzyszyć [2–5]:

- zwiększone ryzyko migotania przedsionków, dotyczące 28% chorych po 60. roku życia, u których stężenie TSH jest niższe od 0,1 mJ/l, w porównaniu z istotnie niższą częstością, dotyczącą 11% zdrowych osób w analogicznej grupie wiekowej, z prawidłowym stężeniem TSH mieszczącym się w przedziale 0,4–5,0 mJ/l (należy równocześnie zaznaczyć, że w grupie z niepełną supresją TSH, czyli ze stężeniem TSH w granicach 0,1–0,4 mJ/l, ryzyko migotania przedsionków dotyczy 16% badanych i nie różni się istotnie od częstości w grupie zdrowych osób);

Adres do korespondencji:
dr med. Helena Jastrzębska
Klinika Endokrynologii CMKP
ul. Ceglowska 80, 01–809 Warszawa
e-mail: iczajka@cmkp.edu.pl

- stała tachykardia powyżej 100/min, bez zwolnienia czynności serca w godzinach nocnych, co można uwiocznic w zapisie metodą Holtera;
- skrócenie czasu wyrzutu lewej komory i wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory, przerost mięśnia lewej komory;
- obniżenie gęstości mineralnej kości;
- obniżenie stężenia cholesterolu;
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych i mięśniowych;
- podwyższenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), czyli białka, którego synteza w wątrobie jest stymulowana między innymi przez hormony tarczycy;
- osłabienie mięśniowe, pobudzenie psychomotoryczne.

U chorych powyżej 55. roku życia z endogenną podkliniczną nadczynnością tarczycy, u których stężenie TSH wynosi poniżej 0,4 mJ/l i są obecne przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej, stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia demencji i choroby Alzheimera [6].

W grupie wymienionych objawów i zaburzeń istotne znaczenie ma zwiększone ryzyko migotania przedsionków i osteoporozy [7, 8]. Związek ten dotyczy jedynie pacjentów, u których stężenie TSH jest mniejsze niż 0,1 mJ/l.

Pomiar stężenia TSH w surowicy jest czułym testem do oceny funkcji tarczycy, ponieważ komórki tyreotropowe przysadki są wrażliwe na bardzo małe wahania stężeń tyroksyny (T_4 , *tyroxine*) i trijodotyroniny (T_3 , *trijodotyronine*). U szczurów 50% trijodotyroniny docierającej do receptorów jądrowych w przysadce pochodzi z wewnątrzprzysadkowej konwersji T_4 do T_3 , natomiast w innych narządach, na przykład w wątrobie i w nerkach, tylko 20% trijodotyroniny pochodzi z wewnątrzkomórkowej dejodynacji, a pozostała część — z krążenia. Analogicznie u człowieka zahamowanie wydzielania TSH wskutek wzrostu stężenia trijodotyroniny działającej na komórki tyreotropowe przysadki nie musi się łączyć z nadmiarem trijodotyroniny i tyroksyny w innych docelowych komórkach. Znaczenie ma także okres półtrwania hormonów wynoszący: w przypadku T_4 — 190 godzin, w przypadku T_3 — 19 godzin i w przypadku TSH — 30 minut [9].

ROZPOZNANIE PODKLINICZNEJ NADCZYNNOSCI TARCZYCY

Rozpoznanie podklinicznej nadczynności tarczycy nie jest możliwe na podstawie badania klinicznego z uwagi na brak typowych objawów. Podstawą diagnozy jest stwier-

dzenie obniżonego stężenia TSH przy prawidłowych stężeniach wolnej tyroksyny (fT_4 , *free thyroxine*) i wolnej trijodotyroniny (fT_3 , *free triiodothyronine*) w surowicy u pacjentów z pierwotną chorobą tarczycy lub leczonych tyroksyną. Pomocne jest ustalenie, czy stężenie SHBG jest podwyższone, a czas wyrzutu lewej komory — skrócony [1–5].

Należy dążyć do ustalenia rozpoznania pierwotnej choroby tarczycy (choroba Gravesa-Basedowa, wole zbudowane z tkanki autonomicznej, zapalenie tarczycy), wykorzystując badania ultrasonograficzne i cytologiczne tarczycy, badania izotopowe i ocenę przeciwciał w surowicy. Ponadto należy przeprowadzić diagnostykę różnicową stanów przebiegających z niewykrywalnym stężeniem TSH oraz z prawidłowymi stężeniami fT_4 i fT_3 , do których, jak wspomniano, należą:

- podkliniczna nadczynność tarczycy wynikająca z pierwotnej choroby tarczycy;
- zespoły pozataarczycowe prowadzące zwykle do obniżenia stężenia T_3 i następnie obniżenia stężeń T_4 i TSH, które mogą jednak przebiegać z prawidłowymi lub niskimi stężeniami T_3 i T_4 w surowicy i obniżonym stężeniem TSH (uraz, wstrząs, sepsa, nowotwór, gorączka, marskość wątroby, głodzenie);
- niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego;
- leczenie supresyjną dawką hormonów tarczycy;
- stosowanie glikokortykoidów, analogów somatostatyny (np. oktreotydu), leków dopaminomimetycznych (np. bromokryptyny i L-DOPA), fentolaminy, opiatów i amiodaronu;
- choroby psychiczne.

Trzeba zaznaczyć, że obniżenie sekrecji TSH obserwuje się po podaniu deksametazonu w dawce co najmniej 0,5 mg na dobę, hydrokortyzonu — w dawce powyżej 100 mg na dobę, dopaminy — w dawce 1 mg/kg/min oraz oktreotydu — w dawce ponad 100 mg na dobę.

PRZEBIEG PODKLINICZNEJ NADCZYNNOSCI TARCZYCY

W naturalnym przebiegu podklinicznej nadczynności tarczycy dochodzi albo do progresji w jawną nadczynność, w odsetku uzależnionym od pierwotnej choroby tarczycy i podaży jodu, albo do remisji samoistnej w chorobach autoimmunologicznych lub do utrzymywania się stanu utajonej nadczynności tarczycy, na przykład u chorych leczonych supresyjnymi dawkami tyroksyny [9]. W przypadkach autoimmunologicznej choroby tarczycy progresja w jawną nadczynność następuje zwykle w ciągu miesięcy, a u pacjentów z guzkową chorobą tarczycy — w cią-

gu lat. W naturalnym przebiegu poporodowego zapalenia tarczycy remisję nadczynności z uzyskaniem stanu eutyreozy osiąga się po kilku miesiącach, czasami z przejściową fazą niedoczynności tarczycy. Przyjmuje się, że w przypadkach, w których nie występuje guzkowa choroba tarczycy, samoistnej normalizacji stężenia TSH można się spodziewać w 50% przypadków.

LECZENIE PODKLINICZNEJ NADCZYNNOCI TARCZYCY

Celem leczenia podklinicznej nadczynności tarczycy jest:

- zapobieganie progresji w jawną nadczynność;
- prewencja, a u niewielkiego odsetka chorych także przyczynowe leczenie migotania przedsionków i osteoporozy, które mogą być następstwem utajonej nadczynności gruczołu [10].

Postępowanie w podklinicznej endogennej nadczynności tarczycy powinno polegać albo na ograniczeniu podaży preparatów jodowych, zastosowaniu leku β -adrenolitycznego i okresowej kontroli w przypadkach bezobjawowych klinicznie i metabolicznie, albo na leczeniu takim jak w objawowej nadczynności tarczycy, które zwykle zaleca się u chorych, u których stężenie TSH wynosi poniżej 0,1 mJ/L.

Uzasadnione wydaje się niepodjęcie zdecydowanych działań, gdy spodziewana jest remisja, czyli w chorobie Gravesa-Basedowa i w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy. U chorych bez objawów wystarczy wówczas zastosować lek β -adrenolityczny i ograniczyć się do kontroli w odstępach kilkumiesięcznych. W grupie pacjentów z wolem guzowatym, u których samoistna remisja nie jest spodziewana, należy rozważyć radykalne leczenie (^{131}I lub operacja tarczycy) — także w stanach bezobjawowych [11].

Leczenie jest konieczne niezależnie od rodzaju pierwotnej choroby tarczycy w przypadkach podklinicznej endogennej nadczynności tarczycy przebiegającej z migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, osteoporozą, zaburzeniami płodności, przed planowanym macierzyństwem, przed badaniem z użyciem kontrastu jodowego i przed operacją, przed podaniem amiodaronu oraz u dzieci.

U chorych z egzogenną podkliniczną nadczynnością należy rozważyć zmniejszenie dawki tyroksyny. Zalecenie to nie dotyczy pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których konieczna jest stała supresja TSH [9].

PIŚMIENNICTWO

1. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. i wsp. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291, 2: 228–238.
2. Fatourrechi V. Adverse effects of subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2001; 358, 9285: 856–857.
3. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. i wsp. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (19): 1249–1252.
4. Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-age patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85, 12: 4701–4705.
5. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137, 11: 904–914.
6. Kalmijn S., Mehta K.M., Pols H.A., Hofman A., Drexhage H.A., Breteler M.M. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53, 6: 733–737.
7. Jastrzębska H., Gietka-Czernel M., Soszyński P. i wsp. Ocena wpływu supresyjnej terapii tyroksyną u chorych na raka tarczycy na układ krążenia i kości. *Endokrynol. Pol.* 1995; (supl. 2) 46: 283.
8. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134, 7: 561–568.
9. Jastrzębska H. Nadczynność tarczycy. Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Biblioteka Lekarza Praktyka. Wydawnictwo Ośrodek Informacji Naukowej Polfa Sp. z o.o., Warszawa 2002: 71–127.
10. Al-Abadi A.C. Subclinical thyrotoxicosis. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 29–32.
11. Boelaert K., Franlyn J.A. Thyroid hormone in health and disease. *J. Endocrinol.* 2005; 187: 1–15.