



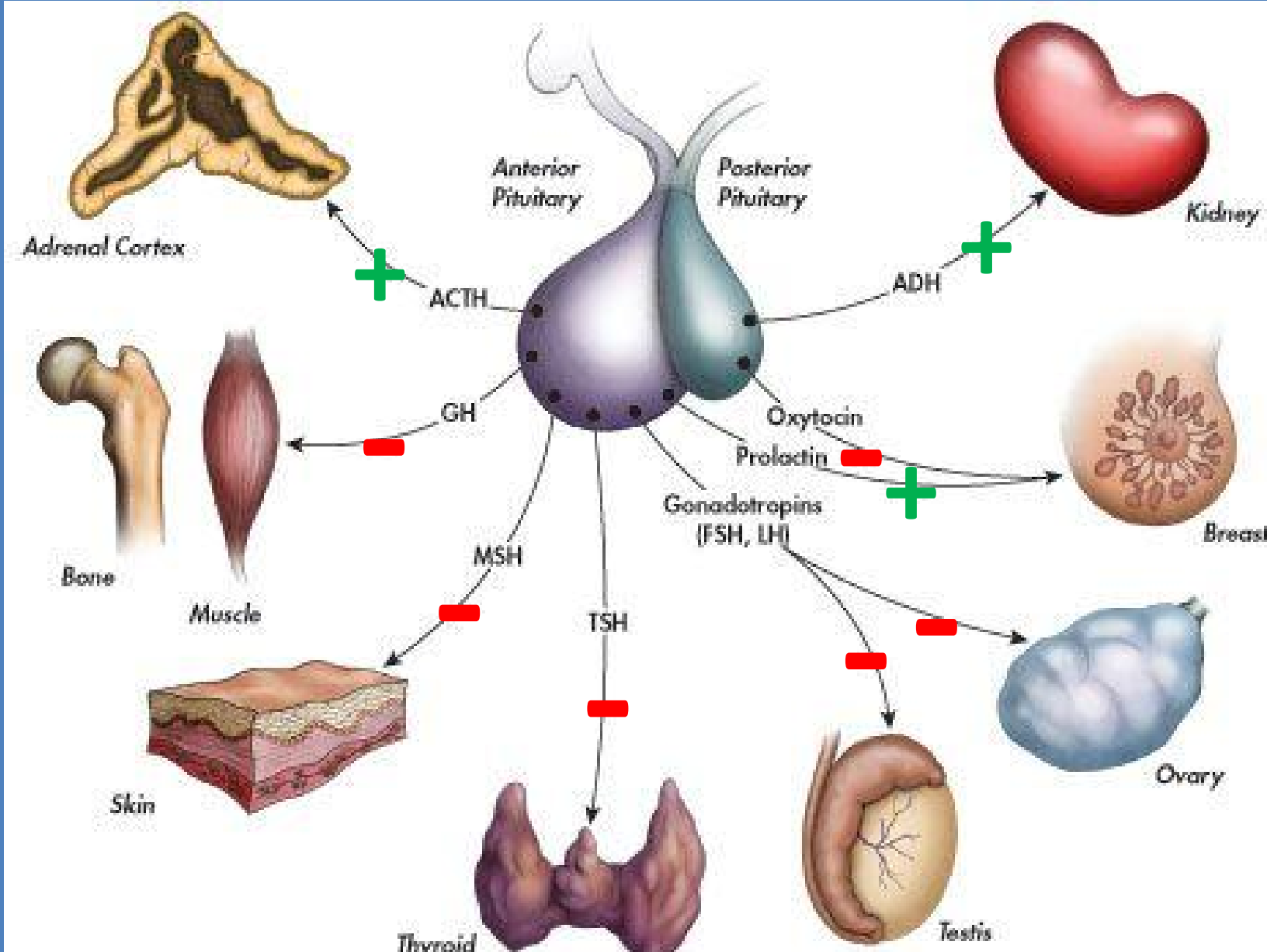
# Změny tyreoidální funkce u kriticky nemocných – diagnostické problémy



Jan Jiskra  
3. Interní klinika 1. LF UK a VFN  
Praha

# Základní fakta...

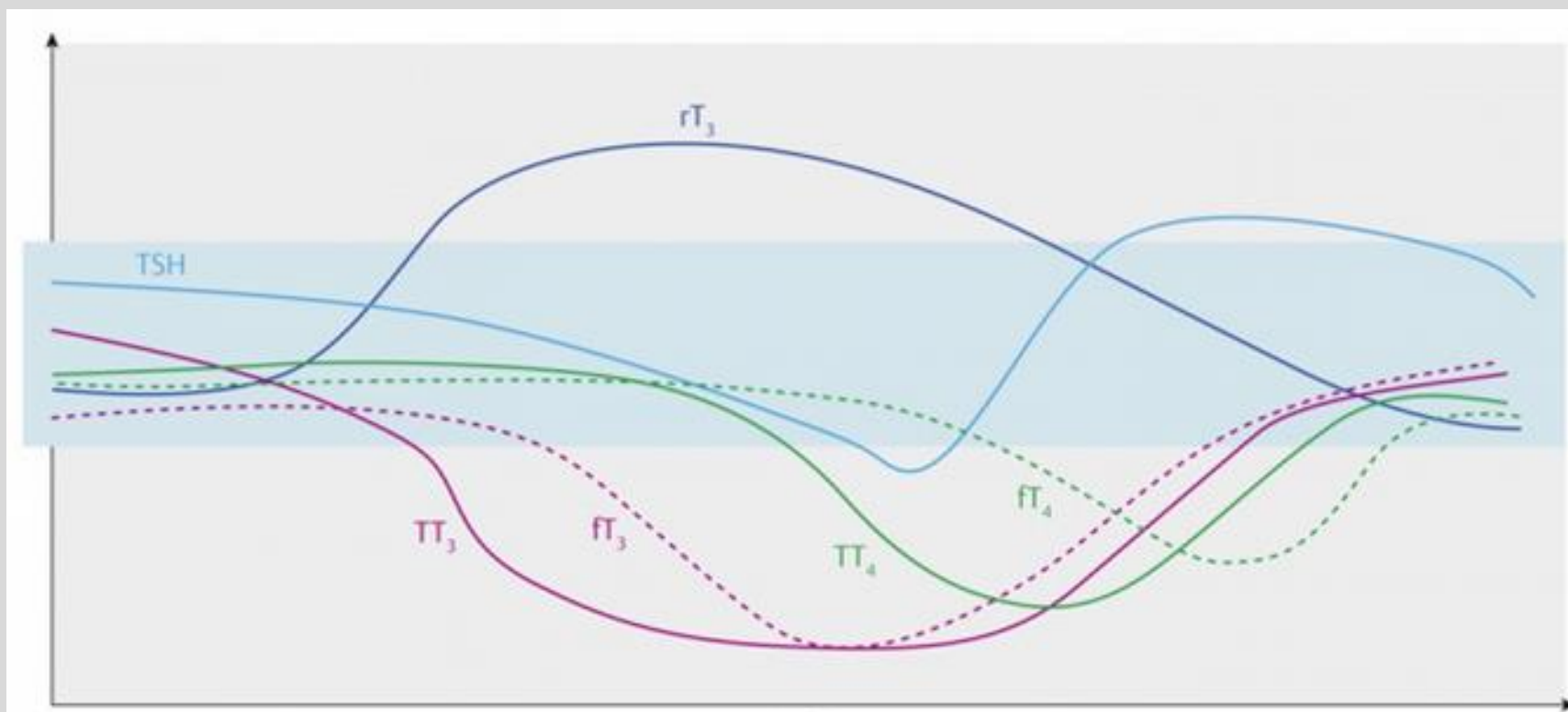
- Laboratorní vyšetřování tyreoidální funkce u kriticky nemocných je obtížné a nespolehlivé
- Tyreoidální testy by se neměly u kriticky nemocných vyšetřovat, není-li závažné podezření
- Když už se vyšetřují, samotný TSH není spolehlivý a je třeba iniciálně vyšetřit i FT4 (TT4)
- Změny v rámci NTIS mohou být částečně maladaptací, léčba však nesnižuje mortalitu



# Definice pojmů

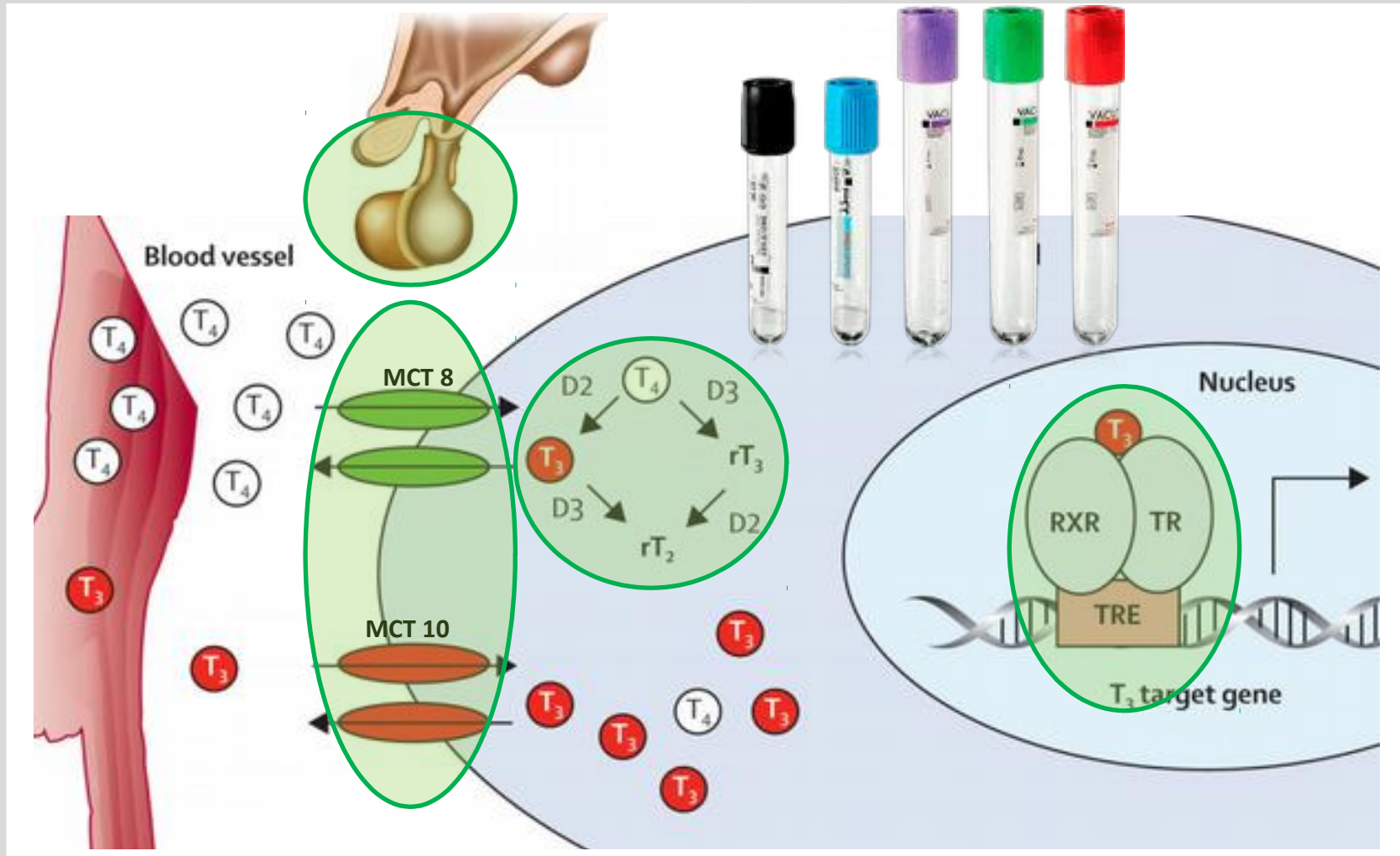
- „Syndrom nízkého T3“
- „Sick euthyroid syndrome“
- „Netyreoidální (nespecifická) suprese TSH“
- **„Non thyroidal illness syndrome (NTIS)“**
  - \_ část osob má pravděpodobně i tranzientní centrální hypotyreózu...

# Průběh tyreoidálních parametrů u akutního onemocnění



# Patogeneze NTIS

*sekrece TRH a TSH, dejodázy D1 D2 a D3, transportéry, receptory, interference*



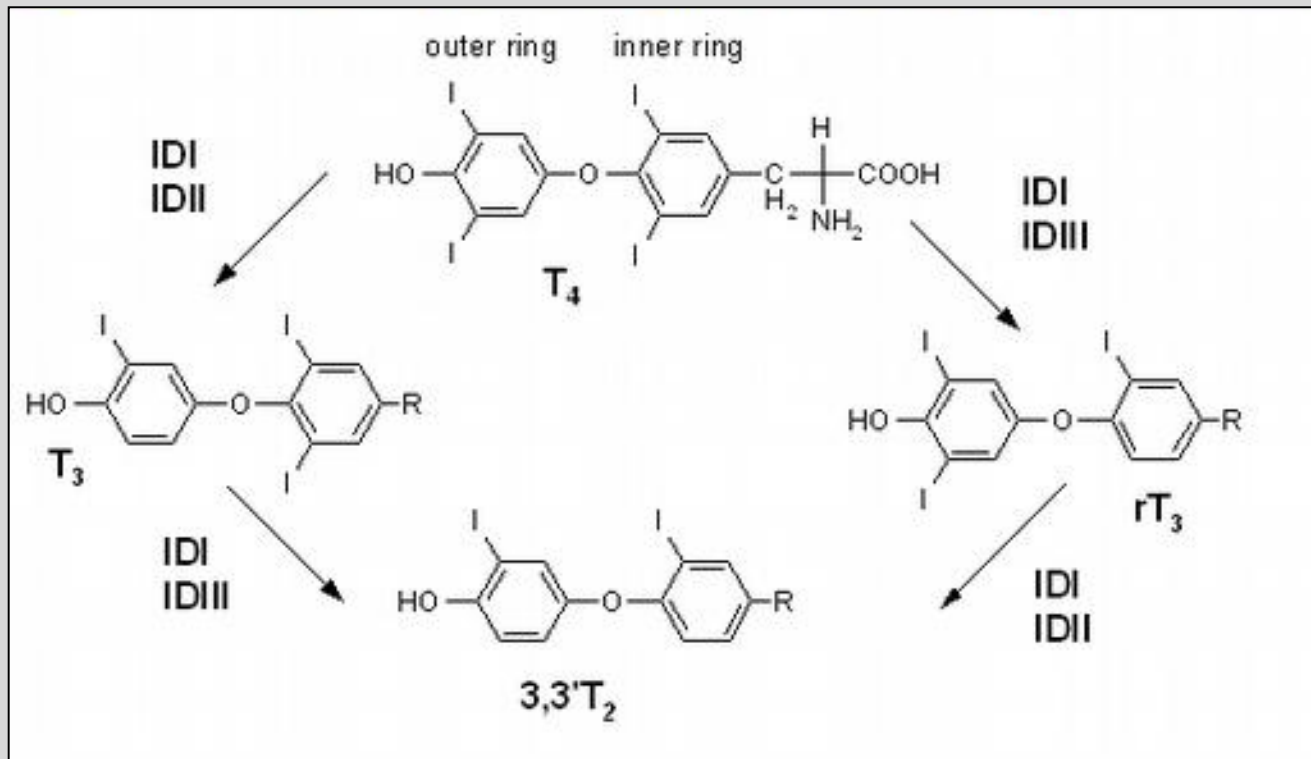
*Upraveno podle: Fliers et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2015*

# Dejodázy

aktivační 5' (D2)

inaktivační 5 (D3)

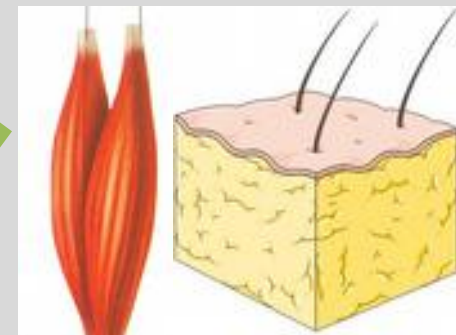
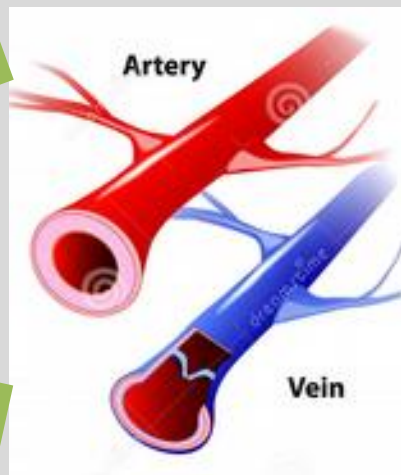
obojetná '5/5 (D1)



TYP	D1	D2	D3
Účinek	5' nebo 5	5'	5
Lokalizace	játra, ledviny, thyroidea hypofýza	hypofýza, mozek, hnědý tuk thyroidea, srdce, kosterní sval	mozek, kůže, děloha, placenta, plod, játra

# Příčiny poklesu sérového T3 v kritických stavech

## Snížení tyreoidální a jaterní produkce T3



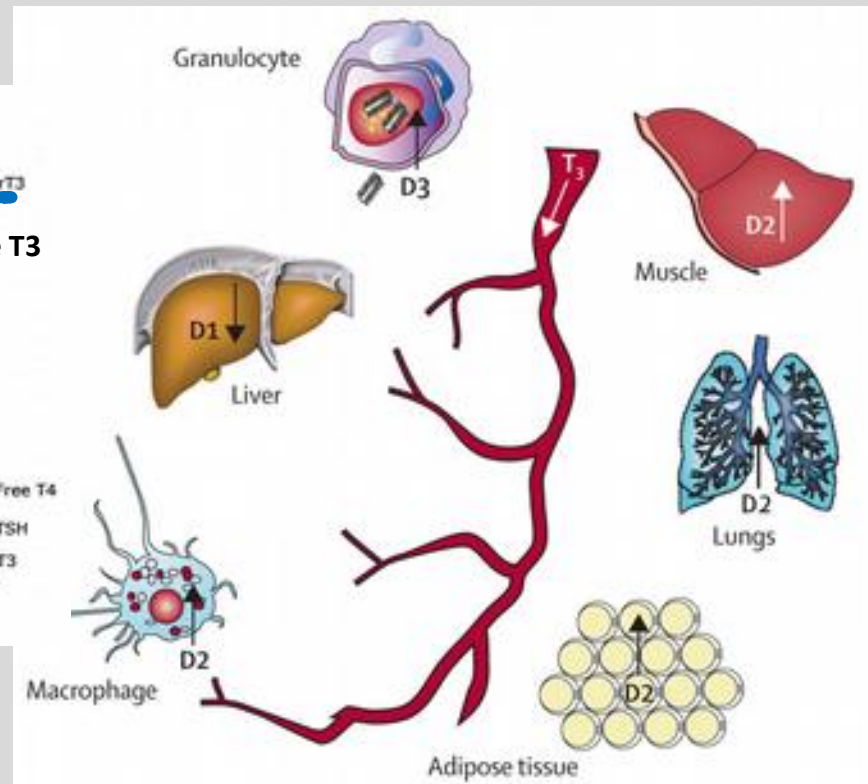
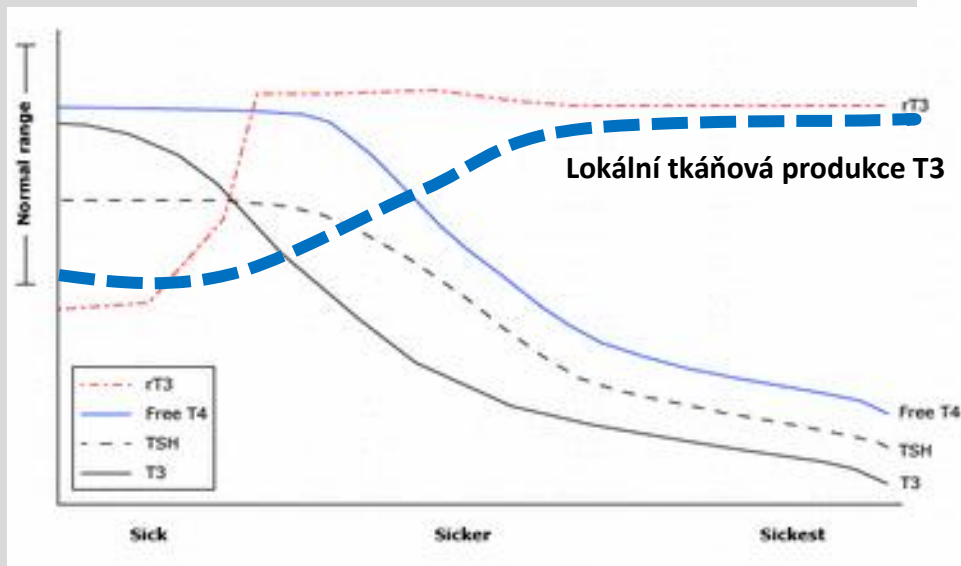
## Inhibice 5' dekodázové aktivity

- vysoký endogenní/exogenní kortizol
- léky (amiodaron, propranolon)
- cirkulující inhibitory
  - neesterifikované mastné kyseliny
  - cytokiny (TNF, IFN, NFkappaB)

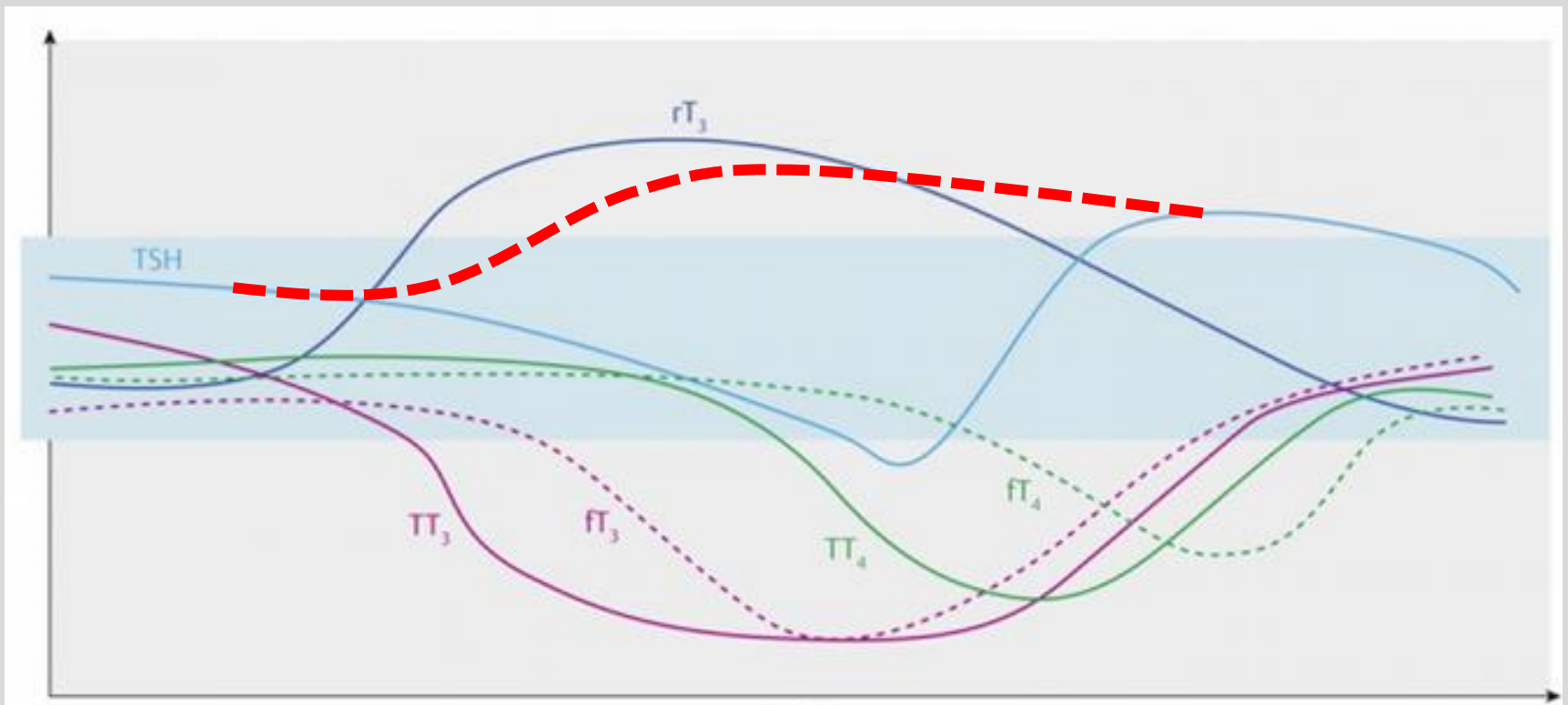


# U NTIS dominuje autonomní regulace T3 v periferních tkáních nezávisle na jeho sekreci a plazmatickém poolu

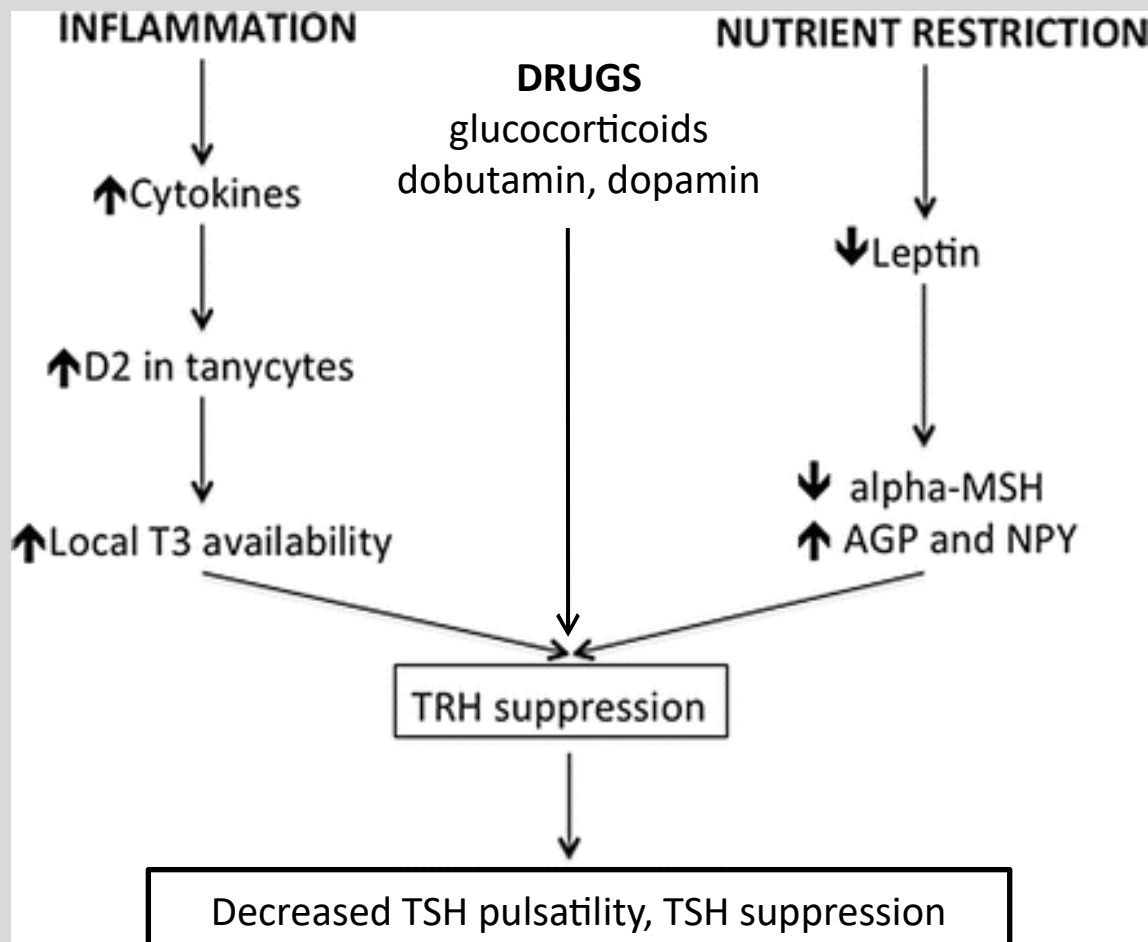
- klesá tyreoidální produkce T3 a jaterní „aktivační D1“ konverze T4 na T3 a naopak stoupá „aktivační D2“ konverze T4 na T3 v tuku a svalech
- stoupá „inaktivační D3“ konverze T4 na rT4 a T3 na T2 v játrech a klesá v perif. tkáních
- makrofágy v sepsi exprimují D2, granulocyty D3...



Absence adekvátního vzestupu/pulsatility TSH ...  
jde o centrální hypotyreózu (maladaptaci)?



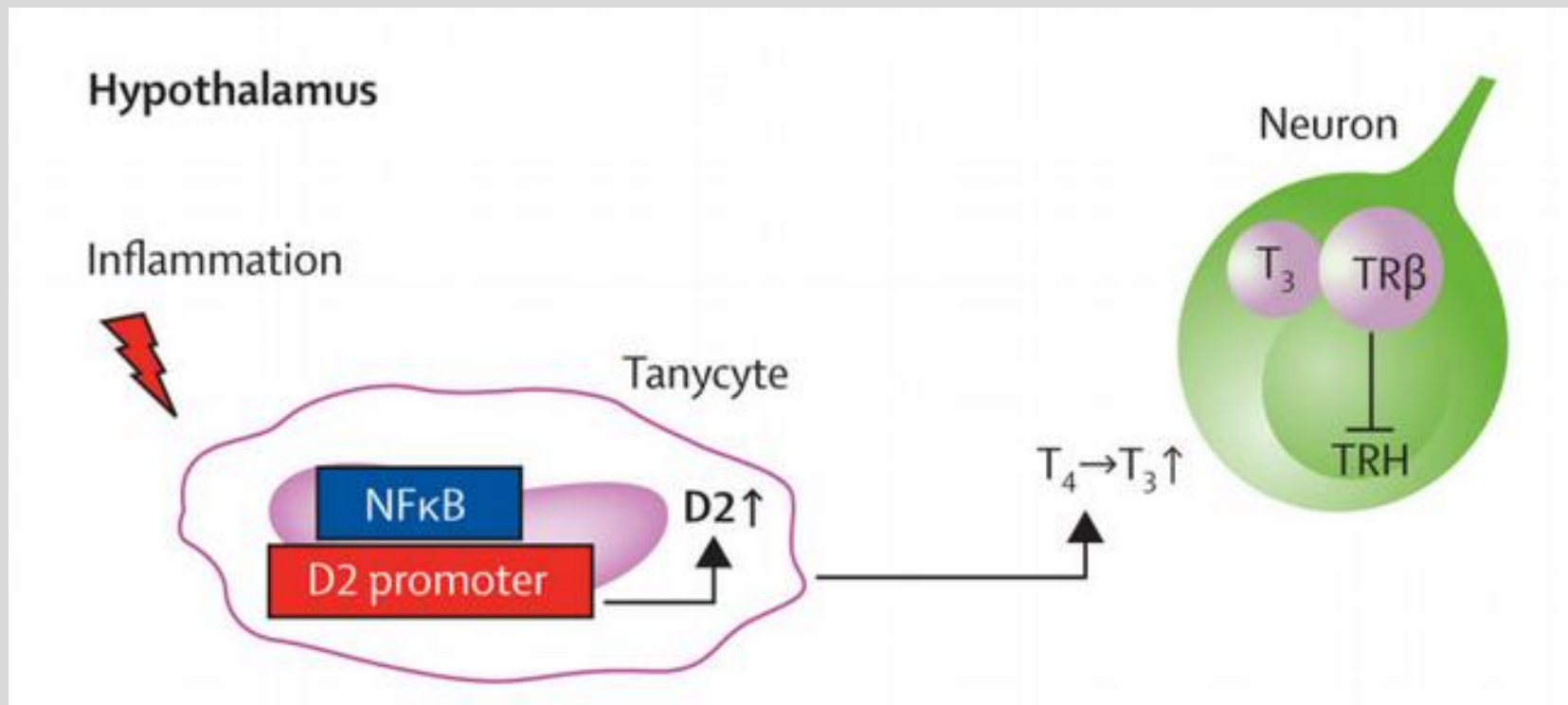
# Patogeneze „centrální hypotyreózy“



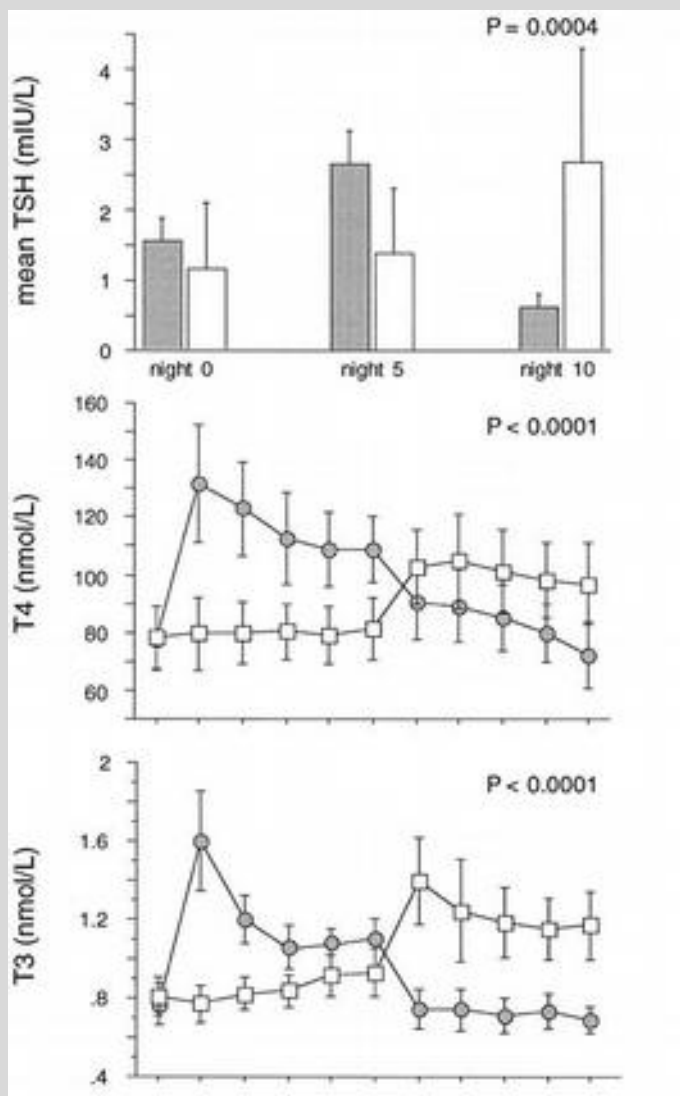
## Klinická pozorování:

- menší noční vzestup TSH
- normální reakce TSH na TRH
- změna glykosylace TSH (nižší bioaktivita)
- infuze IFN alfa snižovala u TSH

# Zánět zvyšuje aktivitu D2 v tanocytech 3. mozkové komory a konverzi T4 na T3 a snižuje expresi TRH mRNA



# Reakce TSH, T4 a T3 na infuzi GNRH a TRH ve srovnání s placebem



## Plné

1.-5. den GHRH+TRH

6.-10. den placebo

## Prázdné

1.-5. den placebo

6.-10. den GHRH+TRH

*Van den Berghe et al., JCEM, 1999*

UpToDate: „...všechny metody stanovení FT4 včetně LC/MS-MS jsou u kriticky nemocných nespolehlivé...“

## Proč?

- Změny při NTIS mají u každého pacienta jiný časový průběh
- Změny vazebných bílkovin a distribučního prostoru
  - dysekvilibrační dialýza, lepší informaci možná poskytne TT4
- Koncentrace in vitro nemusí odpovídat séru a ta nemusí být obrazem dostupnosti T3 v tkáních
  - autonomní regulace dejodázami
- Pacienti dostávají řadu léků...

*Pokles TSH je převážně v důsledku centrální hypotyreózy, zatímco změny FT4 jsou více ovlivněny interferencemi*

# Vliv léků

## Drugs that cause hypothyroidism, hyperthyroidism, or changes in thyroid function tests

### Drugs causing hypothyroidism

Inhibition of thyroid hormone synthesis and/or release – thionamides, lithium, perchlorate, aminoglutethimide, thalidomide, and iodine and iodine-containing drugs  
kelp tablets, potassium iodine solutions (SSKI), Betadine douches, topical antiseptics

Decreased absorption of T4 – cholestyramine, colestipol, colesevelam, aluminum hydroxide, calcium carbonate, sucralfate, iron sulfate, raloxifene, omeprazole, lansoprazole, lanthanum carbonate, and chromium; malabsorption syndromes can also diminish T4 absorption

Immune dysregulation – interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab

Suppression of TSH – dopamine

Possible destructive thyroiditis – sunitinib

Increased type 3 deiodination – sorafenib

Increased T4 clearance and suppression of TSH – bexarotene

### Drugs causing hyperthyroidism

Stimulation of thyroid hormone synthesis and/or release – iodine, amiodarone

Immune dysregulation – interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab

### Drugs causing abnormal thyroid function tests without thyroid dysfunction

Low serum TBG – androgens, danazol, glucocorticoids, slow-release niacin (nicotinic acid), L-asparaginase

High serum TBG – estrogens, tamoxifen, raloxifene, methadone, 5-fluorouracil, clofibrate, heroin, mitotane

Decreased T4 binding to TBG – salicylates, salsalate, furosemide, heparin (via free fatty acids), certain NSAIDs

Increased T4 clearance – phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital

Suppression of TSH secretion – dobutamine, glucocorticoids, octreotide

Impaired conversion of T4 to T3 – amiodarone, glucocorticoids, contrast agents for oral cholecystography (eg, iopanoic acid), propylthiouracil, propranolol, nadolol



# Nejdůležitější léky s vlivem na TSH, TT4 a FT4

Změna	Léky
<b>Pokles TSH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• glukokortikoidy, dopamin, dobutamin</li></ul>
<b>Vzestup TT4 (vzestup TBG)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• estrogeny, tamoxifen, raloxifen, clofibrát</li></ul>
<b>Vzestup FT4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• heparin, salicyláty, NSAID, furosemid, amiodaron</li><li>• levotyroxin (odběr po požití nebo interferující protilátky)</li></ul>
<b>Pokles TT4 (pokles TBG)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• androgeny, glukokortikoidy</li></ul>
<b>Pokles FT4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• zvýšená clearance T4 (phenytoin, carbamazepin)</li><li>• zvětšení extracelulárního kompartmentu a změny jaterních bílkovin (TBG, albuminu a prealbuminu)</li><li>• inhibice vazby T4 na TBG (mastné kyseliny např. v parenterální výživě) vedou k poklesu TT4 i FT4 běžnými metodami, po dysekvilibrační dialýze je ale FT4 zvýšený</li></ul>



# Diagnostické schéma

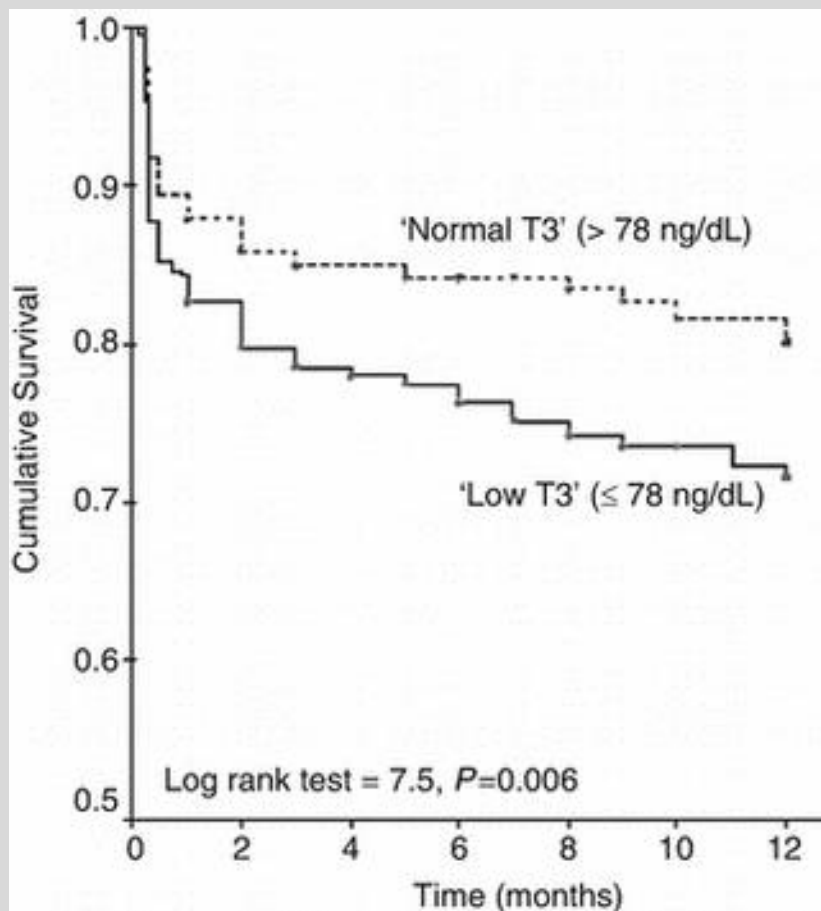
	TSH snížený pod 0,05	TSH snížený do 0,05	TSH normální	TSH zvýšený do 10	TSH zvýšený nad 10
FT4 snížený	3	2, 3	1	2, 4	4
FT4 normální	5	2	1	2	2, 6
FT4 zvýšený	5	5, 2	1	2, 6, 7, 8	6, 7, 8

	Porucha	Další diagnostika	Terapie
1	Žádná	0	0
2	NTIS	Opakovat testy po odeznění akutního stavu	0
3	NTIS + centrální hypothyreóza	Kortizol ranní	Experimentální ??? (hypotalamické peptidy, rhTSH)
4	Periferní hypothyreóza	TPOAb, UZ, kortizol ranní	LT4, hydrocortison, (T3 ???)
5	Periferní hypertyreóza	FT3, UZ, TPOAb, TRAK	Betablokátory, methimazol, kortikoidy
6	Laboratorní chyba, odběr po požití LT4	Opakovat testy	0
7	Centrální hypertyreóza	Opakovat testy, speciální diagnostika	Betablokátory, analoga somatostatinu, neurochirurgie
8	Genetické syndromy (RTH, FDH)	Opakovat testy, speciální diagnostika	Žádná

# Praktický postup při testování tyreoidální funkce u kriticky nemocných

- Základní test je TSH a FT4
  - hsTSH s detekčním limitem  $<0,01$
  - TT4?, LC/MS-MS?
- Většina pacientů s TSH 0,05-20 a normálním/nízkým FT4 bude eutyroidních
  - opakovat testy za 1-2 týdny
- 75 % pacientů s TSH  $<0,05$  a vyšším FT4 bude mít tyreotoxikózu
  - doplnit FT3, protilátky, UZ a léčit (betablokátor, methimazol, prednison)
- Většina pacientů s TSH  $>20$  a nižším FT4 bude mít hypotyreózu
  - doplnit protilátky, UZ, kortizol a léčit (levotyroxin, hydrocortison)
- Je-li snížený TSH i FT4, doplnit kortizol
  - centrální hypotyreóza?

# Predikce mortality pomocí T4, T3 a kortizolu



- Všeobecný interní JIP
    - snížený T4:
      - 75 % senzitivita a 80 % specificita v predikci mortality
    - snížený T4 a zvýšený kortizol:
      - 100 % senzitivita a 81 % specificita v predikci mortality
- Arem et al. J Intensive Care Med, 1997*

- Koronární jednotky
    - snížený T3 silný prediktor mortality u srdečních chorob
- Gerdes et Iervasi, Circulation, 2010*

# Klinické intervenční studie

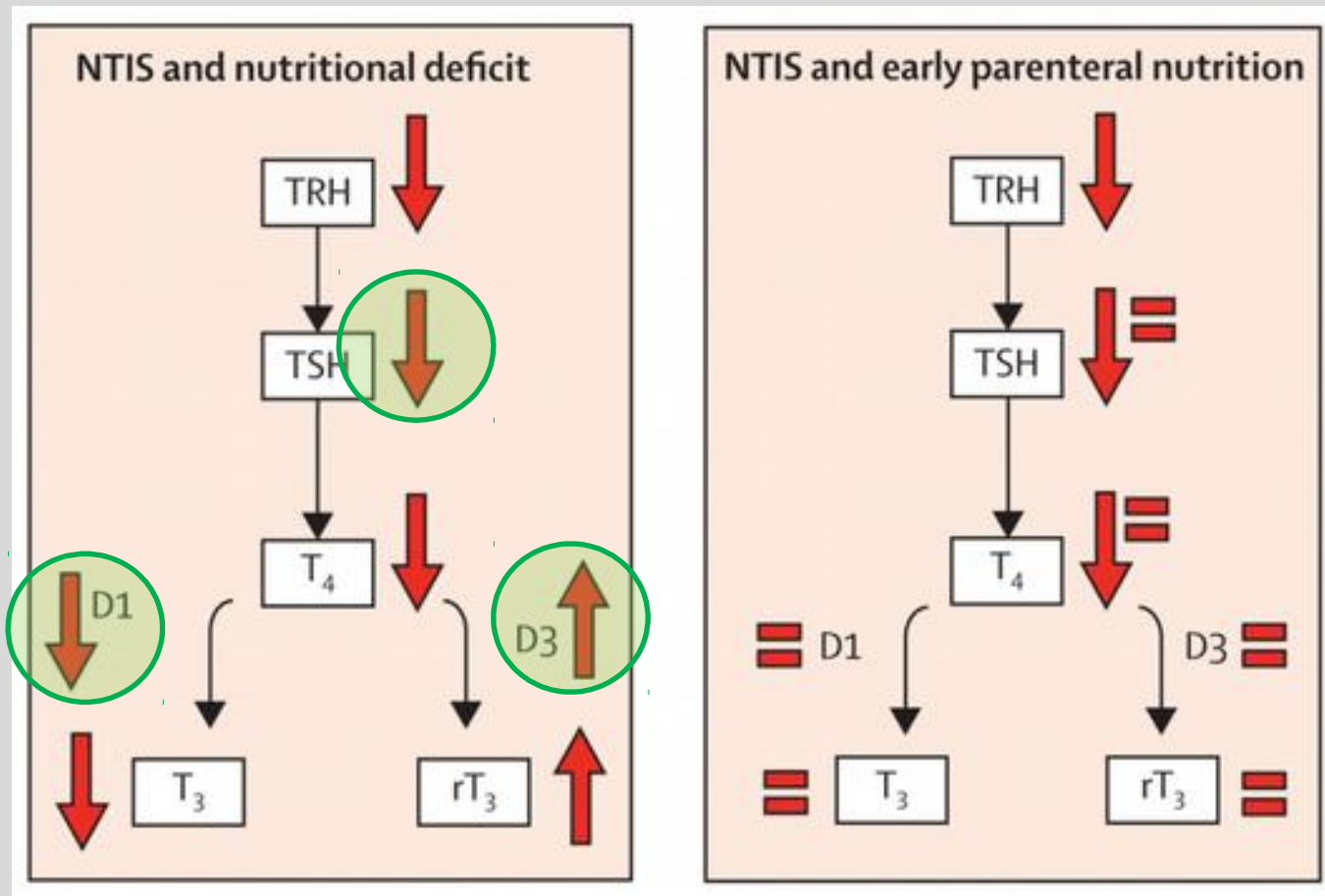
## T4, T3, GHRH+TRH, selen, analoga tyreoidálních hormonů (DIPTA)

- pouze 7 z 20 studií sledovalo mortalitu
  - 5 neprokázalo nižší mortalitu, v jedné vyšší mortalita (i.v. LT4), DIPTA zhoršovala srd. selhání
- 1 studie u novorozenců ukázala nižší mortalitu po podávání 25 ug T4 a 5 ug T3

	RCT?	Participants	Intervention (duration)	Main outcomes	Beneficial or positive (endpoints)	Harmful?
Children after cardiopulmonary bypass surgery; age range from 2 days to 10-4 years (n=40) <sup>11</sup>	Yes	Children	2 µg/kg IV of T <sub>3</sub> given on day 1 after surgery and 1 µg/kg given on day 2 for 12 days	Cardiac function, ICU measures	Yes	No
Premature newborns, born after <37 days of gestation (n=100) <sup>12</sup>	No	Children	LT4 (25 µg/day) plus T <sub>3</sub> (5 µg/day) given orally	Mortality	Yes	No
Premature newborns, born after >32 weeks of gestation (n=49) <sup>13</sup>	Yes	Children	LT4, 10 µg/kg (IV) or 20 µg/kg (through nasogastric tube) for 21 days	Chronic lung disease, death, CNS damage, sepsis	No	No
Children <13 years with cessation of neurological function during assessment for organ recovery (n=17) <sup>14</sup>	No	Children	Weight-based LT4 bolus followed by infusion	Vasopressor score	Yes	No
Protected critical illness (n=14) <sup>15</sup>	Yes	Adults	TRH (1 µg/kg per h) IV for 3 days plus GHRP-2 (1 µg/kg per h) IV for 5 days	GH and TSH secretion, biochemical metabolism and metabolic variables	Yes	No
Critical illness (n=76) <sup>16</sup>	Yes	Adults	GHRP-2 alone or in combination with TRH and GHRH (each peptide 1 µg/kg per h)	Synchrony among GH, TSH, and PRL release	Yes	No
Critical illness (n=40) <sup>17</sup>	Yes	Adults	Combinations of GHRH, GHRP-2 (both 1 µg/kg), TRH (200 µg) given as bolus, time interval 8 h	Serum GH, TSH, T <sub>3</sub> , and T <sub>4</sub> concentrations	Yes	No
Protected critical illness (n=20) <sup>18</sup>	Yes	Adults	Combinations of GHRH, GHRP-2, and TRH start with bolus (1 µg/kg) followed by 1 µg/kg per h (for two consecutive nights)	Serum hormone concentrations	Yes	No
Protected critical illness (n=17) <sup>19</sup>	Yes	Adults	Combinations of GHRH, GHRP-2, and TRH (1 µg/kg per h of each), GnRH (0.1 µg/kg per 90 min) for 5 days	Serum hormone and metabolic marker concentrations	Yes	No
Elective coronary bypass surgery (n=80) <sup>20</sup>	Yes	Adults	T <sub>3</sub> (125 µg/day) orally (7 days pre-operative until discharge)	Hemodynamic data, morbidity, mortality	Yes (hemodynamic values); No (morbidity, mortality)	No
Burn injury (n=18) <sup>21</sup>	Yes	Adults	T <sub>3</sub> (200 µg/day) orally or via nasogastric tube in four divided doses until wounds healed	Mortality, resting metabolic rate	No	No
Coronary bypass surgery (n=60) <sup>22</sup>	Yes	Adults	T <sub>3</sub> (0.8 µg/kg) IV for 6 h	Operative outcome, morbidity, mortality	No	No
Coronary bypass surgery (n=100) <sup>23</sup>	Yes	Adults	T <sub>3</sub> (20 µg/12 h) oral (48 h)	Serum T <sub>3</sub> , hemodynamic variables, morbidity	No	No
High risk vascular heart surgery (n=50) <sup>24</sup>	Yes	Adults	T <sub>3</sub> (20 µg/12 h) orally (24 h)	Vasopressor need	Yes	No
Patients in the ICU with low T <sub>4</sub> concentrations (n=27) <sup>25</sup>	Yes	Adults	1.3 µg/kg bodyweight LT4 IV (2 weeks)	Mortality	No	No
Acute renal failure (n=19) <sup>26</sup>	Yes	Adults	LT4 infusion, 150 µg/20 mL every 12 h for 48 h	Percentage dialysis, percentage recovery, mortality	No	Possibly (increase mortality)
Idiopathic dilated cardiomyopathy (n=20) <sup>27</sup>	Yes	Adults	100 µg/day of LT4 for 3 months	Cardiac performance	Yes	No
Congestive heart failure (n=16) <sup>28</sup>	Yes	Adults	Thyroid hormone analogue DIPTA, two per day, maximum dose 360 mg/day	Composite congestive heart failure endpoints	No	Yes
Non-thyroidal illness syndrome after major trauma (n=11) <sup>29</sup>	Yes	Adults	Selenium (500 µg/day) with or without vitamins E and zinc supplement vs placebo (5 days)	Serum selenium levels, T <sub>4</sub> levels, duration of mechanical ventilation	Yes (T <sub>4</sub> and selenium plasma concentrations); uncertain (ventilation)	No
Patients with sepsis in the ICU (n=40) <sup>30</sup>	Yes	Adults	High dose selenium (118 µg/day for 3 days) followed by standard dose selenium-selenite (31.6 µg/day)	Serum selenium concentrations, oxidative damage values, need for renal replacement therapy	No	No

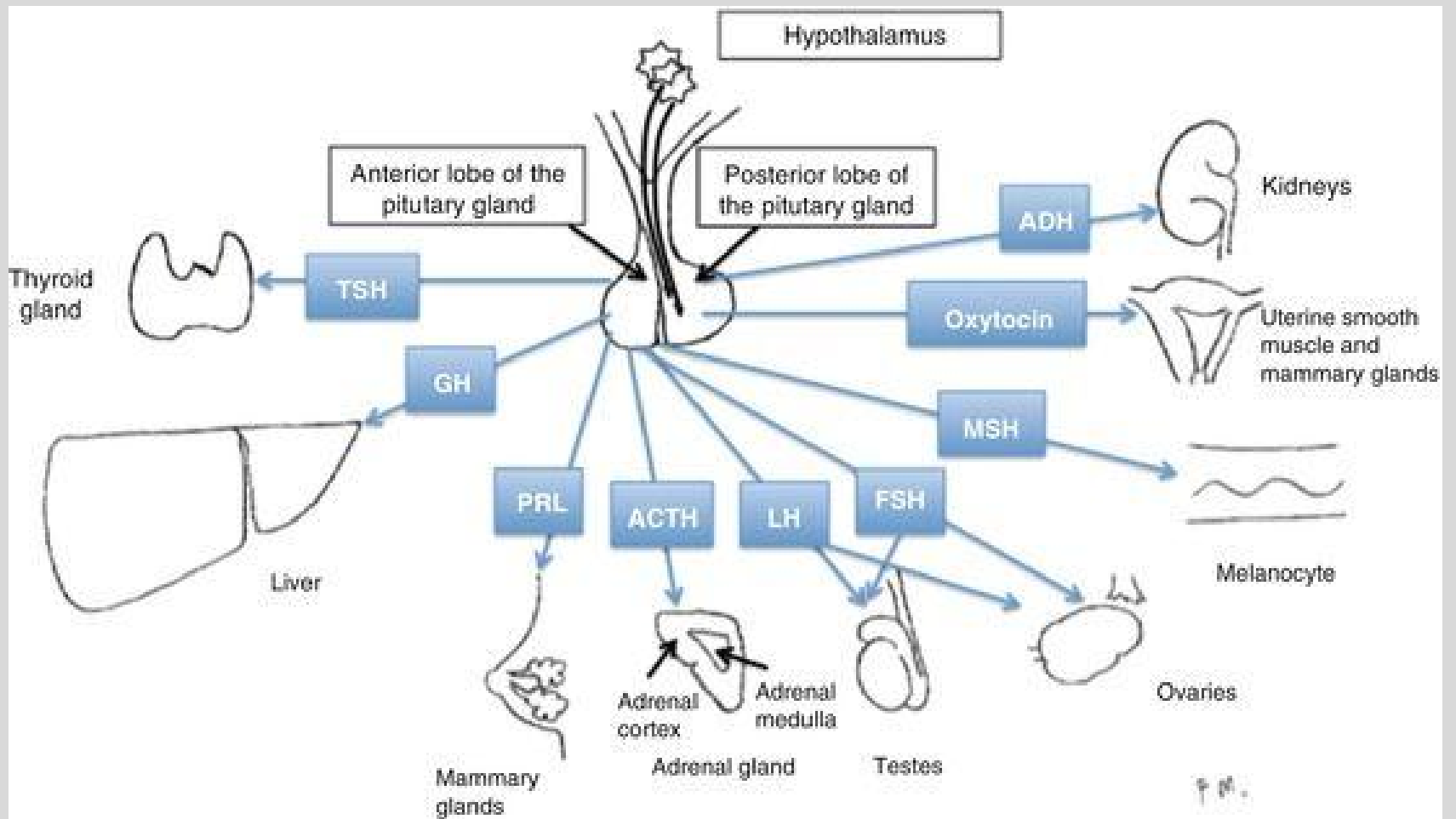
# Časná parent. výživa sice rychleji normalizovala T3 a rT3, byla ale spojena s pomalejším uzdravováním a více komplikacemi

- snížení leptinu v séru při hladovění snižuje sekreci TRH



# Závěr

- Tyreoidální testy se mají u kriticky nemocných vyšetřovat jen když je závažné podezření
  - po podání amiodaronu raději odložit screening TSH po odeznění akutního stavu
- Vyšetření všech tyr. parametrů (zejména FT4 a FT3) jsou v kritických stavech nespolehlivé
- Léčba NTIS tyr. hormony/analogy nebo hypotalamickými peptidy není podložena důkazy a není rutinně indikována
- Pokračovat v dosavadní léčbě funkčních poruch
- Nově se léčba většinou zahajuje až u TSH 0,05-20 při abnormálním FT4



ACTH : adrenocorticotropin hormone; ADH : antidiuretic hormone; FSH : follicle-stimulating hormone,  
 GH : growth hormone; LH : luteinizing hormone; MSH : melanocyte-stimulating hormone ;  
 PRL : prolactin; TSH : thyroid- stimulating hormone

# Akutní psychiatrické stavy

- Akutní psychóza:
  - vzestup FT4
  - normální nebo suprimovaný TSH
- Deprese:
  - suprimovaný TSH
  - nízký, normální nebo i zvýšený T4
  - nízký T3



# Amiodaron

- Není-li tyreopatie v anamnéze nebo klinické příznaky screeningové vyšetření (TSH) raději odložit po odeznění akutního stavu

# Hladovění

- Leptin snižuje TRH a TSH
- Snížená aktivita D1
- Zvýšená aktivita D3