

**Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Gynekologicko – porodnická klinika
Přednosta: prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.
Doc. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.**

**Gynekologicko – porodnické oddělení
Jesenická nemocnice spol. s r.o.**

Disertační práce

PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V GRAVIDITĚ A PO PORODU

MUDr. Antonín Kořenek

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Větr, CSc.

Jeseník 2009

Poděkování:

Mé poděkování patří především mému školiteli panu **doc. Miroslavovi Větrovi, CSc** za odborné vedení, cenné rady a podnětné připomínky.

Velký dík patří panu **profesoru MUDr. Milanu Kudelovi, CSc.**, přednostovi Gynekologicko – porodnické kliniky LF UP v Olomouci, který mi umožnil věnovat se problematice poruch funkce štítné žlázy v graviditě a pomáhal rozvíjet mé odborné a vědecké aktivity.

As. Afrodítě Joanidisové za zpracování laboratorních vyšetření a paní **RNDr. Mileně Krškové** za pomoc při statistickém zpracování výsledků.

Cíl práce:

Stanovit prevalenci poruch štítné žlázy u pacientek v počátku a průběhu gravidity, po porodu a půl roku po porodu.

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem ve své disertační práci použil vlastní výsledky výzkumu a vypracoval ji samostatně. V souhrnu literatury jsem uvedl všechny literární prameny ze kterých jsem při své práci čerpal.

MUDr. Antonín Kořenek

V Jeseníku dne 28.10.2009

Obsah

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	6
2. KLÍČOVÁ SLOVA	7
3. ÚVOD	8
3.1. Prevalence	8
3.2. Klasifikace a definice	8
3.3. Anatomie a embryologie	10
3.4. Fyziologie	11
4. PŘEHLED SOUČASNÉ PROBLEMATIKY	14
4.1. Funkce štítnice v graviditě	14
4.2. Imunologie a štítná žláza	15
4.3. Metabolismus jódu	19
4.4. Hypothyreóza	21
4.5. Klinické a laboratorní projevy hypothyreózy	26
4.6. Kongenitální hypothyreóza	28
4.7. Terapie hypothyreózy	30
4.8. Hypertyreóza	31
4.9. Klinické a laboratorní projevy hypertyreózy	33
4.10. Hypertyreóza v graviditě	35
4.11. Hypertyreóza plodu a novorozence	38
4.12. Terapie hypertyreózy	39
5. CÍL DISERTAČNÍ PRÁCE	41
6. MATERIÁL A METODIKA	41
7. VÝSLEDKY	44
7.1. Vyhodnocení údajů z klinického dotazníku	44
7.2. Vyhodnocení laboratorních odběrů	51
8. DISKUZE	64
9. ZÁVĚRY A PŘÍNOS PRO PRAXI	67

10. SOUHRN	68
11. SUMMARY	69
12. SEZNAM PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK AUTORA	70
12.1. Publikace vztahující se k tématu disertační práce	70
12.2. Přednášky vztahující se k tématu disertační práce	70
13. LITERATURA	71

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologist
ADH	antidiuretický hormon
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorders (hyperaktivita s poruchou Pozornosti)
AIT	amiodarone induced thyreotoxicosis (amiodaronem indukovaná thyreotoxikóza)
Anti TG	protilátky proti tyreoglobulinu
Anti TPO	protilátky proti tyreoperoxidáze
ATP	adenosintrifosfát
BMD	bone mass density (hustota kostní hmoty)
CTLA 4	cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (antigen 4 vázaný na cytotoxický T lymfocyt)
DIT	dijódtyrosin
Free T4	volný tyroxin
GDP	guanosindifosfát
GMCSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor (faktor smumulující granulocyty a makrofágy)
GPX	glutathion peroxidaza
GTP	guanosintrifosfát
cg	humánní choriogonadotropin
ID	iodine deficiency (nedostatek jódu)
IDD	iodine deficiency disorders (nemoci z nedostatku jódu)
IDR	immunodominant region (imunodominantní úsek)
IFN γ	interferon γ
IGF-1	Insuline like growth factor-1 (insulínu podobný růstový faktor-1)
IL	interleukin
IQ	inteligency quocient (inteligenční kvocient)
IUGR	intrauterine growth retardation (nitroděložní růstová retardace)
LH	luteinizační hormon
LOT	late onset hyperthyreoidism (pozdě se objevující hypertyreóza)
m.GB	morbus Graves Basedov
MHC	major histocompatibility complex (hlavní histokompatibilní komplex)
MID	monojódtyrosin
MMU	methimazol
NIS	jód natriový symportér
NK	natural killer (přirozený zabijáč)
PAES	polyendokrinní syndrom
PRF	pregnancy related factor (s těhotenstvím související faktor)
PTH	parathormon
PTU	parathiouracyl
rT3	reverzní trijódtyronin
SREAT	steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune Thyreoiditis (na steroidech závislá encefalopatie spojená s autoimunitní thyreoiditis)
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors (selektivní inhibitory vychytávačů Serotoninu)
STH	somatotropní hormon

TBG	tyroxin binding globulin (tyroxin vázající globulin)
TBIAb	TSH binding inhibitory antibody (TSH vazbu blokuující protilátka)
TBPA	tyroxin binding praealbumin – transtyreтин (tyroxin vázající prealbumin)
TGB	tyreoglobulin
TH 1,2	T helper (T lymfocyt pomahač)
TNF α	tumor necrosis factor α (tumor nekrotizující faktor α)
TPO	tyreoperoxidáza
TSH	tyreostimulační hormon
TRH	tyreoliberin
TSBAb	TSH receptor blocking antibody (TSH receptor blokuující protilátka)
TSHrAb	TSH receptor stimulating antibodies (TSH receptor stimuluující protilátka)
TSIg	tyroideu stimuluující imunoglobuliny
TTF	tyroideální transkripční faktor
T2S	3,3' - diiodothyronin sulfát
T3	trijódyronin
T4	tetrajódyronin – tyroxin
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)
VIP	vasoactive intestine peptide (vasoaktivní intestinální peptid)
WHO	World Health Organisation

2. KLÍČOVÁ SLOVA

gravidita

hypothyreóza

hypertyreóza

TSH tyreostimulační hormon

jód

tyroxin

3. ÚVOD

3.1. PREVALENCE

Gravidita přináší pro ženu anatomické a funkční změny v jejím organismu. Těmto změnám podléhá i štítná žláza, jejíž funkce úzce souvisí s metabolismem elementárního prvku jódu. Poruchy funkce štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie, postihující okolo 1 - 13% populace, v endemických oblastech až 80%. Ženy bývají postiženy 5 - 6x častěji než muži. U žen z hlediska věku dochází k několika vrcholům výskytu tyreopatií, a to v pubertě, během těhotenství, po porodu a v postmenopauzálním období. U gravidních žen obecně nacházíme poruchy štítné žlázy přibližně u 5%, kde 4,8 % tvoří stavy spojené s hypotyreózou a zbytek (0,2%) stavy spojené s hypertyreózou. Dle recentních údajů u 12 – 15 % těhotných byly přítomny autoprotilátky proti peroxidáze (anti TPO) [50, 112].

3.2. KLASIFIKACE A DEFINICE

Tyreopatie jsou charakterizovány jednak morfologickými změnami vlastní štítné žlázy – strumou, tak i poruchami funkce štítnice ve smyslu hypo a hyperfunkce.

Jednoznačná klasifikace onemocnění štítné žlázy je velmi obtížná, protože jednotlivé stavy mohou kontinuálně přecházet v jiné. Z didaktické hlediska lze nejlépe rozdělit všechny onemocnění štítné žlázy do třech základních skupin : 1. skupina onemocnění spojená s eutyreózou, kde hladina hormonů dosahuje hodnot fyziologických. 2. skupina onemocnění spojená s hypertyreózou s nadměrnou produkcí či s nadměrnou reakcí periferních tkání na hormony štítné žlázy a konečně 3. stavy spojené s hypotyreózou, což je snížená sekrece či snížená reakce periferie na hormony štítné žlázy.

Do tohoto základního schématu pak patří vrozené poruchy štítnice, nemoci z nedostatku jódu, eufunkční benigní struma, infekční a autoimunitní záněty a nádory [133].

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve své desáté revizi (MKN-10) – druhá aktualizovaná verze - rozděluje poruchy štítné žlázy (E00- E07) na : vrozený syndrom z jódové karence (E00), kam patří endemické stavy spojené s nedostatkem jódu v prostředí buď přímým nebo jako důsledek mateřského nedostatku jódu, endemický kretenismus neurologického, myxedematózního, či smíšeného typu a vrozená hypotyreóza z jódové karence. Poruchy štítné žlázy a příbuzné stavy spojené s jódovou karencí (E01), kam patří endemická difusní a mnohuzlová struma a získaná hypotyreóza z jódové karence. Samostatnou jednotku tvoří subklinická hypotyreóza z jódové karence (E02). K dalším stavům s hypotyreózou (E03) patří vrozená hypotyreóza s difusní strumou, bez strumy (aplasie štítné žlázy), poinfekční hypotyreóza a hypotyreóza způsobená léky a jinými zevními látkami. Do skupiny jiných netoxických strum (E04) patří difusní, jednuzlová a mnohuzlová struma. Hypertyreóza (E05) zahrnuje tyreotoxikózu s difusní strumou (exoftalmická, toxická struma, Gravesova Basedowova choroba), s toxickým jedním či více tyroidálními uzlíky, tyreotoxikóza z ektopické tyroideální tkáně, tyreotoxicosis factitia a tyroidní krize.

Záněty štítné žlázy (E06) se dělí na akutní, subakutní a chronický. Ke chronickým zánětům patří stavy s přechodnou tyreotoxikózou a autoimunitní tyroiditidy (Hashimotova tyroiditida, lymfadenoidní struma, lymfocytární tyroiditida). Do jiných poruch štítné žlázy patří hyperplasie C buněk štítné žlázy, hypersekrece tyreokalcitoninu, dyschromogenetická struma, krvácení do štítné žlázy a abnormality vazby globulinu štítné žlázy.

Novotvary štítné žlázy se dělí na nezhoubné (D34) a zhoubné (C73). Nádory štítné žlázy můžeme rozdělit na epitelové, neepitelové a smíšené. Z maligních nádorů jsou nejčastější epiteliální, kde karcinom papilární a folikulární, vycházející z tyreocytů, jsou částečně estrogen dependentní nádory. Anaplastický karcinom je vysoce maligní a medulární karcinom, vycházející z parafolikulárních C buněk, je nejméně častý [131].

Struma je, dle definice World Health Organisation (WHO), štítnice, která je hmatná či viditelná. Dle velikosti se struma dělí na 3 stupně, u stupně 0 není štítnice viditelná, při I.stupni je štítná žláza viditelná a hmatná při záklonu a konečně u II. stupně je štítnice viditelná i bez záklonu. Objem štítné žlázy je u ženy průměrně 18 ml.

Za normálních okolností hormony štítné žlázy působí metabolicky, kalorigenně, diferenciacně a ovlivňují růst buněk. Hormony štítné žlázy regulují produkci energie a tepla, spoluúčastní se vývoje CNS, somatického růstu, puberty, regulují syntézu proteinů důležitých pro funkci jater, srdce, nervového systému a svalů, ovlivňují spotřebu kyslíku v tkáních a absorpce sacharidů [65, 113].

Funkce štítné žlázy úzce souvisí s metabolismem jódu v těle. Příjem jódu by měl být 150 - 200 μ g / den, zvýšené nároky jsou u kojících matek, kde se množství zvyšuje na 250 μ g/den. Jódová exkrece močí roste v těhotenství pro zvýšenou renální clearance a spolu se spotřebáváním jódu plodem vede ke snižování hladiny jódu v séru matky. O stavu množství jódu v organismu nás informuje jódurie za 24 hodin. Množství 150 μ g/ den jódu v moči signalizuje dostatečném množství v těle, 50 - 99 μ g /den jódový deficit s rizikem vzniku strumy, 20 – 49 μ g/den závažný jódový deficit s velkou pravděpodobností rozvoje uzlová struma. Při jodurii pod 20 μ g/den je deficit velmi vážný. Množství jodu vyloučení stolicí je kolem 10 μ g/D [6, 19, 32, 33, 115, 126].

Za fyziologických podmínek u netěhotných se hladina tyroxinu – tetrajódtyroninu (T4) v séru pohybuje v rozmezí 50 – 170 nmol/l, kde denní produkce je 80 – 90 μ g, hladina volného T4 (free T4) je u netěhotných 10,3 – 25 pmol/l, hladina trijódtyroninu (T3) je 1,3 – 2,7 nmol / l s denní produkcí 5 μ g, denní produkce reverzního trijódtyroninu (rT3) je 2 – 3 μ g [1, 70].

Jak již bylo řečeno, k rizikovým faktorům vzniku onemocnění štítné žlázy patří ženské pohlaví, zejména v rizikových věkových hladinách, hormonální vlivy, kdy estrogen je promotor poruch štítnice, inadekvátní příjem jódu a selenu, ať již ve stravě či v lécích. Genetické faktory jsou prezentované kromě vazby na určité HLA haplotypy (B46, DR 3, 4, 5, DQ DR9) polygenní dědičností s rozvojem imunodeficientních stavů, např při defektu apoptotických genů (Fast/Fast) a mikrosatelitních genů. Taktéž tvorba neoantigenů po kontaktu s viry, bakteriemi či parazity je řazena mezi zevní vlivy, ovlivňující vznik onemocnění štítnice [78].

3.3. ANATOMIE A EMBRYOLOGIE

Štítná žláza se skládá ze dvou laloků, lobus dexter et sinister, které probíhají k hrtanu a trachey. Lalok štítné žlázy má tvar trojboké pyramidy, je 5 – 8 cm dlouhý, 2- 4 cm široký a 1,5 – 2,5 tlustý. Od hrotu vystupuje vazivový pruh, který spojuje lobus pyramidalis s jazykou, je to kaudální zbytek ductus thyroglossus, který se může v kraniální části zachovat jako glandulae thyroideae accessoriae v jazyku, nebo v okolí jazyky. Části základu štítné žlázy můžeme najít i kaudálně nad aortou, protože základ štítnice může sestupovat spolu se základem velkých cév a srdce v embryonálním období.

Nervus laryngeus recurrens je uložen v úhlu mezi tracheou a jícnem. Úzká konkávní dorzální plocha sahá po nervovocévní krční svazek a jícen, při zvětšení může tlačit na jícen a působit polykací potíže a stlačovat také cévně nervový svazek. V hrudníku může tlačit na tracheu a způsobovat dýchací obtíže. Na zadní plochu štítnice naléhají příštítná tělíska.

Váha štítné žlázy je v průměru 30 – 40 g, konzistence štítnice je poměrně tuhá, povrch je hladký či mírně hrbolatý

Základními jednotkami anatomickými, funkčními i sekrečními jsou folikuli glandulae thyroideae. Folikuly jsou ohraničené jednou vrstvou epitelových, zpravidla kubických, buněk. Folikuly jsou vyplněny koloidem, velikost folikulů je různá, okolo 20 – 200 μm , taktéž výška epitelu je různá. U velkých folikulů je epitel plochý, u malých folikulech je epitel válcovitý. Z folikulů se dostává vyprodukovaný tyroxin do krevních kapilár. Na rozdíl od jiných žláz s vnitřním vylučováním prochází tyroxin i do bohatých lymfatických vlásečnic. Kromě vlastních folikulárních buněk jsou ve stěnách folikulů a v intersticiálním vazivu parafolikulární buňky, které nedosahují až ke koloidu folikulu. Parafolikulární buňky tvoří hormon kalcitonin [26, 29].

Štítná žláza je entodermálního původu. Vlastní hormonální produkci předchází anatomické diference. Ve 4. týdnu gravidity se primární párová jamka nachází sagitálně na ventrální straně faryngové dutiny ve výši I. žeberní štěrbiny. Dělicí se endoderm, tvořený štíhlými buňkami se světlou cytoplasmou a basálně uloženým jádrem, se zanořuje do mesenchymu a tvoří epitelovou trubici, která sestupuje kaudálně. Dostává se do kontaktu s buňkami vyvíjejícího se srdce. S dutinou pharyngu zpočátku komunikuje jako ductus thyroglossus, který v 6 týdnu gravidity zaniká a na kořeni jazyka zbývá po něm foramen caecum linguae. Zbytky ductus thyroglossus mohou dát za vznik akcesorní štítné žláze či cystám, někdy kaudální část zůstává zachovaná a přeměňuje se v lobus pyramidalis. Laterální části základu štítné žlázy se opožďují při kaudálním sestupu a proto má thyroidea výsledný tvar do písmene U. Nad horním tracheálním prstencem se již žláza dělí na isthmus a postranní laloky. Na konci 8. týdne, po spojení dvou laloků s isthmem, postupuje diferenciace tkáně žlázy do formy primárních folikulů, které pak pučením dávají vzniknout novým folikulům, hlavně ve 3. a 4. měsíci intrauterinního vývoje.

Tyroideální transkripční faktory (TTF-1, TTF-2, pit-1 a Pax-8) hrají důležitou roli v diferenciaci a migraci tkáně štítné žlázy. Tyroideální dysgeneze patří k příčinám kongenitálního hypothyreoidismu [35].

K základu žlázy se připojují buňky entodermu ventrální části 4 žaberní štěrbiny, které se připojují k postranním lalokům a dávají za vznik parafolikulárním buňkám (C – buňky), produkujícím kalcitonin. Kalcitonin snižuje hladinu volného vápníku v séru snížením odbourávání hydroxyapatitu kostní hmoty a zvýšením vylučování vápníku ledvinami.

Příštitné žlázy jsou párová horní a dolní tělíska, vycházející z entodermu dorsálních výchlipek 3. a 4. žaberní štěrby. Žlázy uvolňující parathormon (PTH). PTH zvyšuje hladinu vápníku v séru zvýšením odbourávání hydroxyapatitu kostní hmoty a snížení resorpce fosfátů z proximálních tubulů v ledvinách [21].

Ve štítné žláze fétu již 5 týdnů starého dochází k expresi genů tyreoglobulinu (TGB), peroxidázy (TPO), TSH receptoru a jód natriového symportéru (NIS). Tyroxin (T4) mateřského původu byl nalezena v coelomické tekutině již ve 6. týdnu gestace. Okolo 8. – 9. týdne gravidity jsou detekovatelné hormony trijódtyronin (T3) a T4 vlastní plodu. Adenohypofýza začíná produkovat biologicky aktivní tyreostimulační hormon (TSH) okolo 11. týdne. Hladiny v séru dosahují podobných hodnot jako u matky kolem druhého trimestru. Taktéž se v tomto období objevuje tyroxin binding protein (TBG) a tyroxin binding praealbumin (TBPA). Hladiny T4 v 10 týdnu se pohybují 3 µg/l, ve 30. týdnu gravidity okolo 10 µg/l. Ve fetálním období jsou vyšší hladiny reverzní T3 (rT3), asi pro nezralost 5' deiodáz. T4 není produkováno štítnicí plodu v dostatečném množství do 18. – 20. týdne gravidity, kritická hladina T4 je zajištěna transplacentárním transportem mateřského T4, který podléhá konverzi na T3. Kritická hladina T4 je takové množství T4, kdy už může vzniknout poškození vyvíjejícího se mozku plodu a přičemž hladina T3 může být normální. Ale placentou se přeneše maximálně do 30% výše maternální hladiny T4 [57, 74, 102].

Adekvátní hladiny T4 jsou nezbytné pro rozvoj CNS nejen v prvním trimestru. Jsou ovlivněny neurogenese, neuronální migrace, axonální a dendritická formace, myelinizace, synaptogeneze, a neurotransmitterová regulace. Mozek se vyvíjí od časného embryonálního vývoje do 3. roku po narození [41, 42, 52, 71].

Po porodu u novorozence prudce vzroste hladina tyreoliberinu (TRH), tyroideu stimulujícího hormonu (TSH), T4 a T3, ale vše se vrací k normálu během 3-4 dnů.

3.4. FYZIOLOGIE

Základní funkcí štítné žlázy je produkce hormonů. Hormony obecně jsou endogenní, tělu vlastní láky produkované specializovanými buňkami a jsou vylučovány nejčastěji do krevního oběhu, v případě štítnice i do lymfatického systému.

V buňkách folikulů štítné žlázy se tvoří tyroxin (3,3',5,5'-tetrajódtyronin, T4) a trijódtyronin (3,3',5-trijódtyronin, T3). Strukturálně jde o jódované deriváty aromatické aminokyseliny tyroninu, složené ze dvou zbytků tyrosinu. Tyroxin patří k fylogeneticky nejstarším hormonům, ovlivňujícím vývoj a diferenciaci jedince.

Činnost štítné žlázy je řízena na principu negativní zpětné vazby. V hypothalamu v nucleus supraopticus a paraventricularis je produkován tripeptid TRH, stimulující produkci TSH z adenohypofýzy. Tyto hormony jsou pak zpětnovazebně ovlivňovány hladinou T4 a T3, vznikajících ve štítné žláze. T4 působí jednak supresi produkce TRH, tak i snížení senzitivity adenohypofýzy k TRH snížením počtu a aktivity TRH receptorů. Tvorba hypofyzárního TSH je regulována hladinou T4 teprve po vnitřní konverzi na T3. Elevace T4 a následně i T3 vede k elevaci somatostatinu, který má inhibiční efekt na produkci TSH, tak jako stres, dopamin a růstové hormony, jejichž působení je zprostředkováno insulin like growth factor 1 (IGF -1). Naopak produkce TSH je stimulována katecholaminy, ADH (vasopresin) a vasoaktivním intestinálním peptidem (VIP) [92, 111, 113, 126, 133].

Glykoprotein TSH se váže na specifický receptor lokalizovaný v cytoplasmatické membráně folikulárních buněk štítné žlázy a aktivující adenosinmonofosfát (AMP). Nejprve se TSH naváže na binding site extracelulární komponenty receptoru. Intramembranální regulační komponenty (GDP, GTP) zajišťují přenos informace na vnitřní stranu membrány, na katalytickou stranu adenylát cyklázy, která katalyzuje přeměnu adenosintrifosfátu (ATP), za účasti Mg iontů na cyklickou cAMP. Ta může být jednak rozložena fosfodiesterázou za vzniku 5'AMP (tento proces může být inaktivován methylxantiny), tak může cAMP se navázat na proteinkinázu, která za účasti PO₄ ovlivní dále membrány, mikrotubuly a mikrofilamenta, ovlivní mobilizaci a úskladnění enzymů, ovlivní produkci proteinů v ribozomech, tvorbu histonů a podobně. TSH má struminogenní účinky za současné přítomnosti adekvátních hladin somatotropního hormonu (STH), inzulínu, IGF-1 a glukokortikoidů.

TSH ovlivňuje vychytávání jodidu z krve, jeho oxidaci peroxidázou na elementární jód a posléze jeho navázání na tyreoglobulin v koloidu acinu tyroidey. Jodidový anion je pomocí ATP dependentní jodidové pumpy spolu s Na ionty (NIS) kotransportován přes plasmatickou membránu do folikulárních buněk, kde tak vzroste koncentrace jodidových aniontů až 25 násobně. Pumpa je ovládána TSH receptorem a koncentračním gradientem jodidového anionu v plasmě [23, 50, 65, 75, 78].

Peroxidáza štítnice je multisubstrátový enzym, který reaguje s peroxidem vodíku za vzniku oxidovaného enzymu, který oxiduje jodid (sekundární substrát) na jód vázaný na enzym, transportovatelný na tyrosylové zbytky na TGB. Peroxidáza je syntetizována v endoplasmatickém retikulu tyreocytů ve dvou izoformách TPO I (933 amino kyselin – 105 kilodaltonů) a TPO II, jejíž 10. exon je o 57 zbytků kratší – 100 kilodaltonů, změny TPO proběhnou v rámci posttranslační modifikace [47, 48, 104].

TGB je glykoprotein produkovaný uvnitř folikulárních buněk, jehož hladina v séru je do 50 µg/l. Proteinová složka je syntetizována v ribozomech folikulárních buněk a posléze je na ni navázána sacharidová složka v Golgiho komplexech. TGB se dostává do koloidu acinů, kde se tyrosylové skupiny za katalýzy peroxidázou jódují molekulárním jódem v poloze 3 resp. 3 a 5. za vzniku monojódtyrosinu a dijódtyrosinu (MIT a DIT), z kterých po konjugaci vznikají T3 a T4 a to v poměru ca 1:10-20. Pod vlivem TSH se vrací jódovaný tyreoglobulin do folikulárních buněk pinocytózou a zde lysozomálními peptidázami je hydrolyzován za současného uvolnění T3 a hlavně T4. Pouze 20% T3 v séru je původem ze štítné žlázy (a to jen v případě jódového deficitu), zbytek vzniká periferní dejodací T4. T3 je 5x více biologicky účinnější na molekulární bázi. Afinita T3 k TBG je 1/10 než T4, proto cirkulující hladiny T3 jsou méně náchylné k výkyvům hormon vázajících proteinů [14, 72, 102, 134].

Nabídka hormonů štítné žlázy cílovým tkáním je tedy závislá na stavech a regulačních mechanismech několika úrovní: nitrobuněčná proteosyntéza tyreoglobulinu, včetně nabídky jódu a jodace, centrální hypotalamo-hypofyzární řízení sekreční aktivity, koncentrace a funkční stav transportních bílkovin pro transport hormonů krví a pro rovnováhu volné a vázané formy a taktéž degradace hormonů v játrech, ledvinách a v svalu.

Porucha tvorby hormonů primárně může být na úrovni vychytávání jodidu – porucha jodidové pumpy, porucha funkce peroxidázy tyrosinu – organifikace jódu, porucha tvorby tyreoglobulinu, porucha konjugace MIT a DIT.

T4 i T3 jsou z 99% vázány na TBP, transtyretin (TBPA) a albumin. TBP je α-globulin s vysokou afinitou a relativně malou kapacitou, na rozdíl od transtyretinu, který váže 20 – 30% T4, který má nízkou afinitu, ale velkou kapacitu. Albumin váže

10% T4. Transportní proteiny tvoří zásobárnu okamžitě dostupných hormonů, zajišťují přísun hormonů ke tkáním a konečně chrání periferie před nadměrně zvýšenými hladinami hormonů štítné žlázy.

T3 a T4 jsou modifikované aminokyseliny s podobnou funkcí jako steroidní hormony. Společně s katecholaminy mají T3 a T4 stejný prekurzor tyrozin. T4 je prohormon metabolicky aktivního T3, který vzniká 5' mono- dejodací v mikrozomech, nejčastěji v játrech, ledvinách, svalech a dalších. Mozek má vlastní systém dejodáz, které preferenčně zachovávají dostatečné hladiny metabolicky aktivního T3 v mozku. Stanovení hladiny T4 v séru slouží k odhadu funkčního stavu štítné žlázy. Účinným hormonem štítné žlázy je T3, vznikající nejvíce periferní dejodací tyroxinu na zevním okruhu. Pokud dojde k dejodaci vnitřního okruhu tyroxinu, pak vzniká rT3 (3,3',5'reversní T3), který se také váže na receptory T3, ale je metabolicky neaktivní. Při metabolických poruchách často dochází k dejodaci na rT3. Elevaci rT3 a pokles renální clearance vidíme u low T3 syndrome u dlouhodobě hospitalizovaných pacientů. Dejodáza typ II je v placentě a zodpovídá za intracelulární konverzi T4 do T3. Dejodáza typ III je také v placentě, ale deaktivuje T3 i T4 (odstraněním jodových molekul) a její koncentrace roste s rostoucí graviditou. Z toho rezultuje pokles hormonů v séru matky na konci gravidity a pokles transportu T4 do plodu. Z evolučního hlediska je to ochrana energetického metabolismu matky před obdobím porodu a kojení. Reakcí na pokles T4 se může objevit hraniční elevace TSH. Biologický poločas T4 je 6-7 dnů.

Hormony štítnice působí jednak genomickými mechanismy na receptory v jádru (ovlivnění genomové transkripce), tak i nongenomické mechanismy s rychlým nástupem (sekundy) pomocí membránových signálních cest – kinázy či calmodulinu.

Hormony štítné žlázy se váží na specifické receptory (TR) nejdříve na membránách a pak jsou přesunuty na T3 receptory v jádrech buněk, kde ovlivňují transkripci genů indukci tvorby ribonukleových kyselin (mRNA) a tím řídí proteosyntézu. Hormony v buňce působí jako regulátory genové exprese, transdukce hormonem neseného signálu k zahájení transkripce. Spolu s receptory steroidů tvoří skupinu superrodiny steroido/ tyroideálních receptorů, kódovaných variantami protoonkogenu 3-erb-A. Sem patří receptory glukokortikoidů, mineralokortikoidů, progesteronu, estrogenů, androgenů, trijodtyroninový receptor, receptor retinové kyseliny a receptor vitamínu D [10].

Receptory tyroideálních hormonů existují v ve 4 izoformách TR α 1, TR α 2, TR β 1 a TR β 2. Jsou fenotypovými produkty dvou genů dislokovaných na různých chromozomech, α část receptoru je kódována na 17. chromozomu a β část receptoru je kódována na 3. chromozomu. V mozku najdeme všechny 4 isoformy už od 9 týdne gravidity. Hormony štítné žlázy po navázání na své receptory stimulují i Na⁺ K⁺ ATP ázu přítomnou v cytoplasmatických membránách a ovlivňující transportní děje [107].

Odbourávání T3 a T4 probíhá jejich dejodací (játra, ledviny) a konjugací v játrech za vzniku sulfátů a glukuronidů, jež jsou vylučovány žlučí a stolicí.

Mezi kalorigenní projevy hormonů štítné žlázy počítáme ovlivnění netřesové termogeneze modulací metabolismu hnědého tuku, nastavení citlivosti srdce a tukové tkáně na adrenalin a další, ne zcela jasné další pochody v organismu. Taktéž se uplatňuje direktní vliv na mitochondrie a vlivnění spotřebu kyslíku spolu s ovlivněním oxidativní fosforylace.

4. PŘEHLED SOUČASNÉ PROBLEMATIKY

4.1. FUNKCE ŠTÍTNICE V GRAVIDITĚ

Intrauterinní fáze vývoje jedince ovlivňuje vznik onemocnění a vad v postnatálním období. Gravidita přináší pro ženu anatomické a funkční změny v jejím organismu. Těmto změnám podléhá i štítná žláza, kde lze najít určité fyziologické alterace funkce. V graviditě je štítnice stimulována třemi mechanismy, ke kterým patří snížená dostupnost jódu, zpětnovazebné mechanismy při elevaci TBG spolu se snížením fT4 a konečně přímo elevací humánního choriogonadotropinu (hCG) [39].

V řízení a funkci štítné žlázy v graviditě se uplatňuje tři kompartmentový model hypothalamo-hypofýzo-tyroideální osy matky, plodu a také placenta [26, 27, 28].

V graviditě roste celkový obrát jódu a clearance jódu ledvinami vlivem větší glomerulární filtrace, z čehož rezultuje pokles hladiny cirkulujícího jódu v plasmě, zejména v lokalitách s deficiencí jódu. Tato skutečnost vede ke snaze akumulovat jód ve štítnici s následnou reaktivní hypertrofií orgánu. Navíc ve druhém trimestru roste transport jódu placentou do plodu.

V graviditě zvýšené hladiny estrogenů podněcují tvorbu TBG v játrech a proto je více T4 vázáno na vazebný protein. Pak při stejné hladině celkového T4 dočasně klesá metabolicky aktivní free T4. Pod vlivem zvýšených hladin estrogenů se tvoří více vysoce sialyzované isoformy TBG. Sialyzace TBG probíhá na její sacharidové části, což prodlužuje poločas degradace z 15 minut na 3 dny [30, 31].

Estrogeny také zvyšují citlivost tyreotropů v adenohipofýze na TRH, zejména mezi 16. a 20. týdnem gravidity, navíc samo TRH roste.

V počátku gravidity je hCG vlivem podobné stavby jako TSH schopno aktivovat štítnou žlázu, tento jev se nazývá spillover syndrom. hCG stimuluje TSH receptor, následně roste aktivita adenylát cyklázy jódového kontrastopertu a růst buněk štítné žlázy. Tento účinek je zejména potencován u sialovaných forem hCG [59].

Nastupuje suprese TSH s růstem fT4. hCG indukovanou transitorní tyreotoxikózou najdeme až u 1-2% pacientek v prvním trimestru. hCG po navázání na receptor indukuje dvě cesty signálu 1. pro adenylátcyklázu cAMP a 2. pro fosfolipázu C inositol fosfát / diacylglycerol. Maximální koncentrace hCG v séru matky je dosaženo kolem 10 – 12 týdne gravidity. Degradace hCG probíhá několika cestami. Jednak dochází k alteraci v peptidové struktuře uvolněním intercysteinové smyčky v β podjednotce, tím se sníží afinita k receptoru luteotropního hormonu (LH) a vlastní potenciál k indukci tvorby steroidů. Otevřením této smyčky se uvolní nejen β podjednotka, ale také α podjednotka, další degradace probíhá v ledvinách, kde volné fragmenty β i α podjednotky se vylučují do moče. Glykosylace hCG vytváří spektrum molekul, které se spojují s neuramickou sialovou kyselinou. Toto spojení pak snižuje odbourávání v játrech a prodlužuje se biologická akce. Méně sialované formy jsou eliminované rychleji a mají redukované biologické působení. Navíc hCG má C terminální sekvenci, která hůře odbouratelná. Tyrotropní aktivita 1 IU hCG je ekvivalentní 0,5 – 0,8 μ U TSH [34, 54, 68].

Přes placentu neprojde TSH a TBG, kdežto v časně graviditě přes placentu projde T3 a T4, což je důležité zejména u mateřské hypothyreózy. Po prvním trimestru permeabilita pro T4 výrazně klesá. Přes placentu projde TRH, antityroideální protilátky, jód, antityroideální léčiva a betablokátory.

Tyromegalia v graviditě je z větší části způsobena preexistujícím onemocněním, než vlivem vlastní gravidity. Na folikulárních buňkách štítné žlázy jsou exprimovány estrogenové receptory, které během těhotenství mohou být aktivovány vyššími hladinami estrogenů.

V graviditě mohou fyziologické známky maskovat onemocnění štítné žlázy. V graviditě fyziologicky můžeme nalézt: klidovou tachykardii, diaforetickou hladkou kůži, teplé dlaně s palmárním erythémem, systolický šelest [16, 116, 129].

Koncentrace TBG v séru gravidních pacientek bez patologií roste do 16. – 20. týdne gravidity dvakrát, do konce gravidity až celkem 3 x, u transtyretinu a albumin jsou hladiny stejné či mírně snížené, hladina T3 a T4 mírně klesá ve II trimestru, TSH je mírně pod normálem v I trimestru, pak dosahuje hodnot jako u netěhotných žen. Menší transitorní pokles fT4 a nárůst TSH není většinou běžně při testech zachycen. Z těchto nálezů pak vychází i návrh fyziologických hodnot pro gravidní, kde hladiny TSH pro populaci bez jódového deficitu a bez positivity autoimunitních protilátek jsou pro první trimestr 0,24 – 2,99 mIU/l, pro druhý trimestr 0,46 – 2,95 mIU/l a konečně pro třetí trimestra 0,43 – 2,78 mIU/l.

Rok po porodu jsou hodnoty stejné, jako po netěhotnou populaci TSH u netěhotných 0,45 – 4,5 mIU/l [6].

Roste placentární dejodace mateřského T4, roste obrát T4, zejména v druhé polovině gravidity. Je modifikován periferní metabolismus hormonů matkou, protože placenta obsahuje velké množství monodejodázy typu III (konvertuje T4 na rT3), proto je v plodu více rT3. Tyto změny není schopna udržet štítnice poškozená buď autoimunitou nebo deficitem jodu a následně se může objevit hypotyreoidismus. Riziko výskytu dysfunkce štítnice v graviditě roste u euthyroidních autoimunitních onemocnění štítnice, kde nalézáme v séru pozitivní hladiny autoprotilátek proti štítnici [47, 40].

Specifické změny funkce štítnice v graviditě se snaží respektovat různé navrhované algoritmy vyšetření. K jednodušším patří screeningové stanovení hladiny TSH, kde návrh pro TSH interval na počátku gravidity je 0,1 – 3,0 mIU/l. Pokud získaná hodnota je v tomto intervalu, pak jen stačí adekvátní suplementace jódem. Při hladině TSH nad 3,0 mIU/l doporučují se stanovit titry autoprotilátek anti TPO a anti TG, provede se ultrasonografické vyšetření štítnice. V případě, že hladiny fT4 jsou pod 1,5 ng/dl pak to je indikace k substituce 50 - 100µg thyroxinu / den. Pokud je hladina fT4 nad 1,5 ng / dl, pak stačí jen suplementace jódem a každých 6 týdnů kontrola hladin TSH a fT4. Po porodu pak opakovat vyšetření TSH a fT4 každých 6 týdnů až 1/2 roku. a pak co 1 rok. Další monitoring a léčba v případě patologických nálezů by mě být jím koordinována a řízena endokrinologem [54].

4.2. IMUNOLOGIE A ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

Během gravidity se mění imunitní systém v rámci protekce plodu, což ovlivňuje průběh autoimunitních nemocí. Fyziologicky klesá aktivita T helper lymfocytů, roste počet a aktivita T supresorů. Mosmannův didaktický model z roku 1986 rozdělil T helper lymfocyty na dvě funkčně rozdílné, ale recipročně regulované podtřídy s rozdílnou produkcí cytokinů, TH1 a TH2. V graviditě převažuje TH2 imunitní reakce s převahou produkce cytokinů – interleukinů (IL4, IL5, IL6, IL10), na úkor TH1, která je charakterizována interferonem gama (IFN γ), tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF α) a IL2. TH 1 lymfocyty se spolupodílejí na intracelulární, buňkami zprostředkované imunitě, kde projevem poruchy bývají autoimunitní nemoci. Cytokiny

TH1 aktivují makrofágy a podporují fagocytózu. TH2 participuje na extracelulární imunitě spojené s produkcí cirkulujících protilátek aktivovanými B lymfocyty. Cytokiny TH2 stimulují diferenciaci B lymfocytů a tvorbu plasmatických buněk, kde projevem poruchy bývá alergická reakce [8].

Trofoblast neexprimuje klasické MHC třídy I a II, ani placenta nepresentuje antigeny. Buňky natural killers (NK) mají za úlohu držet rovnováhu proti cytotoxickým T lymfocytům, HLA G působí jako ligand na NK na placentě. V graviditě TH1 cytokiny působí negativně na plod, placenta produkuje TH2 cytokiny, které blokují TH1. Částečný pokles lymfopoézy B lymfocytů a zejména jejich export do periferie, se vrátí zpět po graviditě.

Pokles výkonnosti imunologického aparátu v graviditě vede ke zmenšení strumy, k poklesu titrů antityroideálních protilátek, k poklesu cirkulujících periferních lymfocytů, k remisi autoimunitních nemocí štítnice. Po porodu opět může narůst titr protilátek, což vede k transitornímu, či trvalému poškození žlázy [22].

Některé, pro těhotenství specifické faktory (pregnancy related factors PRF), jako glykoprotein 1a akcelerují posun spektrum T lymfocytů z T helper 1 do TH 2 a antigen prezentující buňky do alternativní formy funkce protizánětlivého působení. Specializace T lymfocytů v thymu vede k toleranci rozdílných hladin autoantigenů v kontextu histokompatibilního komplexu (MHC) třídy II (extracelulární) nebo třídy I (intracelulární) molekuly a cizích antigenů. Toto rozlišení je zásadní pro řešení potenciálně devastujících onemocnění a pro boj s infekcí, tumory a dalšími patogeny. Tolerance plodu je dosažena odstraněním autoreaktivních klonů T lymfocytů a selekce dalších, kteří se podílejí na ovlivnění autoimunoregulatory. Dále exprese antigenů na epitelu thymu pomocí lymfotoxin b receptoru hraje důležitou roli. Tato selekce se objeví před rozvojem thymu in utero.

Imunologická tolerance fetální implantace umožní těhotným ženám akceptovat cirkulující fetální buňky, jako leukocyty a mesenchymální buňky, které se brzy objevují ve fetálním oběhu již v prvním trimestru. Průnik fetálních buněk do mateřské cirkulace se děje přes syncytiotrofoblast.

PRF mají vliv na onemocnění jako je postpartální tyroiditis, morbus Graves Basedov (m.GB) a Hashimotova chronická lymfocytární autoimunitní tyroiditis [110].

Intratyroideální B lymfocyty produkují široké spektrum protilátek TSH receptor stimulujících protilátek (TSHrAb), které najdeme u 80 – 100% pacientek s m.GB, ale také i u 10% u pacientek s Hashimotovou tyroiditidou. Hashimotova tyroiditis je destruktivní onemocnění s hyperprodukcí TH1 aktivity. Je prokázána koexistence TSH receptor blokujících i stimulačních protilátek [107].

IL1 beta, produkovaný lymfocyty infiltrující štítnici, zvyšují expresi FAS proteinu (CD95) na tyreocytech, které pak podstupují urychlenou apoptózu, když vzniká vazba mezi nimi přes FAS-ligand na povrchu aktivovaných T lymfocytů, pak může dojít ke konverzi na TH2, které potom vedou k buněčné smrti. Většina tyreoidu stimulujících protilátek (TSAb) je IgG 1 podtřída [105].

Časně po porodu jsou IgG 1 potlačeny, ameliorace nemocí TH2 (m. GB, systémový lupus erythematoses), ale je vzrůst TH1 nemocí (Hashimotova lymfocytární tyroiditis, insulin dependentní diabetes mellitus, non Graves postpartální tyroiditidy).

Autoimunitní choroby jsou nemoci imunitního systému, při kterých jsou reakce imunitního systému namířené proti pro tělo vlastním tkáním a orgánům. Tyto choroby mohou postihovat jednu tkáň nebo orgán (tkáňově specifické), nebo může jít o celkové onemocnění, které postihuje více orgánů a tkání (orgánově nespecifické či systémové choroby.)

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy je doprovázeno tvorbou protilátek proti antigenním strukturám štítné žlázy, zejména proti peroxidáze (anti-TPO), thyreoglobulinu (anti-Tg) a receptorům TSH (TSH r Ab), raritně lze najít protilátky proti receptorům T4 a proti samotným hormonům T3 a T4.

Vyšetřování hladin autoproti látek má diagnostický a prognostický význam, hladiny určí riziko rozvoje dystyreózy.

Anti TPO jsou hlavní známkou autoimunitního onemocnění štítnice, zejména lymfocytární thyroiditis, jejich epitopy nejsou vedle sebe a jsou umístěny v imunodominantní části (IDR) sestávající ze dvou překrývajících se regionů IDR/A a B, kde byly detekovány 4 zbytky aminokyselin, které zajišťují interakci mezi anti TPO a TPO a to H 353, D358, S356 a R 361 [104,105].

Anti TPO hrají důležitou roli jak v aktivaci komplementu po navázání na TPO, exprimovanou na povrch tyreocytů, tak aktivací monocytů a následně alterace buněčné cytotoxicity, jež se v konečném důsledku podílí na destrukci tyreocytů. Alterace v expresi antiapoptotických a proapoptotických proteinů na povrchu tyroidálních folikulárních buněk hraje roli v patogenezi autoimunitních nemocí [25].

Porovnání titru anti TPO a produkce cytokinů T lymfocytů u Hashimotovy thyroiditis ukázalo, že T lymfocyty CD 4 a CD 8 produkují více TH1/Tc cytokinů – TNF alfa, IFN gamma IL 2,3 to může vést k poškození tyreocytů, o čemž svědčí zvýšená exprimace cytotoxického T lymfocyt asociovaného antigenu 4 (CTLA 4/CD28), glykoproteinu na povrchu aktivovaných CD 28 lymfocytů a korelující s hladinou anti TPO [66].

IL1 beta, produkovaný štítnicí infiltrujícími lymfocyty, zvyšuje expresi FAS proteinu (CD95) na tyreocytech, které pak prodělávají urychlenou apoptózu, když vzniká vazba přes FAS-ligand mezi tyreocyty a aktivovanými T lymfocyty, zároveň může dojít ke konverzi na TH2, které potom vedou k buněčné smrti [8, 13, 22].

Prevalence anti TPO a anti TG je 6-10% všech těhotných, nebývají příčinou permanentní kongenitální hypotyreózy, ale mohou signalizovat transitorní hypotyreózu.

Zvýšené titry anti TPO signalizují vyšší riziko abortu, ale asi jako nepřímý ukazatel změněného imunitního systému a možnosti přítomnosti antifosfolipoidových protilátek. Často protilátky jsou příznakem minimálních změn funkce štítné žlázy, která se může jen tkáňově specificky projevit na genitálním traktu. Bylo zjištěno, že minimální dávky tyroxinu mají lepší výsledky než terapie imunoglobuliny u rekurentních abortů [10].

Anti TPO a anti TG lze prokázat i u dalších autoimunitních onemocnění, zejména u DM I. typu, hypokortikalismu, perniciózní anémie, revmatoidní artritidy, celiakie, systémová sklerodermie apod.

Anti TPO hrají důležitou roli v Hashimotově encefalopatii (SREAT - steroid-responsive encephalopathy associated with auto-immune thyroiditis), kde dochází k navázání anti TPO zejména na cerebelární astrocyty. Onemocnění dobře reaguje na léčbu kortikosteroidy. Po aplikaci některých látek, jako selenomethioninu orálně dochází k poklesu titru protilátek. Odstranění amalgámových plomb zubů, obsahující rtuť, snižuje titry anti TPO a spolupodílí se na léčbě autoimunitních thyroiditis [18, 24, 106, 118].

S věkem roste počet pozitivních nálezů autoproti látek bez klinických příznaků onemocnění. Anti TG často doprovázejí anti TPO, mají menší diagnostický význam, avšak mohou významně rušit stanovení thyreoglobulinu tím, že ho maskují a způsobují falešně negativní výsledek a dokonce jsou schopny zkříženě reagovat

s TPO. Anti TG jsou zpravidla prokazovány ve zvýšeném množství u chronické lymfocytární thyreoiditidy, méně často u často u m.GB a primárního myxedému.

Další imunogenní strukturou štítnice jsou receptory TSH, proti kterým mohou být tvořeny autoprotilátky (TSHrAb). TSH receptor má 3 úseky : dlouhou hydrofilní oblast, oblast se sedmi hydrofóbními doménami, podobnou jako ostatní receptory využívající G protein jako druhý messenger a krátkou cytoplasmatickou doménu. Na N terminálním konci extracelulární domény TSH receptoru se váží aktivující protilátky, pokud jen na tento úsek, pak mluvíme o homogenních TSHrAb, pokud i jinde, pak o heterogenních autoprotilátkách.

Aktivující TSH rAb vyvolávají hypertyreózu Graves - Basedowova typu s následnou excesivní produkcí T3 a T4, ale také způsobují hypertrofii a hyperplazii tyroideálních folikulů. Navíc suprese apoptózy u m.GB vede k predominanci proliferace folikulárních buněk s následným rozvojem strumy.

Epitopy extracelulární domény TSH receptoru jsou poznávány cirkulujícími T lymfocyty. TSH receptor patří do rodiny G protein coupled receptorů, kde mutace může vést ke konstitutivní aktivaci.

Na C-terminální části TSH receptoru se mohou vázat blokuující protilátky (TSH binding inhibitory antibody TBIAb), které blokují funkci receptoru, bývají i u primárního hypotyroidismu a myxedému u Hashimotovy thyreoiditidy, mohou v graviditě alterovat projevy hypertyroidismu.

U pacientů s TSHrAb se nacházejí také anti TPO protilátky ve vysokých koncentracích až u 75% pacientů. Protilátky prostupují placentou a dostávají se do plodu.

V roce 1910 Ochsner a Thompson poprvé popsali hypertyroidismus novorozence, způsobený transplacentárním průnikem štítnici stimulujících globulinů u matky s m.GB. Intrathyroideální B lymfocyty produkují široké spektrum protilátek, často dochází ke koexistenci TSHrAb stimulujících i blokujících [72, 97].

Protilátky proti štítnici jsou nejčastěji třídy G, zejména IgG 1.třídy. Ve 12. – 20. týdnu gravidity jsou hladiny protilátek ve fétu 5 – 10% mateřských hladin. Později, ve 30. týdnu již hladiny mateřské i fetální jsou téměř identické. Proto dysfunkce fetální štítnice, způsobená přítomností anti TSH protilátek se objevují ve III. trimestru.

Přestupující protilátky mohou pak způsobit tranzitorní kongenitální hypo či hypertyreózu plodu. Děti matek s m. GB v 1,5 -12% mohou mít hypertyroidismus. Proto je doporučeno měření TSHrAb u těchto gravidních žen : 1. eutyroidní po předchozí ablacii štítnice pro m. GB, 2. ženy s aktivní m. GB na medikaci tyreostatiky, 3. u žen, které porodily předchozí plody s hypertyroidismem, 4. ženy, léčené pro m. GB a s aktuálně prokázanou fetální tachykardií a IUGR a konečně 5. ženy s aktivní m. GB ve III. trimestru k predikci neonatálního hypertyroidismu.

Hashimotova chronická lymfocytární hypotyreóza a m. GB jsou extrémní formy autoimunitní onemocnění štítnice, i u hypotyreózy se vzácně může objevit autoimunitní oftalmopatie v rámci derivačního syndromu. Spontánní konverze z hypotyreózy na hypertyreózu je zřídka.

Plod může být ohrožen při přítomnosti TSHr Ab stimulujících několika způsoby : 1. pokud jsou zvýšené protilátky i v II trimestru, pak je plod ohrožen hypertyroidismem (struma, tachykardie nad 160/min., růstová retardace, vyšší fetální motilita, akcelerovaný kostní růst). 2. teratogenitou samotného hypertyroidismu a aplikovaných tyreostatik, 3. užívání tyreostatik může vést k fetálnímu hypotyroidismu, 4. nemoc i léčba může vést k rozvoji fetální strumy, protože maternální stimulující protilátky mají růstový efekt i na žlázu plodu, 5.

nepoznaný fetální hypertyreoidismus může vést k neonatálnímu hypertyreoidismu u vysokého titru protilátek [57, 76, 77, 135].

Protilátky proti hormonům se nachází asi u 0,5% pacientek s nemocemi štítné žlázy, nejsou klinicky až tak významné, ale může dojít k chybě v interpretaci laboratorních výsledků. Je častá koincidence přítomnosti protilátek s již preexistujícím tyreoidálním onemocněním (glandulární autonomie, autoimunitní thyroditis, skrytá m. GB).

Alterace autoimunity vede k rozvoji postižení endokrinních žláz v rámci polyendokrinních syndromů (PAES 1 a 2), kdy štítná žláza se řadí k nejcitlivějším endokrinním orgánům. Pankreas bývá při diabetes mellitus I typu postižen podobně tak jako u autoimunitních zánětů štítnice, ve formě infiltrace elementy chronického zánětu s následným snížením sekrečních schopností.

Nepřítomnost protilátek v séru matky nevyklučuje imunopatii štítné žlázy. Pokud už jsou detekovány, pak přínosem pro klinické hodnocení je sledování dynamiky protilátek. Při pozitivních titrech anti TPO roste riziko postpartální hypotyreózy. U 15 % těhotných s pozitivními titry anti TPO a anti TG se může pravděpodobně do 5 let vyvinout klinická hypotyreóza, bez ohledu na to, že v těhotenství mají tendenci titry protilátek spíše klesat [1].

4.3. METABOLISMUS JÓDU

Funkce štítnice úzce souvisí s metabolismem prvku jódu. Jód je součástí T4 a T3. Produkce 100 µg thyroxinu, což je hraniční množství zajišťující euthyroidní stav, vyžaduje za ideálních podmínek nejméně 65 µg jódu, ale obvykle více. V krvi se nachází jód ve formě jodidového anionu. Ve štítnici je jodid pod vlivem TSH aktivně vychytáván do tyreocytů, kde je oxidován peroxidázou na elementární jód a posléze navázán na tyreoglobulin. Obsah jódu v organismu je cca 15 – 20 mg, nejvíce ve štítnici. O stavu množství jódu v organismu nás informuje jódurie za 24 hodin, kde vyloučené množství jódu koreluje s množstvím jódu v těle. Nekontrolovaný příjem jódu může vést k hypo i hypertyroidismu [6].

K nemocem způsobeným sníženým příjmem jódu (iodine deficiency disorders – IDD) patří hypotyreóza, což je snížená sekrece či snížená reakce periferie na hormony štítné žlázy a morfologické změny štítné žlázy – struma. Vzájemná kombinace vede ke široké škále poruch. Endemický kretenismus se vyskytuje na území zamořené endemickou strumou a je to projev vrozené hypotyreózy na podkladě naprostého nedostatku jódu u matky v období gravidity a i následně i u dítěte v neonatálním období. Nediagnostikovaný a neléčený vede k zástavě růstu a disproporcionálním nanismu, oligofrenii, poškození sluchu. Dále hlava je brachycefalická s makroglosií, nos je vpáčený, což s hrubě vrásčitou kůží dodává nemocným pitekoidní vzhled. Chrup bývá kariesní, vazy nepevné a vlivem poruchy osifikace kyčelních kloubů se objevuje tzv. kachni chůze. Pohlavní vývoj je značně opožděn. Těžká mentální retardace s predominujícími neurologickým syndromem (neurologický kretenismus) nebo hypotyreózou (myxedematosní kretenismus) je spojena s deficiencí nejen jódu, ale i selenu. Selen je důležitý pro glutathion peroxidázu (GPX), která působí jako antioxidant, a pro typ I 5'-dejodáza. Pokud je málo jódu, je hypestimulovaná štítnice zvýšenými hladinami TSH, pak je větší produkce peroxidu ve folikulárních buňkách štítnice. Nedostatek selenu vede k akumulaci peroxidu s poklesem GPX, dochází k destrukci folikulárních buněk.

Selen se spoluúčastní také jodace tyrozylových zbytků peroxidázou na T3 a T4 a je přítomen ve formě selenocysteinu dejodázy I. typu [87].

Od endemického kretenismu, který souvisí se saturací jódem matky a plodu je třeba odlišit kretenismus sporadický, který je výsledkem neléčené kongenitální aplázie štítnice plodu matky, která je zdráva.

Pokud je nedostatek jódu menší, pak se rozvíjí struma na podkladě stimulace zvýšenými hladinami TSH. Nejprve dochází ke vzniku difusní, pak i nodulární formy strumy. Při náhle zvýšeném příjmu jódu u pacientů se strumou na podkladě deficiencie jódu velice často dojde ke vzniku reaktivní tyreotoxikózy.

Hraniční nedostatek jódu vede výskyt strumy a a zvýšené vychytávání jódu štítnicí, což zvyšuje riziko poškození štítnice v případě nukleární havárie, rozvoje subklinického hypotyroidismu v graviditě a v raném dětství (s konkomitantním rizikem změn mozku a ireverzibilních změn neuropsychointelektuálního rozvoje) [39].

Hraniční nedostatek jódu je i prezentován souhrnem nespecifických obtíží, kam spadají poruchy somatického, sexuálního a psychického vývoje jedince s poklesem IQ, poruchou růstu, infertilitou, obtížím při graviditě a s kojením.

U deficiencie jódu můžeme transitorně najít i T3 hypertyreózu při zachovaných fyziologických hladinách T4, totéž lze najít i u odnětí antityroideální terapie, při užití kterých intraglandulární jód může být snížen.

Štítná žláza má vnitřní regulační mechanismy, které ji dovolují normální funkci i při jódovém excesu. Při podání jódu nad fyziologické hodnoty do 48 hodin klesne produkce hormonů štítné žlázy. Tento jev se nazývá Wolff-Chaikoffův efekt a objeví se, pokud hladina intratyroideálního jódu prudce vzroste. Jódem indukovaná hypotyreóza vzniká inhibicí organifikace jódu, kde jodopeptidy, které jsou tvořeny, dočasně inhibují exprimaci tyroideální peroxidázy a syntézu proteinů a i jodaci tyreoglobulinu. Tímto mechanismem se štítnice brání nadměrnému zpracování jódu a následné nadprodukci hormonů štítné žlázy. Efekt trvá několik dnů a pak dojde k escape fenoménu a organifikace intratyroideálního jódu pokračuje [19,23].

Další mechanismus, podílející se na poklesu tvorby hormonů štítné žlázy při nadměrné nabídce jódu je utlumení funkce NIS symportéru a tak klesá množství jódu, transportovaného do tyreocytu. Taktéž je tlumen účinek TSH na štítnou žlázu snížením odezvy cAMP s inhibicí proteolýzy tyreoglobulinu. U plodu se může poslední 4 týdny intrauteriního vývoje projevit Wolff-Chaikoffův efekt, většinou pro velkou ingesci jódu matku v endemické oblasti s trvalým dlouhodobým nedostatečným příjmem jódu. Taktéž u novorozenců, zejména o nízké porodní hmotnosti (LBW) i po topické aplikaci antiseptických sloučenin s jódem, zejména v endemické oblasti. U dospělých se může objevit pokles funkce štítné žlázy po nadměrné ingesci jódu u pacientů s chronickým onemocněním jako cystická fibróza, chronická plicní choroba, thalasémie, u dialyzovaných pacientů, u pacientek s poporodním hypotyroidismem, subakutní tyreoiditidou, po léčbě rekombinantním α interferonem nebo amiodaronu [37].

Pacientky s preexistující chorobou štítnice, jako je Hashimotova tyreoiditis, mohou při vyšším příjmu jódu trpět hypotyroidismem, protože je tkáň destruovaná a je porušena organifikace jódu.

Po nadměrném příjmu jódu se může objevit i hyperthyroidismus, a to zejména u pacientek s Basedowovými autonomními uzly ve strumě, nebo u populace s předchozím nedostatkem jódu. V jód deficientních lokalitách může náhlý zvýšený příjem jódu ovlivnit vznik m. GB, tento jev se nazývá Jód- Basedowův fenomén. Hypertyroidismus po aplikaci jódu najdeme v počátečním období postpartální

tyroiditidy, která se rozvíjí během 2-8 měsíců po porodu nebo u subakutní tyroiditidy [91, 92].

Maximální denní dávka jódu se stanovuje obtížně, pro někoho to může být jen 200mg/den, protože jód je obsažen i v lécích (amiodaron, jód v kapslích, radiokontrasty)

Taktéž je jód obsažen ve fortifikovaných potravinách a přidává se při úpravě pitné vody. V našich podmínkách je nejběžnější fortifikace jedlé soli, kde je 25 – 35 g jódu ve formě jodičnanu v 1 kg soli. 20% domácností v roce 1990 používalo jodidovanou sůl, v roce 2000 70% domácností [126, 134].

Endemické oblasti s IDD jsou nejčastěji hory. Dříve byla půda pokryta ledovci které později roztály a spláchly jód do hlubších vrstev (Himaláje, Andy, Evropa). Dle údajů WHO v roce 1990 až 28,9% lidí celého světa žilo v podmínkách s nízkým příjmem jódu. V Evropě 16% lidí se svým příjmem jódu pohybuje v riziku IDD, zvětšení štítné žlázy pak nacházíme u 11,4% z nich [23, 78, 79].

Dle doporučení WHO by děti měli přijímat 90 µg/D, školáci od 6 do 12 let 120 µg/D, dospělí 150µg/D a těhotné a kojící 200µg/D. Kojené děti mají signifikantně větší jódurii než u dětí přikrmovaných [6, 32, 33, 111].

S IDD úzce souvisí i spontání aborty a porod mrtvého dítěte. U dětí a adolescentů IDD způsobuje strumu, subklinický hypotyreoidismus, poruchu mentálního a psychického vývoje. Dospělí jsou zatíženi rozvojem strumy, hypotyreoidismem, endemickou mentální retardací, poruchou mentálních a somatických funkcí, poklesem fertility a komplikacemi v graviditě [83, 86].

U gravidních s jódurii pod 100 µg / l, kterých v některých průmyslových oblastech může být až 29%, dochází častěji k elevaci TSH a k častějšímu výskytu předčasného porodu [112].

Použití neiontových kontrastních látek obsahujících jód u těhotných zvyšuje močovou exkreci jódu a také hraniční elevaci TSH u plodů těchto matek. [114, 126, 134].

Magnetická rezonanční spektroskopie je senzitivní technika umožňující detekovat změny metabolitů mozku u různých neurálních onemocnění. U intrauterinní hypotyroxinemie z jódové deficiencie je signifikantní pokles N-acetylaspartátu v bílé parietální hmotě a v thalamu a normalizace obrazu po nasazení časně tyroxinové terapie [3].

4.4. HYPOTYREÓZA

Koncept externého řízení štítné žlázy byl všeobecně přijat s objevem TSH v roce 1929 Aronem ve Štrasburgu. Poznání inverzní, logaritmičky amplifikované závislosti mezi cirkulujícími tyroideálními hormony a TSH tento koncept potvrdil.

Hypotyreózu dělíme dle úrovně poruchy na primární, sekundární a terciální. 95% všech pacientek s hypotyreoidismem mají primární formu nemoci spojenou s poškozením tkáně štítnice autoimunitním zánětem, užitím antityroideálních látek či nedostatkem jódu.

K primárním příčinám žlázy řadíme stavy po ablativních chirurgických operacích na štítnici, stavy po aplikaci radioaktivního jódu, po působení strumigenů, po aktinoterapii v oblasti krku a poruchy v syntéze hormonů ve štítné žláze. O sekundárních a terciálních příčinách hovoříme v případě poruch funkce adenohipofýzy a hypothalamu s poklesem produkce TSH a TRH. K sekundárním a terciálním příčinám hypotyreózy řadíme tumory mozku, infekční onemocnění CNS,

cerebrální traumata, granulomatózní onemocnění a řadu dalších příčin [111, 113, 133].

Vyjíměčně může být hypothyreóza způsobená TSH receptor blokuující protilátky, které se mohou přes placentu dostat do plodu. Taktéž je vzácná periferní rezistence na tyroideální hormony [40,108].

Dále je možno dělit hypothyreózu na subklinickou a manifestní. U subklinické formy jsou normální hladiny hormonů štítné žlázy (T4, T3), ale je přítomna buď elevace TSH nad normu, či abnormální reakce na TRH test. Tato forma je definována jako relativně asymptomatický stav, kdy redukce tyroideální aktivity je kompenzována zvýšeným výdejem TSH. Mluvíme o minimálním tyroideálním selhání, což znamená insuficienci v biosyntéze hormonů, které je ale vyrovnána zvýšenou činností žlázy. Týká se to 3 – 15% populace (dle diagnostických kritérií, dle věku, pohlaví, příjmu jódu). Definice subklinické hypothyreózy neobsahuje izolovanou mateřskou hypotyroxinémii (low fT4) při normální hladině TSH. Asymptomatický stav pacientů s klinickou hypothyreózou je relativní, protože často pacienti mívají, byť jen náznakově a nepravidelně, vyjádřeny některé projevy, které je možné zjistit u pacientů s klinickou hypothyreózou [93, 104].

Netyroidní onemocnění snižují činnost 5' dehydrogenázy, pak dochází poklesu T3 a vzrůstu množství rT3 (traumata, popálení, akutní infarkt, horečnaté stavy, malnutrice).

Diagnostikovaná subklinická hypothyreóza vede později k riziku vzniku kardiální dysfunkce, anginy pectoris či infarktu myokardu. Riziko roste pro negativní ovlivnění metabolismu lipoproteinů, zejména elevace cholesterolu a abnormální peroxidaci fosfolipidů. Až 5% pacientek se subklinickou hypothyreózou může přejít do 1 roku do klinické formy hypothyreózy. U diabetiků, kde se vyskytuje častěji, než v ostatní populaci, kromě urychlení vývoje aterosklerózy, komplikuje dosažení optimální kompenzace diabetu [132].

Etiologie subklinické hypothyreózy je jednak karence jódu ve výživě a u regionů s dostatečnou jódovou saturací je to chronická autoimunitní tyroiditis. Autoimunitní záněty při absenci klinických obtíží jsou verifikovány elevací autoprotilátek, nejčastěji proti peroxidáze a tyreoglobulinu. Dalším znakem chronického autoimunitního zánětu je ultrazvukový obraz štítnice s četnými hypoechogeními ložisky ve žláze. Samostatným problémem u subklinické hypothyreózy bývají abnormální nálezy při ultrasonografickém vyšetření, kam patří různé incidentalomy a eventuálně papilární mikrokarcinom [135].

Diskutovanou příčinou subklinické hypothyreózy je existence fetálního mikrochimerismu. Zdroje mikrochimerismu jsou předchozí gravidity, včetně zmlklého těhotenství, krevní transfuze, transplantace kostní dřeně a orgánů a nepoznané dvojče. Mateřský organismus toleruje fetální buňky, které se dostaly přes syncytiotrofoblastickou vrstvu, protože exprimují HLA – G antigeny. Fetální buňky byly až 38 let detekovány v oběhu matky po porodu, taktéž buňky matky se dostávají do těla plodu, zejména CD 34, CD 38, CD 3, CD 19, CD14 a byly nalezeny u potomka po 20 letech. Vztah mikrochimerismu a autoimunity je realizován přes pluripotentní kmenové buňky plodu nebo prekursorů T lymfocytů. Mikrochimerismus ve štítnici může být příčinou jak strumy, tak autoimunitních onemocnění štítnice. Navíc prevalence mikrochimerismu u autoimunitních onemocnění je vyšší než u neautoimunitních onemocnění [12].

Štítnice je cílem autoimunity nejen pro hormonální, ale také i X chromosomální faktory. U pacientů s Turnerovým syndromem s jedním isochromosomem X je častěji postižena štítná žláza autoimunitními procesy [39].

V případě chronického autoimunitního zánětu je pozitivita autoprotilátek. Při současném výskytu subklinického hypotyroidismu a autoprotilátek, nejčastěji anti TPO, roste riziko subfertility, infertility, spontánních abortů, placentární abrupce, gestační hypertenze, preeklampsie, předčasného porodu, postpartální dysfunkce štítnice, postpartální deprese, a přechod do klinické formy hypothyreózy, porucha vývoje CNS plodu v graviditě, což se projevuje poruchou kognitivního a psychomotorického rozvoje dítěte [58, 67, 84].

K rizikovým faktorům pro rozvoj subklinické hypotyreózy patří autoimunitní nemoci, předchozí tyroidní dysfunkce, pozitivní rodinná anamnéza, diabetes mellitus, vitiligo, perniciozní anémie, leukotrichia (předčasné šednutí vlasů), expozice radiaci, jódový exces či naopak nedostatek jódu, léčba hypertyroidismu tyreostatiky a pokročilý věk. Při přítomnosti TSH receptor blokujících protilátek se rozvíjí nejprve tranzitorní poruchy štítnice v rámci subklinické hypotyreózy a při rostoucích titrech přechází do klinické hypotyreózy [88, 96].

K dalším situacím, kde je zvýšená hladina TSH patří stav po parciální tyroidektomii, u m. GB po terapii radiojódem. Taktéž u externí radioterapie u neoplasmů krku a hlavy, kde záleží na celkové dávce záření.

Počet léků a přípravků, ovlivňujících funkci štítné žlázy, je poměrně vysoký. K nositelům excesivní dávky jódu patří antitusika, některá lokální antiseptika, radiografické kontrastní látky a antiarytmikum amiodaron. Amiodaron je na jód bohaté antiarytmikum, benzofuranový derivát s biologicky aktivním metabolitem desethylamiodaronem. Amiodaron ovlivňuje hypofýzu, štítnici i periferii blokem konverze T4 na T3. Hypotyroidismus vzniká je na základě Wolff - Chaikoffova efektu, poklesu oxidace a vazby jódu na tyreoglobulin. Vyvolává tranzitorní neonatální hypotyreózu [32, 80, 81].

Léky obsahující lithium ovlivňují syntézu a uvolnění T4. α -interferon při terapii chronické hepatitidy typu B a C ovlivňuje organifikaci jódu. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) spolu s α interferonem zvyšují riziko hypotyreózy. Taktéž elevaci TSH způsobuje užívání tamoxifenu, cimetidinu, sulfonylestérů, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) a tricyklické antidepresiva. Ovlivněním neurodopaminergní cesty při užití metoklopramidu a fenothiazinu dochází k elevaci TSH. Glukokortikoidy, propranolol a parathioracyl (PTU) inhibují konverzi T4 na T3. Elevaci TSH zapříčiňuje také antiretrovirová terapie, jako proteázové inhibitory, nukleosidové analogy a inhibitory reverzní transkriptázy. Reverzibilní centrální hypotyroidismus je popisován u pacientů dlouhodobě léčených retinoidy. Pokles TGB způsobují androgeny salicyláty a kortikoidy. Na doplnění je třeba ještě připomenout, že v případě současného užívání sulfacrátu, hydroxidu alumina, sulfátu železa a cholestyraminu s deriváty hormonů štítné žlázy, klesá jejich resorpce z gastrointestinálního traktu.

Naopak akcelerace metabolismu ovlivní účinnost levothyroxinu při současném užití phenytoinu, antikonvulsancií, či rifampicinu. Salicyláty a fenytoin tlumí kompetitivně vazbu T3 a T4 na TBG a tím roste volná frakce hormonů v séru.

Elevaci TSH najdeme i u pacientek se sníženými funkcemi ledvin. V rámci fyziologické adaptace hypothalamicko-pituitární tyroidální osy při změnách prostředí roste mírně TSH u členů týmů dlouhodobě žijících na polárních stanicích.

Riziko klinické hypotyreózy roste s přítomností elevace hladin TSH, pokud je u 4-6% populace zjištěny vyšší hladiny TSH, pak roste riziko vznik klinické hypotyreózy do 20 let. Pokud u skupiny s elevací TSH najdeme ještě pozitivní titry antityroideálních protilátek, pak riziko vzroste trojnásobně [37].

U gravidních, které mají pozitivní protilátky je až 50% pravděpodobnost elevace TSH. V asociaci s diabetem lze poruchy štítnice po porodu najít až u 25% diabetiček [45].

Subklinická i manifestní hypothyreóza, zejména s pozitivními protilátkami, zvyšují riziko poklesu IQ, zejména v případech žádné, či nedostatečné substituce [30,43].

Hypothyreóza u matky vede v těhotenství častěji k anémii, postpartální hemorrhagii, kardiální dysfunkci, preeklampsii, placentární abrupci, maternální hypertenze a preeklampsie, abort 2x více zejména, pokud jsou pozitivní protilátky, vrozené vývojové vady. Správně léčený hypotyroidismus není rizikový faktor pro horší výsledky perinatální péče [46, 47, 124].

U matek s preeklampií v těhotenství či po porodu roste incidence hypothyreózy korelující s intenzitou vyjádření preeklampsie. Vazodilatátory uvolněné z vaskulárního endotelu ovlivňují sekreci štítné žlázy prostřednictvím změn lokálního průtoku krve žlázou. Důležitou roli zde hraje patrně i vascular endothelial growth factor (VEGF), mohutný mitogen působící na endoteliální buňky, ovlivňující permeabilitu cév a stimulující neoangiogenezu. Obdobně vysvětlujeme i vyšší incidenci hypothyreózy u matek hypotrofických plodů. U plodů matek s Hashimotovou tyroiditou je třikrát větší riziko hypotrofie než u plodů zdravých matek.

[4, 6, 14, 62, 123].

Plod hypothyreotické matky je ohrožen předčasným porodem, nízkou porodní hmotností, porodem mrtvého plodu, zvýšeným rizikem spontánního abortu, opožděním neurovývoje, encephalopatií novorozence, mírně roste riziko vrozených vývojových vad (6% oproti 4-5% u běžné populace) [73, 124].

Je zajímavá, statisticky prokázána, asociace mezi hypotyroidismem, nauzeou, zvracením a kongenitálním poškozením srdce, kde nausea a zvracení je faktor snižující riziko vrozených vývojových vad srdce, zejména kardiální septální defekty, až o 30%. Příčina asi bude v rámci produkce tyrotropního, málo sialovaného hCG [127].

U matky s elevovanými titry protilátek anti TPO a anti TG najdeme vyšší incidenci tranzitorního vrozeného hypotyroidismu, spontánního abortu a změn psychomotorického vývoje dítěte. Pro neuropsychologický rozvoj plodu je důležitější normální hladina T4 matky v prvním trimestru bez ohledu na hladiny TSH. T4 je vyžadováno pro ontogeneticky regulovanou generaci T3 v množství důležitém pro optimální rozvoj a diferenciaci mozkových struktur. Mateřská T4, přestupující transplacentárně do embrya, ovlivňuje expresi specifických genů v mozku plodu. V prvním trimestru hladina T4 ovlivňuje zejména multiplikaci a migraci neuronů a také architekturní organizaci. Architektonický vývoj mozku (neuronální multiplikace, migrace a organizace) ve druhém trimestru korespondují s hladinami hormonů štítné žlázy matky. Ve druhém trimestru nedostatek mateřské T4 vede k ireverzibilním neurologickým defektům v rámci poruchy migrace kortikálních neuronů, strukturální poruchy v lamina korticalis a poruchy migrace neuronů v hippokampu, což pak vede k aberantní lokalizaci neuronů.

Další fáze fetálního rozvoje (multiplikace gliálních buněk, migrace a myelinizace) v třetím trimestru závisí na hladinách T4 vytvořených plodem. Z toho vylývá, že maternální hypotyroidismus i ve II trimestru může vést k ireverzibilním změnám CNS plodu [40, 46].

Tyroideální hormony regulují diferenciaci mozku, dendritický a axonální růst, synaptogenzu, neuronální migraci a myelinizaci a tím ovlivňují chování, rychlost pohybu, sluch a kognitivní funkce [130].

Při nedostatku hormonů štítné žlázy dochází ke retardaci růstu cerebrálního kortexu, pyramidálních buněk a Purkyňových buněk, k redukci dendritického růstu, k poruchám myelinizace. Hormony štítnice představují časový signál k nastartování diferenciaci a maturace, na druhé straně je mozek chráněn proti předčasnému působení tyroideálních hormonů nejméně třemi mechanismy: existencí fetálních onkogenů, koaktivátorů a korepresorových proteinů u nukleárního receptoru na hormony štítnice a konečně časová regulace transkripce TH receptorů. Lidská neokortikogeneza probíhá od 5 týdne gravidity, neurony migrují do kortikální plotny a tvoří synapse [11].

Při nižších hladinách T3 a T4 dochází ke změně v expresi specifických genů v rozvíjejícím se mozku plodu. Objevují se permanentní strukturální abnormality jako velikost a kompozice corpus calosum, cerebella a hippocampu. To má za následek abnormality v chování, komplexu kognitivních a motorických funkcí a změny aktivity v open field testech. Je jednoznačně prokázána souvislost mezi hypotyreózou a komplexem deficitu pozornosti a hyperaktivitou (ADHD), autismem, behaviorálními poruchami, poruchy kognitivních a emocionálních funkcí, poruchy učení, poruchy řeči.

Mateřská T3 nehraje velkou roli v prevenci poškození CNS plodu, naopak zpětnově zachovává TSH v normální hladině a tím maskuje hypotyreoxinémii. Proto je vhodné v rámci screeningu provádět stanovení hladiny fT4, zejména v oblastech s historicky prokázaným nedostatkem jódu v prvním trimestru [25].

Hormony štítné žlázy matky ovlivňují vývoj embryonálních tkání před i po začátku nástupu funkce embryonální štítnice. Hlavní je adekvátní hladina T4 u matky a správná lokální konverze T4 na T3 v rozvíjejícím se CNS embrya. T3 receptory v mozku plodu se objevují již od 4. týdne gravidity. V případě extrémně nízkých hladin T4 u matek v graviditě bývají plody postiženy neurologickým kretenismem, zejména v souvislosti s nedostatkem jódu. K vážnému poškození vyvíjejícího se plodu dojde i v případě, pokud matka i plod má málo T4, což mohou způsobit i TSH blokující protilátky v prvním trimestru, vlastní hladina TSH nemusí být bezpodmínečně elevována. Kongenitální hypotyreoidismus sám o sobě nevede k poškození plodu, pokud je včas detekována a léčen postnatálně, ovšem za předpokladu normální hladiny T4 u matky v graviditě a přítomnosti funkční deiodázy II typu v mozku plodu [53].

Předčasně narozené plody jsou ohroženy nedostatkem hormonů štítnice, prenatalní nedostatek jódu ještě zhoršuje výsledek. Hůře jsou na tom plody, kde matky v prvním trimestru měly pokles T4 než plody, s kongenitální hypotyreoxinémií, ale adekvátně postnatálně léčené [54].

Neléčená hypotyreóza, zejména v první polovině gravidity, je rizikovým faktorem pro abnormální vývoj dítěte. Postnatální encefalopatie dětí matek v hypotyreóze se projevuje obtížemi s nástupem a udržením respirace, poklesem tonu a reflexů, subnormálním stavem vědomí a vnímání. Na druhé straně u matek dětí s poklesem IQ, jež měly hypotyreózu v graviditě, byla v těhotenství častěji nalezena epilepsie, virové nemoci, preeklampsie a vaginální krvácení [100].

Dle některých prací je hypotyreóza, způsobená zejména autoimunitním zánětem, spojena s vyšším výskytem vrozených vývojových vad. Nejčastěji sem patří vady srdce, ledvin, mozku, rozštěpové vady a deformity ucha. Roste riziko chromozomálních aberací (m.Down), zejména u mladých matek. Je dokázaný

zvýšený počet abortů u matek s pozitivními protilátkami proti štítné žláze. Taktéž matky s hypotyreózou a pozitivitou anti TG mají vyšší riziko předčasného porodu, při vyšší koncentraci TSH roste riziko předčasného porodu až třikrát oproti pacientkám s normálním TSH, pacientky s elevací autoprotilátek mají riziko dvakrát větší pro předčasný porod [13].

K nejčastějším příčinám hypotyreózy v graviditě patří autoimunitní poškození štítnice, deficit jódu (ID) a stav po operaci štítnice [47, 114].

Hypotyreóza po porodu se nejčastěji objevuje v rámci postpartální tyreoiditidy, která se objevuje zhruba 3 až 6 měsíců po porodu. U 90 % pacientek se stav spontánně upraví do 1 roku. Hypotyreóza nastupuje po krátkém tranzitorním období hypertyreózy, při kterém nacházíme v séru matky elevované hladiny T3 a T4 spolu s poklesem vychytávání jódu štítnou žlázou (na rozdíl od difuzní toxické strumy u m. GB, kde je vychytávání jódu zvýšeno). Tato tranzitorní hypertyreóza je způsobena únikem T4 a T3 ze žlázy, ve které probíhá autoimunitní zánět s destrukcí folikulárních buněk a acinů [5].

V případě zjištění existence zvýšených titrů protilátek v séru v I. trimestru, zejména antiTPO, roste i pravděpodobnost objevení se postpartální hypotyreózy u matky až na 30%. Hypotyreóza po porodu může být také projevem latentní subklinické hypotyreózy v těhotenství, či dokonce před otěhotněním. Ale nejčastější příčinou postpartální hypotyreózy je idiopatická Hashimotova lymfocytární autoimunitní tyreoiditida, spojená se zánikem folikulů, fibrózou štítné žlázy a elevací antityreoidálních protilátek [98].

Hashimotova tyreoiditida se vyskytuje často v koincidenci s dalšími autoimunitními nemocemi, jako jsou: diabetes mellitus 1, vitiligo, revmatoidní artritida, morbus Addison, perniciózní anemie, kolagenózy.

Postpartální hypotyreóza se může objevit i v rámci parainfekční de Quervainovy tyreoiditidy, což je náhle vzniklý bolestivý uzel ve štítné žláze s histologicky četnými mikroabscesy [82].

Hypotyreóza je rizikový faktor pro vznik karcinomu těla děložního a lymfomu [120].

4.5. KLINICKÉ PROJEVY A LABORATORNÍ OBRAZ HYPOTYREÓZY

Hypotyreóza u gravidních se klinicky projevuje nejčastěji v oligosymptomatické formě a může být zpočátku maskovaná hypermetabolismem, obvyklým v graviditě. Proto je důležitá podrobná anamnéza, včetně rodinné anamnézy, nejen na výskyt nemocí štítnice (Hashimotova thyroiditis, m. GB), ale i dalších autoimunitních nemocí, jako diabetes mellitus, perniciózní anémie, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, Addisonova choroba a podobně.

U pacientek často nacházíme neurální abnormality a poruchy chování které se projevují letargií, zimomřivostí, poruchami koncentrace a paměti, emocionální labilitou, depresi a abulí. Z morfolického hlediska jsou nalezeny změny v hippocampu. Insuficience hormonů štítné žlázy v průběhu diferenciaci alteruje hippocampální synaptické funkce a ovlivňuje projevy chování závislé na hippocampu, což přetrvává i do dospělosti bez ohledu na pozdější eutyroidní status. Tyroideální hormony katalyzují polymeraci aktinu v in vitro systému primárních astrocytů a ovlivňují růst neuritů. Nedostatečné hladiny hormonů štítné žlázy se spolupodílejí na projevech bipolárních nemocí, jako maniodepresivita a deprese. Po nasazení

adekvátní substituce T4 dochází ke zlepšení psychometrického paměťového skóre, zlepšení anxiety, hysterie, somatických obtíží a deprese [46, 58].

Změny neuromuskulární funkce pozorujeme při poklesu stapediálního reflexu, prodlužuje se reflex Achillovy šlachy (RAŠ). Taktéž příčně pruhovaná svalovina reaguje na nedostatek hormonů štítné žlázy, při fyzickém zatížení roste hladina laktátu v krvi rychleji než u eutyroidních jedinců. Tyroideální hormony katalyzují polymeraci aktinu a myosinu a stimulují vesikulární transport v buňkách cestou membránových receptorů. Slabost a svalová dysfunkce je spojena se změnami svalové kreatinfosfokinázy, dochází rychlejší k nárůstu laktátu při cvičení při narušeném energetickém metabolismu. Klinicky se objevuje atrofie kořenového svalstva obou pletenců [102].

Dysfunkce periferních nervů se projevuje nevysvětlitelnými paresteziemi a myalgiemi následkem změn motorické a sensorické amplitudy. Může se objevit i syndrom karpálního tunelu, kde se ale spolupodílí na vzniku kromě neurální dysfunkce i otoky tkání v oblasti zápěstí [51, 90].

Ke kožním projevům patří chronická idiopatická urtika a pseudoikterus z hyperkarotinemie z narušeného metabolismu karotenoidů. Kůže často bývá suchá a drsná pro sníženou činnost mazových žlázek. Vyjimečně nacházíme klasický myxedém s infiltrací podkoží mukoidy. Lokalizovaný myxedém ve formě tuhého podkoží se objevuje často v pretibiální oblasti a na předloktí v rámci Charvátova příznaku, což je tzv. plechového předloktí. U hypotyreózy je činnost sodíkové pumpy snižena, klesá vypuzování sodíku z buněk a dochází k retenci vody. U osob s vitiligem roste riziko autoimunitního poškození štítné žlázy, kde hraje důležitou roli polymorfismus kandidátního genu NALP-1. Taktéž psoriáza se často vyskytuje u osob s autoimunitním poškozením štítnice [7, 11, 64].

Vlasy se stávají hrubšími a lomovými, ale defluvium v graviditě se může objevovat ne jen jako projev hypotyreózy. Obočí bývá laterálně prořídlé. Celkově bývá výzor obličeje charakterizován jako obličej oteklého Eskymáka. Zejména po ránu bývají oteklá víčka očí.

U hypotyreózy se mohou objevit nespecifické oční obtíže, pocit suchosti očí a dochází k elevaci intraočního tlaku až nad 18mm Hg.

Srdeční funkce u hypotyreózy jsou ovlivněny jednak primárně poklesem hladin hormonů štítné žlázy, což se projeví jako pokles kontrakility, ejekční frakce a změnou systémové vaskulární rezistence. Při měření krevního tlaku bývá přítomen velký rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. Klesá voltáž EKG záznamu, objevuje se sekundárně poškozením koronárních tepen pro alteraci lipidového metabolismu s elevací LDL, což se projeví v elektrokardiografických abnormalitách. Dále se objevuje dysfunkce levého srdce, diastolická hypertenze, rostoucí systolický čas a následně bradykardií s prodlouženou diastolickou relaxací. Z patologicko-anatomického hlediska se hypotyreóza projeví také perikardiálními effusemi. Další mechanismus, ovlivnění srdeční funkce je dyslipidemie u hypotyreózy a vlastní zvýšená hladina TSH. TSH indukuje zvýšenou produkci zánětlivých cytokinů a snižuje antioxidantní kapacitu. Zvýšený oxidativní stres se laboratorně projeví elevací malonyldialdehydu a poklesem redukováného glutationu [95].

Chrapot s pomalou dikcí a makroglosie taktéž patří k projevům hypotyreózy. Na krku u 50% pacientek detekujeme strumu. V případě strumy a dysfunkce štítné žlázy je na místě ultrasonografické vyšetření k hodnocení objemu a struktury žlázy. Objem štítné žlázy nad 18 cm kubických u ženy svědčí pro strumu.

Zhoršení obstipace a plynatosti je projevem nahromadění mukoidu ve stěně střevní. Vzácně se objevuje ascites a ileus. Je potvrzena koexistence celiakie a autoimunitního zánětu štítnice [8, 63].

U hypotyreózy se objevuje anémie nejčastěji z poklesu erythropoézy. U makrocytární formy se přidružuje konkomitantní deficiencie vitamínu B12 a kyseliny listové. Taktéž pokles Fe je markantní při spoučasně achylia gastrica [109].

Laboratorně kromě poklesu T3 a T4 nacházíme elevaci TSH, cholesterolu (ne u centrální formy hypotyreózy)), jaterních enzymů, hyperlipoproteinémii i u subklinické hypothyreózy elevace lipoproteinu a a LDL, (horší u kuřáků) není souvislost s hladinou HDL a triglyceridů, hyperkarotenémií, pozitivní antityreoidální protilátky a pokles hladin 17 ketosteroidů při normální hladině kortisolu. Hypotyreóza je spojena se snížením vylučování 17 ketosteroidů, 17hydroxyketosteroidů pro sníženou produkci a odbourávání kortikoidů. Tyroxin zvyšuje počet LDL receptorů na buňkách [10].

U hypotyreózy můžeme diagnostikovat i pokles hladiny kalcitoninu a anemii z poruchy resorpce železa, vitamínu B 12 a vitamínu B6. Prodloužení doby RAŠ a pokles bazálního metabolismu o 10% také svědčí pro hypotyreózu. Změny jaterních funkcí se prokazují elevací soboru jaterních testů. Taktéž se objevuje získaný defekt koagulační kaskády. Elevaci prolaktinu, spojenou s galaktorrhoeou při primární hypotyreóze, pozorujeme u zvětšení adenohypofýzy, které se dá verifikovat CT či MR [4, 40, 43].

Koexistence hyponatrémie a hypotyreoidismu je vysvětlena excesivní produkcí antidiuretického hormonu (ADH) a změnou diurezy vody. Hyponatrémie je asociovaná s osmolaritou moče, která úzce souvisí s osmolaritou séra v rámci neadekvátní sekrece ADH, kdy sekrece neklesá ani při náloži vody. Objevují se i změny intrarenálních faktorů, jako je změna resorpce v proximálním tubulu. Poškození ledvin při hypotyreóze je nejčastější v rámci idiopatické nefrokalcinózy [61].

ACOG doporučuje screening štítnice u žen s rizikovou anamnézou a se symptomy poruchy štítnice [108].

Základní navržené diagnostické a terapeutické schéma pro hypotyreózu v graviditě vychází z předpokladu znalosti zákonitosti změn hladin fT3 a fT4, TSH a protilátek antiTPO, anti TG u těhotných. První odběry by měly být provdny co nejdříve po verifikaci prosperující gravidity. Základním diagnostickým kamenem je hodnota TSH, kde pokud je nad 4 mIU/l a hladiny fT4 jsou v normálním rozmezí a nejsou pozitivní titry protilátek, pak by měla být zahájena léčba levotyroxinem. Funkce štítnice by pak měla být kontrolována každý trimestr a i postpartálně. Pokud se objeví nízké pozitivní titry protilátek a hodnota TSH je pod 2 mIU/l, pak stačí monitorovat TSH a fT4 na konci druhého trimestru. Při vysokém titru protilátek a hodnotě TSH mezi 2 a 4 mIU/l je k uvážení nasazení terapie levotyroxinem. Opět je nutno zduraznit, že to vše probíhá v součinnosti s endokrinologem. [52].

4.6. KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZA

Kongenitální hypotyreóza se vyskytuje v četnosti 1/ 3000 novorozenců. Jedná se neschopnost štítné žlázy u plodu během intrauteriného vývoje produkovat hormony.

Hormony štítnice podporují neurogenezu, neuronální migraci myelinizaci, synaptogenezu, dendritickou formaci, tyroideální hormony regulují tyto děje pomocí

aktivace řídicích genů v mozku. Jsou důležité i pro neurotransmisi (pozornost a paměť). Dále při nedostatku hormonů štítné žlázy jsou narušeny senzomotorické, prostorověorientační, aritmetické, paměťové a pozornostní schopnosti. Kongenitální hypotyreoidismus, pokud je adekvátně léčen po porodu a matka je euthyroidní v graviditě, nevede k poškození mozku plodu [2].

Etiologické faktory jsou různorodé, k nejčastějším patří atyreóza, dysfunkční žláza se strumou a dyshormonogenezí, porucha embryonální migrace (ektopie), hypoplázie při eutopii, tyroideální dysgeneze. Dále se spolupodílejí na rozvoji a funkčnosti štítnice vlivy prostředí, poruchy vývoje enzymů, autosomálně recesivní mutace genu pro tyroideální peroxidázu a tyreoglobulin a porucha TSH receptoru. TSH je důležitý nejen pro funkci, ale také pro růst štítnice. Taktéž mutace transkripčních faktorů TTF určují stav a funkci štítnice plodu [20,56,44,119].

Z časového hlediska je možno rozdělit primární hypotyreózu na transitorní a netransitorní. Transitorní hypotyreóza novorozence je nejčastěji způsobena placentou pronikajícími protilátkami matky, blokujícími TSH receptor (TSBAG). Také antityroideální léky, podávané v graviditě, volně pronikají placentou a mohou způsobit transitorní hypotyreózu. Exces v příjmu jódu matkou v posledních 3-4 týdnech před porodem může způsobit hypotyreózu plodu v rámci Wolf Chaikoffova efektu [38].

Die hladiny T4 a maturace kosti po porodu lze odhadnou míru závažnosti a délku trvání hypotyreózy. Pokud je matka eutyreotická, pak léčba fetální hypotyreózy se strumou spočívá v intraamniální aplikaci T4 [24,47,69].

Hormony štítné žlázy mohou hrát důležitou roli v regulaci lymfatického průtoku, což se projeví vznikem fetálního nonimunního hydrovalu bez anémie u fetálním hypotyreoidismu.

Fetální struma asociována s hypertyreoidismem se může objevit u matek s pozitivními stimulačními protilátkami, naopak struma s hypotyreoidismem i u matek s antityroideální terapií u m. GB nebo u defektu syntézy hormonů štítnice. Monitoring spočívá v odběru fetální krve kordocentézou stanovením hladin TSH [99].

K nejčastějším příčinám primárního fetálního hypotyreoidismu patří kongenitální vady, transitorní TSBAb, deficit jódu, antityroideální léky a prematurita. K ireverzibilnímu poškození mozku plodu dojde v případě, že je poškozena produkce hormonů matkou i plodem. T4 substituce po porodu není schopno eliminovat poruchy ve vývoji mozku proběhlé již během in utero vývoje. Hypotyroxinemie v prvním trimestru vede k poruchám neurálního vývoje, zejména, pokud etiologicky vychází z ID [57].

U předčasně narozených plodů nezralá štítnice nestačí pokrýt požadavky v produkci T4, navíc byt jen při hraniční ID a pak hrozí rozvoj neonatálního hypotyreoidismu.

Počet předčasně narozených plodů matek s ID je podstatně vyšší než počet novorozenců s diagnostikovanou kongenitální hypotyreózou (15 – 20 novorozenců ročně v ČR) [35].

Primární hypotyreóza může způsobit elevovanými hladinami TSH pubertas praecox (Grumbach – van Wykův syndrom).

Nekontrolovaná hypertyreóza matky během III. trimestru může vést k transitornímu centrálnímu hypotyreoidismu novorozence, což se projeví neprospíváním, hypotonií, prolongovanou žloutenkou, ale není přítomná opožděná kostní maturace jako u pravé centrální hypotyreózy [92,99,107].

4.7. TERAPIE HYPOTYREÓZY

Z obecného hlediska je možno terapii tyroideální endokrinopatie rozdělit na několik možných způsobů. Náhradou fyziologickým preparátem, dále náhradou analogicky působící látkou a zajištění dostatku prekurzorů.

Náhrada fyziologickým preparátem je splněna v případě užití tyroxinu, kdy je zachován mechanismus dejodace na T3 a rT3. Thyroxin se dává v maximální dávce 150 - 200 µg/den. Při náhradě analogicky působící látkou je možno v tyreologii aplikovat kyselinu trijodotovou, která zpětnově působí i na TSH, v praxi se tento postup u gravidních nepoužívá. Naopak je možné zajištěním dostatku prekurzorů, což v případě štítnice je jód, který se podává ve formě jodidu v optimální dávce 100 – 200 µg den, nejlépe v kombinaci s tyroxinem [91].

Obecně platí, že v graviditě se léčí klinická i subklinická hypotyreóza. K terapii hypotyreózy v graviditě a po porodu nyní nejčastěji používáme syntetický levothyroxin. Levothyroxin je monosodiová sůl levotočivého izomeru thyroxinu, je absorbován z 60 – 80% v tenkém střevě, poločas je 6 dnů a proto je možno jedenkrát za den dávkovat s udržení terapeutické hladiny, která vzroste jen o 10% po požití s minimální variabilitou den ode dne.

Mohou se objevovat rozdíly v individuální snášenlivosti jednotlivých preparátů. Liothyronin sodium je L- isomer 3,3', 5 trijódthyroninu, který poločas má pouze 1 hodinu, proto je terapie T3 určena pouze ke krátkodobé terapii pacientů po odebrání T4 pro aplikaci radiojodu, jak diagnostickou, tak terapeutickou. Způsobuje intermitentní suprafyziologické hladiny T3 po ingesci a také nízké hladiny TSH. Liothyrox je mixtura T4 a T3 v poměru 4 : 1 [36].

U subklinické formy hypotyreózy podáváme 25 - 50 µg/den levotyroxinu v rámci izohormonální terapie. Tento typ terapie by měl nejen zajistit stabilní hladinu hormonů, ale zároveň i svým ne zcela jasným mechanismem potlačit projevy autoimunitního zánětu ve štítnici samotné.

U manifestní hypotyreózy po vyloučení malignity štítné žlázy užíváme dávku 2,25 µg/kg/den hmotnosti pacientky za pečlivého monitorování hladin tyreoidálních hormonů a TSH. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u diabetiček užívajících inzulín, u nichž zpravidla po substituci tyreoidálními hormony je nutné jeho dávku upravit. Terapie musí být přísně individualizována, protože neznáme rezistenci tyreotrofů [14].

1 – 4% těhotných v období koncepcie již užívá T4 medikaci pro poruchu funkce štítné žlázy. U těchto pacientek, které byly na substituci levothyroxinem před otěhotněním, během gravidity nároky vzrostou o 20 – 30%, záleží také na druhu primárního onemocnění a tyroideální odpovědi na měnící se stav imunity, kombinovaný se změnami v tyroideálním hospodaření vedoucí k úpravě režimu léčby během gravidity. U pacientek po radioablacii roste požadavek o 50% a u pacientek s autoimunitním onemocněním o 25%. [80]. Nárůst spotřeby substituce je způsoben v těhotenství fyziologicky rostoucí spotřebou T4 o 50 µg / den, dále vlivem zhoršené absorpce T4 ze střeva vlivem podávání preparátů obsahující Fe a Ca (proto se doporučuje užít prenatální multivitaminové tablety alespoň 4 hodiny po užití T4), roste hladina TBG pod vlivem těhotenských estrogenů a tím roste pool T4 vázaného na TBG, navíc ve II. a III. trimestru roste objem placenty a roste množství dejodázy typu III, která inaktivuje T4 na rT3. Absorpce T4 ve střevě gravidní ženy je snížena dosahuje maximálně 50 – 80% podaného množství [128].

Pokud je gravidní pacientka nastavena na T4 již před otěhotněním, tak od prvního trimestru je vhodné každý trimestr kontrolovat hladiny TSH, pokud je první

TSH v normě, pak zopakovat ve 22. a 28. týdnu gravidity. Pokud má pacientka nově diagnostikovanou hypotyreózu v graviditě, pak je na místě kontrola TSH častěji [101].

U uživatelek perorálních antikoagulancií dochází při zvýšeném příjmu levothyroxinu k vytěšňování antikoagulancií z vazebných proteinů v séru a následně k jejich zesílenému účinku. Dále tyroideální hormony urychlují katabolismus hemokoagulačních faktorů, proto připojujeme u těchto pacientek i intenzivní monitorování hemokoagulačních parametrů [12].

Při zjištěné hypothyreóze v graviditě by měla být nasazena plná dávka po vyloučení kardiálních abnormalit, je doporučeno nasadit na 2-3 dny 1,5 - 2x větší dávku než předpokládanou cílovou substituční dávku T4. Úspěšnost léčby je monitorována hladinou TSH lépe, než T4 či T3, kromě pacientek se sekundárním hypotyreoidismem. Pozor u pacientek se sníženou ledvinovou clearancí, u těchto by terapeutické dávky měly být nižší již primárně a upravovat se dle stavu ledvinových funkcí. Při chronickém předávkování hormony štítné žlázy roste riziko osteoporózy a kardiálních dysfunkcí. Optimálně léčený hypotyreoidismus gravidních není rizikovým faktorem pro horší výsledky perinatální péče [109].

U postpartálního hypothyreoidismu je velká pravděpodobnost nápravy k normálním funkcím štítnice, oproti pacientek s Hashimotovou tyreoiditidou, tam je to jen 5-10%, ale postpartální hypotyreóza je zatížena vysokou rekurencí stavu [31].

4.8. HYPERTYREÓZA

Hypertyreóza – tyreotoxikóza je stav, kdy zvýšená sekrece a produkce hormonů štítné žlázy neodpovídá aktuálním potřebám organismu. Poprvé byla popsána v roce 1786 Parrym, lékařem v Bath v Anglii. Znova byla popsána Gravesem 1830 a von Basedowem 1840. První operační řešení byla prováděna prof. Kocherem od roku 1880 v Bernu. Během I. světové války byl léčebně užit T4 a během II. světové války pak první tyreostatika thiouracyl a využití radiojodu k ablaci [51].

Termín tyreotoxikóza býval užíván u trias tachykardia, teplá vlhká kůže a zvýšená tělesná teplota. U tyreotoxikózy jsou tkáně vystaveny vyšším hladinám tyroideálních hormonů buď unikajících z poškozené štítnice (tyroiditis), nebo sekretované ve zvýšené části štítnic (m. GB) a nebo exogenního původu (thyreotoxikosis factitia). V případě tyreotoxicosis factitia z exogenního přívodu jsou detekovány velmi nízké hladiny TGB. Vzácně se objevuje hypertyreóza u rezistence tyreotropů adenohypofýzy na T3 a T4, kdy nepůsobí zpětná vazba nejčastěji porucho 5' dehydroxylázy adenohypofýzy,

Subklinická hypertyreóza je definována poklesem TSH při za fyziologických hladinách T3 a T4. Subklinická tyreotoxikóza je rizikovým faktorem pro atriální fibrilaci, zvyšují se hladiny markerů kostního obratu s rozvojem osteopenie až osteoporózy, mění se kardiální morfologie, roste objem levé komory a objevují se změny ve funkci myokardu a převodního systému srdečního s možným rozvojem arytmií [64].

U klinické formy hypertyreózy najdeme kromě poklesu hladin T3 a T4 i v různé intenzitě vyjádřené klinické příznaky hyperfunkce štítné žlázy od oligosymptomatické formy s myopatií a kardiopatií až po život ohrožující tyreotoxickou krizi [55].

Hypertyreózy můžeme dělit na dvě velké skupiny, a to na stavy spojené s normálním či mírně zvýšeným vychytáváním radiojodu. Zde patří morbus Graves

Basedow (m.GB), což je difusní toxická struma, morbus Plummer - toxická polynodulární struma, toxický adenom - horký uzel, hCG indukovaný a TSH indukovaný hypertyreoidismus. Druhou skupinu tvoří stavy spojené s minimální nebo nulovou akumulací jódu, jako silentní (nebolestivá lymfocytární subakutní) tyreoiditis, postpartální tyreoiditis, subakutní (bolestivá granulomatosní) tyreoiditis, exogenní tyreotoxicosis factitia, jódem indukovaný hypertyreoidismus, struma ovarii, metastázy tyroidního (zejména medulárního) karcinomu.

Tyroideální independence zahrnuje nozologické jednotky toxický adenom (horký uzel), toxická polynodulární struma a disperzní autonomie, které jsou charakterizované autonomní hyperfunkcí tyreocytů, nezávislé na TSH a jeho receptorech. Dopaminové agonisty a somatostatin způsobují pokles TSH. Toxický multinodulární struma u starších pacientek, pomalu se rozvíjí z netoxické multinodální strumy, ale nenalezneme orbitopatii a dermatopatii, častěji se ale objevuje mechanický syndrom. U toxického adenomu se jedná o monoklonální expanzi tyroidních folikulárních buněk, může se přidat konstituční porucha TSH receptoru, somatická mutace genu kodujícího stimulační alfa subjednotku G proteinu Gs- α , objevuje se i T3 izolovaná tyreotoxikóza [29].

Je třeba odlišit stavy s elevací sekrece hormonů ze štítnice (m. GB, m Plummer, TSH a hCG sekretující tumory) od pouhého zvýšení hormonů štítné žlázy (thyroiditis factitia, subakutní tyreoiditída, pseudotyroiditída, struma ovarii, funkční tyroideální metastázy).

Tranzitorní hypertyreóza se může objevit i u subakutní Quervainova tyreoiditis. Tento náhle vzniklý, bolestivý granulomatózní zánět gigantických buněk, se objevuje často po virové infekci zejména respiračního traktu. Také u Hashimotovy tyreoiditis se někdy objeví tranzitorní tyreotoxikóza, jako projev uniklých hormonů ze zánětem poškozené státnice.

Z pohledu četnosti je hypertyroidismus v graviditě způsoben nejčastěji m.GB, pak u multinodulárních a solitárních hyperfunkčních uzlech štítnice, přechodně autoimunitní a subakutní tyreoiditis. K dalším jednotkám patří tumory sekretující TSH, léky indukované hypertyroidismy, struma ovarii, choriokarcinom a hypertyreoidismus indukovaný hCG a jódem (Jód Basedowův syndrom), metastatický folikulární karcinom, tyreotoxicosis factita - po nadměrné inesci hormonů.

M. GB je definována jako nesupresibilní produkce T4 a T3 v důsledku autoimunitní stimulace tyreocytů, respektive TSH receptorů na tyreocytech. Do skupiny obecně nazývané tyreoidu stimulujících imunoglobulinů (TSI) patří zejména TSHrAb, které přes c AMP stimulují TSH receptor. Imunoglobuliny jsou produkovány z tyroideálních lymfocytů. Onemocnění se nejčastěji objeví po stresu, horečce či nachlazení. Heredita onemocnění je potvrzena přítomností alel HLA Dr3 a B8. Výskyt a exacerbace m. GB bývá častější na jaře a na podzim, snad v rámci přestavby kalorigeneze.

Jód Basedowův fenomén se vyskytuje u pacientů v jód deficientních lokalitách po náhlém zvýšení příjmu jódu, které může indukovat m. GB. Jód bývá obsažen i v lécích, jako je amiodaron. Amiodaron je derivát benzofuranu bohatého na jód a jeho metabolit desethylamiodaron se používá jako antiarytmikum. Ingesce amiodaronu může vést k amiodaron induced tyreotoxikosis (AIT), kde typ I je způsobena zvýšeným příjmem jódu a typ II. vlastním cytotoxickým efektem na folikulární buňky s následným vyplavením hotových hormonů do krevního oběhu. Vedle indukce hyperthyreózy může amiodaron způsobit mechanismem Wolff

– Chaikoffovým efektem i hypotyreózu a strumu u plodu v první polovině gravidity. Mohou se také objevit mírné abnormality v neurologickém vývoji plodů [90,122].

Kouření tabáku – nikotinismus ovlivňuje funkci štítné žlázy. Thiokyanid, uvolněný z cigaretového kouře, blokuje jodid natriový kotransportér a brání vstupu jodidu do tyreocytů. Relativní nedostatek jodidu je potencován navíc v případě obecné jódové deficience. Kouření vede ke změnám hladin TSH a ke zvětšení štítné žlázy. Při kouření roste 2x prevalence m. GB a zhoršuje se Gravesova ophtalmopatie, naopak hypotyreoidismus se neobjevuje častěji, ale kouření potencuje metabolický efekt hypotyreoidismu [15, 17, 60, 94, 125].

Přibližně u 4% pacientů s m. GB lze najít Marine – Lenhartův syndrom, což je přítomnost jednoho či více uzlů v difuzně zvětšené štítné žláze, kde uzly jsou studené bez akumulace radiojodu. V případě uzlů musí být vyloučena malignita. [56]

4.9. KLINICKÉ PROJEVY A LABORATORNÍ OBRAZ HYPERTYREÓZY

Společný jmenovatel klinických projevů hyperfunkce štítnice je vystupňovaný metabolismus a sympoadrenální reakce. V mládí je symptomatologie této poruchy spíše metabolická a nervová (nervozita, neklid, hubnutí), ve vyšším věku spíše oběhová symptomatologie (kardiální dekompenzace, poruchy rytmu) a pokles hmotnosti. Může se objevit i bezpříznaková apatická tyreotoxikóza.

Tyreotoxická krize se projevuje tachykardií nad 140 / min, atriální fibrilací, kongestivním selháváním srdce, hyperpyrexii, agitovaností až kómatem. Toto se objevuje po určité iniciační události jako je porod, trauma či operace.

Zvýšená stimulace štítné žlázy vede k její hypertrofizaci a vzniku strumy, zvětšené prokrvení státnice se projevuje pulsací, hmatným vírem a auskultačně šelestem .

U pacientek s hypertyreózou nacházíme, termofobii, pocení, nervozitu, třes, nespavost, pocit výkonnosti, později vyčerpanost, změny chuti k jídlu, zvýšená peristaltika a objevují se zvracení a průjmy. Vnímané palpitace a nepravidelnosti rytmu jsou objektivizovány na EKG záznamy, kde lze nalézt tachykardii a arytmie, atriální fibrilace, vysoká voltáž, síňové ES, paroxysmální fibrilace: Při měření TK nacházíme vyšší systolicko diastolický rozdíl, svalová slabost, bolesti ramen, otoky dolních končetin, dyspnoe, osteoporóza a hyperkalcémie pokles hmotnosti o 5-10 kg, překotnost, neklid, dráždivost, reflexy vybavitelné pohybem končetiny, změny v chování. Poruchy zraku, fotofobie, diplopie, exophtalmus, zvětšení štítné žlázy, apatie je spíše u Plummerovy tyreotoxikózy.

Z kožních projevů zaznamenáváme jemnou a teplou kůži, prořídle ochlupení a dermatografismus.

Myopatie u hypertyreózy je charakterizována progredujícím poklesem svalové síly, souvisejícím s proteokatabolismem. Hypokalemická periodická paralýza je spíše vidět u Asiatických, nejčastěji pro konkomitantní mutaci genu kódujícího draselné kanály ve svalech. Taktéž myasthenia gravis častěji nalezneme u pacientek s m. GB [71].

Osteoporóza sekundární, hormony působí na osteoklasty, roste serové kalcium, klesá sérový parathormon a calcitriol, klesá střevní resorpce vápníku, je pozorován defekt v transportu Ca ze střeva při hyperthyreóze, větší ztráta kostní hmoty je z axiálního skeletu. Stačí mírně zvýšené hodnoty T4 a už je snížené bone mass density (BMD) [49, 83].

M. GB je determinován klasickou Merseburskou triádou s exophtalmem, strumou a tachykardií. Exophtalmus, patří k extratyroideálním projevům u m. GB

(thyroid associated orbitopathy), není projevem jen tyreotoxikózy, je součástí tzv. derivačního syndromu, což je zkřížená autoimunitní reakce, namířená proti antigenům v orbitě. V rámci autoimunitního zánětu dochází k infiltrativní oftalmopatii, edému a zánětlivé infiltraci okohybných svalů, orbitálního tuku a pojivové tkáně, což se projeví diplopií až amaurozou. Preadipocytární subpopulace orbitálních fibroblastů exprimují TSH receptor a reagují na změny hladiny T4. Exophthalmus může u mGB chybět či být vzácně jednostranný. Neléčený maligní exophthalmus končí oslepnutím. K dalším příznakům hypertyreózy patří pálení očí a slzení a vyšší lesk bulbů. Následkem postižení svalů víček dochází k retrakci horních víček, kdy pak je vidět u

exophthalmu bělmo (Dalrympleův příznak), nebo při pohybu okem dolů horní víčko nestačí sledovat tento pohyb a objeví se bělmo (Grafovo příznak) [37].

V rámci dermatie v pretibiální oblasti nacházíme ztlustění kůže až elefantiázu s lymfocytární infiltrací dermis a akumulací glykosaminoglykanů.[64]

Častější triádou klinických projevů hypertyreózy je palpitace, pokles hmotnosti, struma a intolerance horka.

U hypertyreózy jsou prakticky vždy vyjádřeny kardiální příznaky. Tachykardie při vyšších hladinách hormonů štítné žlázy bývá zejména paroxysmální v rámci větší reaktivity na katecholaminy. Roste minutový srdeční objem, objevuje se periferní vazodilatace s hyperkinetickou symptomatologií jako u sympatoadrenální reakce. Stav může vyústit do cor thyreotoxicum s následným poškozením myokardu při cardiopathia thyreotoxica, i když toto se týká spíše starších pacientů.

Mechanismus působení tyroideálních hormonů na kardiální funkce je jednak existence přímé vazby T4 přímo na kardiální myocyty a nepřímé působení přes aktivovaný sympatický systém spolu s alterací rezistence periferního oběhu, který působí na kardiální pre a afterload.

ATPáza má vyšší aktivitu u myocytů pod vlivem T3 – roste myokardiální kontraktilita, ale ta není adekvátně spojena s růstem úrovně fosforylace proteinů. Vzhledem ke změně z V3 na V1 isoformy myosinových molekul, syntetizovaných v myocytu, se snižuje efekt kontrakcí a roste energetický požadavek na kontrakce. T4 má pozitivní inotropický efekt na srdce.[91]

Tyroideální hormony mají také vliv na diastolickou funkci srdce, T3 ovlivňuje rychlost isovolumické relaxace kardiálních myofibril zvýšenou aktivitou sarkoplasmatického retikula. T3 působí na gen, kodující enzym Ca^{2+} ATPáza, enzym který je zodpovědný za snížení cytosolové koncentrace Ca^{2+} . T3 a T4 mají pozitivní lusitropický efekt spolu s pozitivním inotropickým efektem.

Indirektní efekt na myokard je přes autonomní nervový systém. Roste senzitivita srdce na beta adrenergní stimulaci, ještě před změnami velikosti levého komory, objemem a plnicími podmínkami. Tato nepřímé působení je zodpovědné za akutní kardiální morbiditu při tyreotoxické krizi, zejména u pacientek s preexistující ischemickým onemocněním srdce, direktní působení T4 způsobuje spíše chronickou kardiomyopatii. Objevuje se atriální fibrilace. T4 má vliv na kardiální elektrofysiologii, roste diastolická depolarizace sinoatriálního sinu (sinusová tachykardie), dochází k nonuniformnímu zkrácení atriální myocytární refrakterní doby (může vzniknout reentry a atriální fibrilace), zkracuje se refrakterní doba atrioventrikulárního uzlu a tím roste rezistence na na glykosidy a konečně roste senzitivita na adrenergní stimulaci s rizikem vzniku ventrikulární arytmie.

Palpitace je podložena sinusovou tachykardií nebo supraventrikulární tachykardií (atriální fibrilací). Může se objevit až angina pectoris, zejména u pacientů s předchozím kardiálním onemocněním, ale také se jedná o spasmy. Vedle

sinusové tachykardie nebo atriální fibrilace se objevují i bloky II. a III. stupně, ačkoliv je stimulované atrioventrikulární nodální vedení vzruchu tyroideálními hormony [38].

Dyspnoe s edémem plic se často objevuje u rozvíjející se kardiomyopatii. U pacientů s hypertyroidismem a atriální fibrilací roste riziko trombembolismu a riziko cévní mozkové příhody.

V rámci tachykardie, systolická hypertenze a zvětšená kardiální pulsace je možno auskultačně detekovat šelest. Means – Lermanův šelest je slyšet jako systolický šelest na levém sternálním bodě během expirace a je způsoben třením perikardilního povrchu o pleuru. Na RTG prostém snímku promínuje levá komora a aorta.

Hypertyreóza je spojena s emoční labilitou, překotností, přecitlivělostí, s diskrepancí mezi rychlou únavností a touhou po činnosti. Podrážděnost, neklid nespavost je na úkor zvýšené odezvy na katecholaminy s následnou aktivací retikulárního aktivačního systému. Nesnášenlivost horka vychází ze změn celkového metabolismu. Pacienti s hypertyreózou mají třaslavý, přeskakující hlas.

Normální hladiny tyroideálních hormonů mají proteoanabolický efekt, pokud dojde k jejich zvýšení, pak nastoupí proteokatabolický efekt. To se projeví hubnutím, které má na svědomí i opakované průjmy. Proteokatabolismus je i důvodem pro rozvíjející se myopatii s pocitem malátnosti. Konečně proteokatabolismus je spojen s osteopénií až osteoporózou.

Kůže u pacientů s hyperfunkcí štítné žlázy je vlhká teplá, na rukou můžeme sledovat jemný třes.

Laboratorně bývá zachycena často hyperglykémie pro zvýšenou resorpci glukózy, křivka zátěžového orálního glukozo tolerančního testu (oGTT) je strmá. Bývá také zaznamenán pokles lipidů, elevace ALT, AST, hepatální frakce alkalické fosfatázy, hyperkalcémie ze zvýšeného kostní obrát s částečnou supresí parathormonu. Občas bývá zjištěno jen zvýšení T3 free a pak nás mohou mýlit i fyziologické hladiny T4. U centrální formy hypertyroidismu nenacházíme snížené hladiny TSH.

Jeden z možných algoritmů vyšetřování hypertyroidismu v graviditě spočívá ve stanovení sérove TSH, pokud je hladina pod 1 mIU/l a současně hladiny fT3 a fT4 elevované, pak je třeba doplnit protilátky. V případě positivity TSI, pak doplnit kontrolu hladiny T4 a zhodnotit riziko fetálního hyperthyreoidismu. Po porodu je důležitá kontrola eventuelní exacerbaci m.GB u matky. V prvním trimestru může být TSH tranzitorně suprimované o 10 – 20% v období peaku hCG.

4.10. HYPERTYREÓZA V GRAVIDITĚ

V graviditě je hypertyreóza nejčastěji prezentována m.GB. Tyreotoxikóza je v těhotenství zjištěna u 0,1 – 0,2 % pacientek a mezi nima většinu tvoří pacientky s m. GB (9 – 95%), které patří mezi autoimunitní onemocnění. Objevují se protilátky stimulující štítnou žlázu (TSI) a vzniká difusní toxická struma. Nejčastěji jsou to protilátky stimulující TSH receptor TSH rAb. Tyto pacientky mají větší riziko maternální i fetálních komplikací, jako spontánní abort či úmrtí plodu. Méně častější příčiny hypertyreózy tvoří solitární toxický uzol, toxická multinodulární struma, hyperemesis gravidarum, trofoblastické nemoci v těhotenství a nebolestivá tyroiditis v postpartálním období [59].

Nejčastěji propukne m. GB u těhotné v prvním trimestru a v šestinedělí, ve II. a III. trimestru je remise. K remisi onemocnění v graviditě dochází jednak pro parciální

imunoprese v těhotenství s poklesem protilátek, pro růst hladiny TGB na který se váže T4, pro zvýšené ztráty jódu a konečně pro změny v bilanci mezi stimulačními a blokuujícími protilátkami [51].

Maternální tachykardie, která není supresovatelná Valsavovým manévrem a onycholysis jsou dobrými markery hypertyreoidismu, oční příznaky a pretibiální edém již takovou výpovědní hodnotu v graviditě nemají. U gravidních jsou varovné známky hypertyreózy také pokles hmotnosti těla a zvětšení štítné žlázy.

V graviditě je možné méně závažné formy hypertyreózy jen sledovat bez léčby, protože se upravují samy v těhotenství vlivem alterace imunity. Těžká hypertyreóza se léčí farmaky, vzácně chirurgickým zákrokem. Po porodu klesají u novorozence rychle hladiny antityroideálních léků, které přestoupily přes placentu. Na druhé straně ale přetrvávají hladiny stimulačních protilátek i několik týdnů, proto se může objevit neonatální hypertyreóza [60].

Pokud matka měla před graviditou m. GB, pak i po přeléčení zůstávají protilátky, které přestoupí přes placentu a mohou způsobit u plodu hypertyreózu (tachykardie, pokročilý kostní věk, zvětšení štítné žlázy). Určení titru protilátek predikuje potenciální riziko postižení plodu.

TSH rAb jsou tak většinou 3x až 4x vyšší než norma. Doporučuje se odebrat vzorek séra u matek v polovině druhého trimestru gravidity.

Během gravidity a kojení je kontraindikováno užití radiojódu, protože prochází placentou. Z medikamentů je preferován propylthiouracyl. Antithyroideální látky procházejí placentou a při předávkování ovlivňují štítnici plodu. Sama gravidita spíše snižuje projevy m. GB, z čehož vyplývá i snižování dávek antithyroideálních léků. Pokud je nutná chirurgická terapie, pak nejlépe během II. trimestru. Velmi důležité je poučit pacientku o stavu nemoci a jejích projevech, aby sama v případě objevení se varovných příznaků byla schopna včas kontaktovat lékaře. Také o nemoci musí být informován neonatolog a pediatr, dítě po porodu musí být testováno na funkce štítné žlázy. Pacientka musí být informovaná o formách zhoršení nemoci (zejména m. GB a postpartální tyroiditis) po porodu. V prevenci zhoršení stavu je vhodné pokračovat v antithyroideálních lécích včetně aplikace T4 [66].

Od 20. týdne gravidity je štítná žláza plodu citlivá na TSI a antithyroideální léky. Navíc, T4, T3 a TSH velmi málo přestupují přes placentu, ale TRH, TSI, antithyroideální léky, jód a beta blokátory přes placentu procházejí.

U hypertyreózy plodu se objevuje obvykle struma, která může být porodní překážkou, nebo vytvářet kompresi trachey. Ke klinickým známkám hypertyreózy plodu a novorozence patří tachykardie nad 160 / min, selhávání srdce, nonimunní hydrops plodu, zvýšená motilita plodu, intrauterinní růstová retardace (IUGR), akcelerovaná kostní maturace, kraniální synostózy, hepatosplenomegalie, prematurita, hyperexcitabilita, periorbitální edém, neprospívání a hypertermie.

Riziko intrauterinní smrti je hlavně pro srdeční selhání, ale může být i infekce a trombocytopenie. Pokud tachykardie přetrvává i po 22. týdnu gravidity, pak se doporučuje kordocentéza k ověření hormonálního stavu. Dle výsledků následuje nasazení antithyroideálních léků. Vyšetření novorozence na tyreotoxikózu je vhodné posunout na tak 5.-6. den po porodu, protože to už nepřetrvává efekt léků [62].

TSHrAb jsou předávána i kolostrem ale v minimální dávce a proto není důvod zastavit kojení. V případě přítomnosti mateřských TSBAb, zejména u matek s atrofickou formou chronické lymfocytární tyreoiditidy (primární myxedém), či méně často u matek s Hashimotovou tyroiditis, tvoří tato skupina novorozenců asi 2% z celkového počtu všech kongenitálních hypotyreóz. Po porodu taková hypotyreóza nemusí mít téměř žádný klinický obraz.

Plod je ohrožen při hypertyreóze několika mechanismy : 1. při vysokých hladinách TSI i v II. trimestru je plod ohrožen hypertyreoidismem, 2. teratogenitou samotného hypertyreoidismu a antityroideálních látek, 3. aplikací antihyroidálních látek může vzniknout hypotyroidismu, 4. hypertyroidismus i jeho léčba může vést ke vzniku fetální strumy, protože maternální TSI mají růstový efekt i na žlázu plodu, 5. nepoznaný fetální hypertyreoidismus může vést k neonatálnímu hypertyreoidismu u vysokého titru TSI.

Prevalence antityroideálních protilátek je u těhotných 6 – 10% a je to podobné, jako u netěhotných. Děti matek s m. GB v 1,5 -12% mají hypertyroidismus vlivem transplacentárně prostupujícím, štítnici stimulujícím protilátkám. Proto je doporučeno určovat hladiny TSHrAb u matek 1. eutyroidních, s předchozí ablací štítnice pro m GB, 2. u matek s aktivní m GB, kompenzovanou tyreostatikou. ACOG navíc doporučuje určení hladin protilátek k predikci neonatálního hyperthyroidismu 1. u matek, které předchozí plody měly hypertyreoidismus 2. u matek, léčených pro mGB s prokázanou fetální tachykardií a IUGR a konečně 3. u matek s aktivní mGB ve III. trimestru [34].

Při neléčeném hypertyreoidismu matky je vyšší riziko předčasného porodu, nízké porodní váhy novorozence (LBW), porodu mrtvého plodu, mírně zvýšené riziko vrozených vývojových vad (6%) (neperforovaný anus, bilaterální pyelektazie anencephalie, rozštěpy patra a rtu, malformace boltce ušního a omphalocele). Dětská mozková obrna (DMO) je častěji u matek, které měly před otěhotněním hypertyreozu RR 4,9, ale ne během gravidity [74].

Po porodu bývá u m.GB imunitní rebound fenomen, kdy dojde k aktivaci produkce protilátek (antiTPO, TSHrAb, TBIaG), často se konkomitantně rozvíjí po porodu i silentní tyroiditis, což může alterovat klinické projevy m.GB. U silentní tyroiditis je navíc elevována hladina tyreoglobulinu z destruované žlázy. Hypertyreóza po porodu v rámci postpartální formy m. GB je charakterizována elevací Ig G řady TSHrAb do 12 měsíců po porodu, může se jednat o exacerbaci hypertyreózy vzniklé již před graviditou, či vzniklé de novo. Postpartální m. GB odráží vliv gravidity na štítnici a na imunitní systém. Silentní hypertyreózy jsou často self limited disease, kdy do třech měsíců může být spontánní úprava nebo se vyvíjí do hypotyreózy pak hypotyroidismus přetrvává i 2 roky.

Poporodní tyroiditis se nachází až u 10%, patří k nejčastěji se objevujícím endokrinologickým nemocím, bývá potvrzena až u 25% u pacientek s DM I a 33% pacientek s předchozí Hashimotova thyreoiditis. Může se objevit po spontánním abortu, po zmlklé graviditě i jen po chemické graviditě. K definování postpartální tyroiditidy patří : 1.negativní anamnéza tyroideální abnormality před a během gravidity 2.abnormální TSH v prvním roce po porodu (elevace i pokles hladin) 3. nejsou přítomny protilátky proti TSH receptoru (eliminace m. GB) a není přítomen toxický uzol. Dále bývají pozitivní protilátky anti TPO a na USG vyšetření štátnice jsou objevena hypoechogenní ložiska [81].

TSH receptor má dvě podjednotky alfa a beta, kde alfa je pro gonadotropiny adenohipofýzy a thyreotropin, beta podjednotka je specifická. Tranzitorní hypertyreóza u hypermesis gravidarum patří ke skupině spontánně mizejících poruch, nacházíme zde abnormální testy štítnice, není hypertyroidismus před otěhotněním, absence fyzikálního nálezu svědčícího pro hyperthyroidismus, negativní protilátky. hCG stimuluje TSH receptor, působí zvýšené hladiny estradiolu. Bývá i mutace TSH receptoru [67].

V graviditě roste riziko výskytu karcinomu thyroidey 0,01%, byť zpravidla jeho prognóza je dobrá. hCG může být potenciálním promotorem karcinogeneze

v graviditě, zejména u pacientek s uzly, taktéž je karcinom asociován s m.GB, kde přibližně u 4% pacientek s m. GB se objevuje karcinom, léčba je operační ve II trimestru. Pokud se objeví metastázy, pak zpravidla do plic, jater a kostí [73,89].

U klasické subakutní thyroditidy se jedná o dočasné vyplavení uložených zásob T4 na základě zánětu, po vyléčení se dostává vše do normálu, nebo do hypothyreoidálního stavu spíše. U těhotenství roste TBG a z toho rezultující vysoké hladiny T3 a T4, ale normální free T3 a T4. Euthyroidní hypertyroxinémie je spojena s abnormálními hladinami vazebných proteinů. Aplikace kortikosteroidů, přítomnost některých nemocí a dysfunkce hypofýzy může být spojena se supresí TSH.

4.11. HYPERTHYREÓZA PLODU A NOVOROZENCE

V roce 1910 Ochsner a Thompson poprvé popsali hypertyroidismus novorozence způsobený transplacentárním průnikem TSI u matky s m.GB. V roce 1991 Yoshimoto popisuje nonautoimunní hypertyroidismus u pacienta v rámci McCune – Albright syndromu, který vychází z mutace genu pro stimulační G protein. V roce 1995 je popsána mutace genu pro tyreotropinový receptor.

Prevalence hypertyreózy je asi 6 – 24 / 10 000 novorozenců, vyšší prevalence je u matek léčených na m. GB (7,5 – 9,6%). Fetální hypertyroidismus může být asociován s IUGR, nonimunním hydropsem fetu, kraniosynostózou, intrauterinním úmrtím. Sekundárně vniklý fetální nonimunní hydrops bez anémie je způsoben tachykardií plodu u fetálního hyperthyroidismu, léčba vychází z aplikace tyreostatik. Kardocentéza je užitečná k zhodnocení stavu hypertyreózy dle hladin TSH a fT4 [43].

Po porodu u novorozence můžeme najít hyperkinezu, průjem, nepřibírání na váze, zvracení, ophtalmopatii, srdeční selhání, arytmii, systémovou a plicní hypertenzi, hepatosplenomegali, ikterus, hyperviskózní syndrom a trombocytopenii. Taktéž se může objevit zvětšení štítnice. Příznaky mizí kolem 50 – 120 dne po porodu.

Plody se rodí většinou předčasně okolo 30. týdne gravidity s projevy hypotrofizace pro zvýšený metabolický obrát. Rodí se s menším obvodem hlavy pro předčasnou hypermineralizaci kalvy. Kongenitální hypertyreóza se objevuje, pokud titry stimulujících protilátek přesáhnou 500%, nebo 0,25TRAb. U Hashimotovy thyroditidy se mohou najednou objevit stimulující i blokující protilátky, čehož důsledkem může být pozdější objevení hypertyroidismu (late onset hypertyreoidism LOT), protože stimulující protilátky mají delší poločas než blokující protilátky. I po odstranění štítnice u matky stále mohou kolovat protilátky, které vytvoří u plodu hypertyroidismus i bez klinických projevů u matky.

U gravidních pacientek je doporučeno kontrolovat titry protilátek proti TSH receptoru u euthyroidních pacientek, které braly medikaci na hypertyreózu nebo se podrobily aplikaci radiojodu či operaci, a dále u těch, které berou medikaci v těhotenství. Dále je třeba se vyvarovat podávání jódu matkám s m. GB [69,84].

4.12. TERAPIE HYPERTYREÓZY

Obecně primární hypertyreózu je možno ovlivnit několika způsoby. Je možné snížit vstup esenciálních složek pro tvorbu hormonů, což je kompetice jodidu s jinými látkami (chloristanem, nebo lithiem). Dále je možné blokovat hormonogenezi tyreostatiky na úrovni vazby jódu na tyrosinové části. Další metodou je odstranění secernující tkáně buď radioablačí radioaktivním jódem I ¹³¹ nebo chirurgickou ablací [43].

V případě bloku tvorby a sekrece hormonů ze štítnice je nutná aplikace gramových dávek jódu ve formě Lugolova roztok, to ale nelze před dlouhodobou terapií. Přípravky obsahující jod blokují organifikaci jodu na základě Wolff – Chaikoffova efektu, ovlivňují výdej T4 a T3. Byly populární známé Charvátovy pilulky, obsahující chinidin, kalium jodat, phenobarbital a bromisoval.

Převažující efekt na periférii u tyreotoxikózy je možné snížit blokem adrenergních receptorů ke snížení tonu sympatiku. Tak se dají odstranit, či alespoň zmírnit kardiální symptomy. Glukokortikoidy inhibují sekreci T3 i T4, snižují periferní konverzi T4 na T3. Podpůrná léčba spočívá v aplikaci vitamínů, zejména skupiny B a A. Antityroidální léky a chirurgická terapie jsou nejčastější metody léčby v graviditě.

Thioureynové léky (methimazol a thiouracyl) inhibují schopnost tyroperoxidázy aktivovat jód a transportovat ho na tyreoglobulin, v důsledku čehož pak klesají cirkulující T3 a T4 [102]. Taktéž propylthiouracyl (PTU) inhibuje dejodázu typu I (5'dejodáza), které konvertuje T3 na T4 na periférii, zejména v játrech. PTU formuje seleno sulfidové části, které ireverzibilně inhibují aktivitu enzymu a taktéž snižuje hladinu T3 v periférii. [81]

U PTU je vyšší riziko vzniku neonatální hepatitis, ale na druhé straně minimálně přestupuje do mléka. Methimazol (MMI) může způsobovat u plodu aplasia cutis congenita. Jedná se o izolované ostrůvky o velikosti do 3x3 cm jako by vyseknuté, s ostrými okraji, s ulcerózně vypadající spodinou. Nejčastější lokalizace je na vertexu a occipitální krajině. K dalším možným embryopatiím, vznikajícím v souvislosti s užíváním MMI, patří atresie choan, oesophageální aplasie, tracheoesophageální fistula, některé faciální abnormality a poruchy psychomotorického vývoje [63]. Při užívání tyreostatika MMI se mohou objevit horečky, bolesti kloubů a potenciálně letální komplikace- agranulocytóza, která reaguje na léčbu GCS SF [85, 103,136].

Graves Basedowova choroba se během gravidity dostává do remise, proto jsou nutné nižší dávky antityroideálních medikamentu v II. a III. trimestru. Pokud ale přetrvává hypertyroidismus i ve II. a III. trimestru, pak původ v m. GB je nepravděpodobný. Obzvláště komplikovaná pro nastavení medikace je kombinace autoimunitních onemocnění Hahimotovy tyreoiditidy před graviditou a po porodu s m GB v graviditě [106].

Aplikace radiojódu je konraindikována u gravidních. Alespoň 48 hodin před aplikací I ¹³¹ je nutné vyloučit graviditu. Při aplikaci radiojódu v graviditě může dojít u plodu k mentální retardaci, malformacím, změnám růstu, indukci malignit, včetně leukemie, a letálním změnám. S ohledem na členy rodiny je pacient po aplikaci radiojódu propuštěn, pokud vyzařuje méně jak 30 mCi (milicurie) [28, 55].

Beta blokátory se užívají ke zmírnění následků aktivace sympatoadrenálního systému vlivem zvýšených hladin tyroxinu. Aplikace blokátorů beta adrenergních receptorů mohou u plodu způsobit bradykardii, nízké hodnoty skóre dle Apgarové po porodu, hypoglykémii, hypokalcemii, hyperbilirubinemii a také zvyšují riziko spontánních abortů [9].

Z chirurgických léčebných metod se nejčastěji provádí subtotální tyroidektomie. V graviditě jsou indikacemi k chirurgické léčbě nejčastěji vedlejší účinky medikamentů, rostoucí požadavek vysokých dávek PTU nad 300 mg nebo MMI nad 20 mg, s inadekvátní kontrolou hypertyroidismu, špatná compliance pacientky s následnou hypertyreózou a konečně objevení se fetální bradykardie, opožděný kostní věk u plodů matek na tyreostatikách. Taktéž k indikacím patří konkomitantní karcinom štítnice a rizikové metabolické faktory (diabetes mellitus, preeklampsie). Operace se nejčastěji provádí ve II. trimestru gravidity. K rizikovým faktorům chirurgické léčby patří zejména riziko poškození nervus laryngeus recurrens a permanentní hypoparatyroidismus. Na druhé straně ale transitorní hypokalcémie se objevuje až u 25% pacientek po operaci. Často stačí jen suplementace vápníkem a vitamínem D. Chirurgické řešení hypertyreózy u pacientek s m.GB je nutné jen u méně než 7% z nich. [5,52,68,72,].

V případě potvrzené TSH sekrece z makroadenomů adenohypofýzy u sekundární hypertyreózy se používá transsfenoidální chirurgický přístup.

Dispenzariace nemocí štítné žlázy je dána vyhláškou Ministerstva zdravotnictví č. 60/1997 Sb, kde je struma eufunkční, struma s mechanickým syndromem, tyreotoxikóza v remisi, stavy po strumectomii nebo léčbě radiojódem, syndrom resistance na hormonální terapii mají předepsány kontroly endokrinologem či internistou v rozmezí 1x za 6-12 měsíců. Hypotyreózy ve stabilizovaném stavu, tyreoiditis v remisi, stavy po zevním ozáření krku jsou dispenzarizovány endokrinologem 1x za 12 měsíců. Léčba amiodaronem a podobnými preparáty a autoimunní tyreoditis podléhají dispenzarizaci endokrinologem 1x za 6 měsíců. Dispenzarizace onemocnění štítnice v průběhu gravidity není upraveno zákonem.

5. CÍL DISERTAČNÍ PRÁCE

- Stanovit prevalenci rizikových faktorů pro dysfunkci štítné žlázy v graviditě na základě vyhodnocení údajů klinických dotazníků.
- Stanovit jódurii po potvrzení vitální gravidity.
- Stanovit prevalenci hypo a hypofunkce štítné žlázy na základě hladin TSH a fT4 v graviditě, kdy odběry budou provedeny po potvrzení vitální gravidity, ve 20. týdnu gravidity a 4 dny po porodu.
- Stanovit postpartální hypo a hyperfunkci štítné žlázy na základě hladin TSH a fT4 odebraných půl roku po porodu.
- Určit titry a dynamiku titrů autoprotilátek (anti TPO a anti TG).

6. MATERIÁL A METODIKA

Do prospektivní longitudinální studie bylo od června 2005 do prosince 2006 zařazeny pacientky s potvrzenou vitální graviditou (do 10. týdne gravidity). Výběr pacientek spočíval v zařazení každé druhé pacientky, která přišla do ambulance s potvrzenou chtěnou graviditou. Pacientky byly registrovány v Ambulanci prenatální péče Jesenické nemocnice s r.o. Zařazené pacientky byly vyzvány k vyplnění formuláře Klinického dotazníku a v případě souhlasu se zařazením do studie i Informovaného souhlasu pacientky, ve kterém byly písemně informovány o předpokládaném průběhu klinické studie.

Klinický dotazník byl zaměřen na obecnou a gynekologickou anamnézu. Ke zjišťovaným skutečnostem patřilo: předchozí, či probíhající onemocnění štítné žlázy pacientky, léky užívané v případě onemocnění štítnice, operace štítné žlázy, léčba štítné žlázy radiojódem. Dále bylo zjišťováno formou otázek onemocnění štítné žlázy v rodině, léčba autoimunitních nemocí (diabetes mellitus, perniciózní anemie, m. Crohn, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, vitiligo a podobně), užívání léků pro jiné nemoci (amiodaron, lithium, interferon α , tamoxifen, metoclopramid, phenothiazid, tricyklická antidepresiva, fluoxetin, setralin, preparáty se železem, rifampicin, fenytoin, multivitaminových preparátů s jódem). Taktéž ke zjišťovaným skutečnostem patřily informace o eventuelní léčbě deprese a léčbě pro zvýšenou hladinu cholesterolu v krvi.

U gynekologické anamnézy nás zajímal počet předchozích těhotenství, přítomnost preeklampsie, gestačního diabetu, mrtvorozené plody po 28. týdnu gravidity, předčasně odloučení placenta, léčba neplodnosti, spontánní potraty a těhotenství po IVF.

Vlastní monitorování funkce štítné žlázy probíhalo formou odběrů krve, vyšetření jodurie a také byl prováděn kompletního orální glukózový toleranční test (oGTT).

Vyšetření jodurie se provádělo ze vzorku moče nashromážděné za 24 hodin metodou in house na fotometrickém přístroji MAX 002 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), kde fyziologická hranice byla 0,6 – 2,4 $\mu\text{mol}/24$ hod (100 – 300mg/24 hod). Pacientky byly poučeny podrobně o způsobu sběru, uchování a transportu vzorku.

Hladiny fT4, TSH, anti TPO a anti TG se stanovovaly imunochemicky ze séra v reakčních kyvetách, kde speciální kyvety umožňují rychlé a účinné promývání polystyrénové kuličky o průměru 6,4 mm. Kulička, potažena protilátkou je trvale umístěna uvnitř reakční kyvety, která slouží jako reakční nádobka pro všechny inkubace, promývání a vývin signálu. Po inkubaci vzorku s činidlem značeným alkalickou fosfatázou se provede rychlá separace a účinné promytí kuličky pomocí velmi rychlé rotace kyvety kolem její vertikální osy. Kapalný obsah je okamžitě a úplně převeden do koaxiálního límečku, který je součástí reakční kyvety. Během několika sekund lze promýt kuličku čtyřikrát nebo i vícenásobně, což umožňuje, že reakční kyvety mohou být zpracovávány postupně v jednotném časovém sledu a na kuličce přitom nezůstávají žádné zbytky volného markeru. Navázané značkovadlo je potom kvantifikováno tak, že hydrolyzuje dioxetanový substrát za vzniku světla.

Hladina TSH v krvi byla měřena na přístroji Immulite 2000 imunochemicky (LEIA) DPC testem na III. generaci TSH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), kde fyziologické hodnoty pro laboratoř u netěhotných byly stanoveny 0,32 – 4,2 mIU/l. Pro gravidní bylo upraveno rozmezí na 0,25 – 3,0 mIU/l.

Stanovení hladiny TSH je založeno na reakci jednoho epitopu TSH s monoklonální myší protilátkou, navázanou na polystyrenové kuličce a druhého epitopu s polyklonální kozí protilátkou, konjugovanou s alkalickou fosfatázou v reagenčním puřrovém roztoku. Reakce probíhá 60 min při 37°C. Nenavázaný materiál se odstraní odstředivým promýváním. Po přidání substrátu fosforečného esteru adamantyl dioxetanu hydrolyzuje se tento stykem s alkalickou fosfatázou za vzniku nestabilního meziprojektu. Ten se ihned rozpadá za produkce záření, které se detekuje luminometrem. Intenzita vzniklého záření je přímo úměrná koncentraci TSH ve vyšetřovaném vzorku.

Hladina volného fT4 v séru byla měřena na přístroji Immulite 2000 imunochemicky (LEIA) DPC testem (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), kde fyziologické hranice pro laboratoř byly stanoveny 10,3 – 25,0 pmol/l. Diagnostika je založeno na rovnovážné konkurenční reakci následované chemoluminiscenční detekcí. Na polystyrenové kuličce v reagenční zkumavce je navázána myší monoklonální protilátka proti lidskému tetrajódthyroninu. Kulička se inkubuje 30 min se vzorkem biotinem označeného analogu T4, kdy dochází ke konkurenční reakci s omezeným počtem vazebných míst. Nenavázaný materiál se odstraní odstředivým promýváním. Kulička se potom inkubuje 30 minut s alkalickou fosfatázou konjugovanou s avidinem. Nenavázaná fosfatáza se odstraní odstředivým promýváním. Přidá se substrát fosforečný ester adamantyl dioxetanu, který hydrolyzuje stykem s alkalickou fosfatázou za vzniku nestabilního meziprojektu, ten pak produkuje záření, které se detekuje luminometrem. Intenzita vzniklého záření je nepřímo úměrná koncentraci volného tyroxinu ve vyšetřovaném vzorku. Souprava je optimalizována tak, že analog T4 má neměřitelnou afinitu k TBG. Vazbě na albumin se zabraňuje blokující reagenčí v takové koncentraci, aby naopak nedocházelo k uvolňování již navázaného tyroxinu.

Kvantitativní stanovení koncentrace protilátek proti tyreoperoxidáze anti TPO i proti tyreoglobulinu anti TG v séru je založena na sekvenční enzymové chemiluminiscenční imunochemické reakci v pevné fázi na přístroji Immulite 2000, kde fyziologická rozmezí hladiny bylo stanoveno výrobcem testů (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) pro anti TPO 0 – 35 IU/ml a pro anti TG 0-100 IU/ml.

Protilátky proti tyreoperoxidáze, stejně jako anti TG, se v prostředí puřrovaného roztoku s obsahem sérových bílkovin váží na vysoce puřifikovanou tyreoperoxidázu

(tyreoglobulin), imobilizovanou na polystyrenové kuličce. Reakce probíhá 30 min při 37°C. Po odstředivém odstranění nezreagovaného materiálu a promytí se na protilátka proti tyreoperoxidáze (tyreoglobulinu) se váže protilátka proti lidskému IgG konjugovaná s alkalickou fosfatázou. Reakce probíhá 30 min při 37°C. Po odstředivém odstranění nezreagovaného materiálu a promytí se přidá substrát fosforečný ester adamantyl dioxetanu, který hydrolyzuje stykem s alkalickou fosfatázou za vzniku nestabilního meziprojektu, ten se ihned rozpadá za produkce záření, které se detekuje luminometrem. Intenzita vzniklého záření je přímo úměrná koncentraci protilátek proti tyreoperoxidáze ve vyšetřovacím vzorku.

Časování provedení laboratorních vyšetření byla stanoveno takto : po potvrzení gravidity (I) bylo provedena jodurie, stanoveny hladiny fT4, TSH, anti TPO a anti TG, ve 20. týdnu gravidity (II) hladiny fT4, TSH, anti TPO, anti TG, ve 28. týdnu gravidity oGTT, 4 dny po porodu (III) hladiny fT4, TSH, anti TPO, anti TG a konečně 6 měsíců po porodu (IV) byly stanoveny kontrolní hladiny fT4, TSH, anti TPO a anti TG.

Pacientky dle výsledku hladiny TSH při prvním odběru a dle užívání substituce tyroxinem jsou rozděleny do 4 skupin na skupinu A, B, C a D. Skupinu A (F) tvoří pacientky, které se před otěhotněním neléčily pro poruchy štítné žlázy a které tudíž nemají žádnou substituci T4. Skupina B (F+e) zahrnuje pacientky, které před graviditou braly substituci T4 a jejichž výsledky byly ve fyziologických normách, skupina C (P+e) zahrnovala pacientky, které před graviditou braly medikaci na nemoci štítné žlázy, ale na začátku gravidity se objevily patologické výsledky. Poslední skupina D (P) byla tvořena pacientkami, u kterých se objevily patologické výsledky, ale nebraly žádnou medikaci. Toto dělení bylo navrženo s ohledem na skutečnost, že pacientky skupiny C a D byly ihned referovány endokrinologovi k nasazení či úpravě medikace.

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno v Centru výpočetní techniky Univerzity Palackého softwarovým systémem na analýzu dat STATISTICA verze 6 (www.statsoft.cz).

7. VÝSLEDKY

7.1. Vyhodnocení údajů z klinického dotazníku

Při zahájení studie bylo zařazeno 174 pacientek, o průměrném věku 27,64 let (17 – 39 let, medián 28 let). Hmotnost pacientek na začátku gravidity byla v průměru 64,68 kg, (43 – 120 kg), medián 62 kg.

Studii nedokončilo celkem 9 pacientek (5,1%), kde 5 pacientek (2,8%) spontánně potratilo do 22. týdne gravidity, 4 pacientky (2,3%) se odstěhovaly mimo region a technicky nebylo možné dokončit odběry, ostatní pacientky porodily v rozmezí 38. – 41. týdne gravidity.

Celý soubor 165 (94,8%) pacientek, které dokončily kompletní sérii vyšetřování, včetně odběru za půl roku po porodu, bylo rozčleněno do 4 základních skupin, skupina A(F) n=147 pacientek, skupina B(F+e) n= 3 pacientky, skupina C(P+e) n= 4 pacientky a konečně skupina D(P) n= 11 pacientek. Z uvedeného vyplývá, že 7 pacientek před graviditou braly substituci T4.

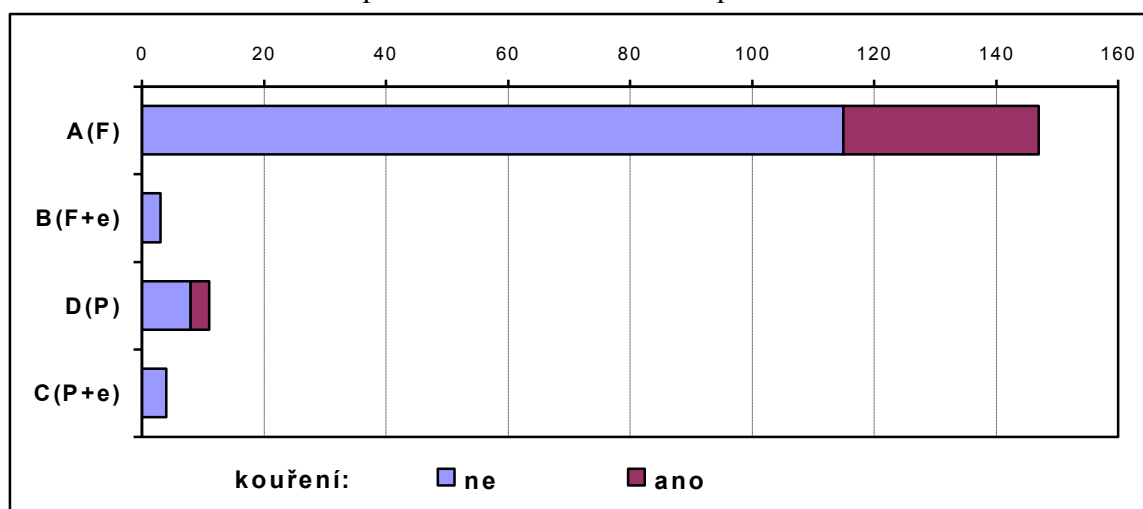
Průměrný věk pacientek, které kompletně dokončily studii, byl 27,39 let (17 – 39 let). Hmotnost pacientek na začátku gravidity byla v průměru 64,79 kg (43 – 120 kg).

37 pacientek, což je 21,26%, na počátku gravidity potvrdilo kouření tabáku. Ze 165 pacientek, které dokončily vyšetřování, 35 z nich potvrdilo kouření, což je 21,2%. Tab. č.1 ukazuje četnosti výskytu kouření v jednotlivých skupinách A(F), B(F+e), C(P+e) a D(P).

Tab. č. 1 Četnost kouřících pacientek rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet kouřících(%)	32 (21,8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (27,3%)	35 (21,2%)

Graf č.1 Četnost kouřících pacientek rozdělena dle skupin



Dalším sledovaným parametrem v klinickém dotazníku bylo předchozí, či probíhající autoimunitní onemocnění (diabetes mellitus, perniciózní anemie, m. Crohn, Sjogrenův syndrom, revmatoidní arthritida, vitiligo a pod). U 3 pacientek ze souboru bylo v anamnéze lo zaznamenána autoimunitní onemocnění, u 2 vitiligo a u 1 pacientky diabetes mellitus viz. Tab. č.2

Tab. č.2 Četnost výskytu autoimunitních onemocnění rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet autoimunitní onem. (%)	2 (1,4%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	3 (1,8%)

Informaci o předchozím onemocnění štítné žlázy či užívání léků v případě onemocnění štítnice pacientky přináší Tab. č.3. Ani jedna pacientka neužívala tyreostatika, mediaci vždy byla reprezentována substitucí T4. Celkem před otěhotněním užívalo T4 7 pacientek, kde 3 byly ze skupiny s fyziologickými hladinami TSH při odběru I a 4 pacientky ze skupiny C(P+e), které i přes substituci měly elevovány hladiny TSH při odběru I.

Tab. č.3 Četnost předchozího onemocnění štítnice a medikace rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet léky na štítnici (%)	0 (0%)	3 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	7 (4,2%)

Počet pacientek, u kterých byl o před graviditou proveden operační zákrok na štítné žláze ukazuje Tab. č.4, kde byla provedena nodulectomia u 1 pacientky v souboru A(F), kde byly fyziologické hodnoty TSH při I. odběru.

Tab. č.4 Četnost operace štítné žlázy v anamnéze rozdělena dle skupin.

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet operace na štítnici (%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)

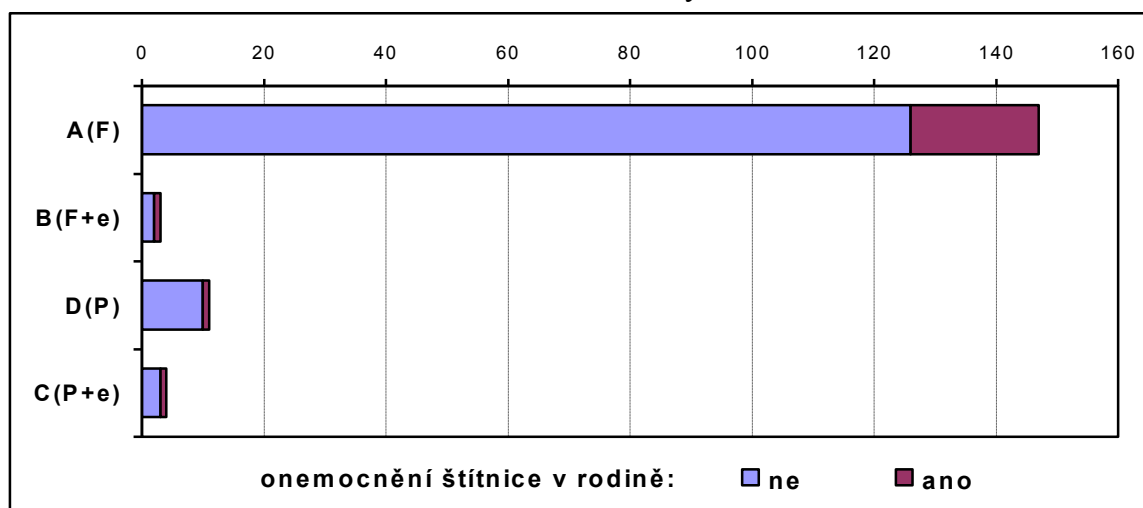
24 pacientek, což je 14,5% pacientek, které dokončily studii, uvedlo v dotazníku onemocnění štítné žlázy v rodině, jak ukazuje Tab. č.5. vychází z předpokladu existence genetických predispozicí. 21 pacientek ve skupině A(F) – fyziologická hladina TSH při prvním odběru a po jedné pacientce ve skupinách B(F+e) –

fyziologická hladina TSH při I. odběru za současné prekoncepční substituce tyroxinem, C(P+e) – patologická hodnota TSH při prvním odběru při současné substituci prekoncepční tyroxinem a D(P) – patologická hodnota TSH při prvním odběru - potvrdily v rodinné anamnéze onemocnění štítnice, viz Graf č.2.

Tab. č.5 Četnost onemocnění štítné žlázy v rodině rozdělena dle skupin.

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet onemocnění štítnice v rodině (%)	21 (14,3%)	1 (33,3%)	1 (25%)	1 (9,1%)	24 (14,5%)

Graf č.2 Četnost onemocnění štítné žlázy v rodině rozdělena dle skupin



Dalším anamnestickým paramerem bylo zjištění užívání léků pro jiné nemoci (amiodaron, lithium, interferon α , tamoxifen, metoclopramid, phenothiazid, tricyklická antidepressiva, fluoxetin, setralin, preparáty se železem, rifampicin, fenytoin, multivitaminových preparátů s jódem). Ve skupině B(F+e) – fyziologická hladina TSH při prvním odběru se současnou substitucí tyroxinu - 1 pacientka před graviditou užívala dlouhodobě preparáty se železem pro anémii, viz Tab č.6

Tab. č.6 Četnost užívání jiných léků rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet léky jiné (%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0,6)

Ze souboru 165 pacientek 3 udaly léčbu deprese v anamnéze před graviditou, 2 pacientky byla ze skupiny A(F) a 1 pacientka ze skupiny B(F+e), viz Tab. č. 12 a 13.

Tab. č.7 Četnost léčby deprese rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet léčba deprese (%)	2 (1,4%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,8%)

Zvýšená hladina cholesterolu s nutností léčby, preeklampsie či gestační diabetes v anamnéze v souboru neudala ani jedna pacientka.

U gynekologické anamnézy nás zajímal počet těhotenství, který byl vyjádřen číslem 1 až 7, kdy číslo 1 značilo primigravidu. Prvorodiček bylo 47,9%, druhorodiček bylo 38,8%, třetirodiček 10,3%, čtvrtorodiček 1,2%, popáté těhotných 1,2% a jedna pacientka byla gravidní po sedmé, což představovalo 0,6% viz. Tab.č. 14. Četnosti gravidit dle skupin A(F), B(F+e), C(P+e) a D(P) ukazuje Tab.č.15.

Tab. č.8 Četnost předchozích gravidit rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet gravidit 1 (%)	69(46,9%)	0 (0%)	2(50%)	8(72,7%)	79(47,9%)
Počet gravidit 2 (%)	59(40,1%)	1(33,3%)	2(50%)	2(18,2%)	64(38,8%)
Počet gravidit 3 (%)	15(10,2%)	1(33,3%)	0(0%)	1(9,1%)	17(10,3%)
Počet gravidit 4 (%)	1(0,7%)	1(33,3%)	0(0%)	0(0%)	2(1,2%)
Počet gravidit 5 (%)	2(1,4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1,2%)
Počet gravidit 7 (%)	1(0,7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,6%)

K dalším zjišťovaným parametrům patřila i mrtvorozenost po 28. týdnu gravidity. Výsledky zachycuje Tab. č.16, kde 2 případy mrtvorozenosti v anamnéze byly zachyceny u skupiny A(F), která měla fyziologickou hladinu TSH při prvním odběru, jak ukazuje Tab.č.9.

Tab. č.9. Četnost mrtvorozených plodů po 28. týdnu gravidity rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet mrtvorozený plod (%)	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)

Předčasné odloučení placenty v anamnéze zachycuje Tab.č.18, kde jeden případ byl zaznamenán ve skupině A(F) - fyziologická hladina TSH při I. odběru, jak ukazuje Tab. č.10.

Tab. č.10 Četnost předčasně odloučených placent rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet abrupce placenty (%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)

Poruchy fertility s následnou léčbou neplodnosti zaznamenalo do dotazníku 7 pacientek, jak ukazuje Tab. č. 11, z toho 6 pacientek bylo ve skupině A(F) a 1 pacientka ve skupině D(P) – patologická hladina TSH při I. odběru.

Tab. č.11 Četnost léčby neplodnosti rozdělena dle skupin

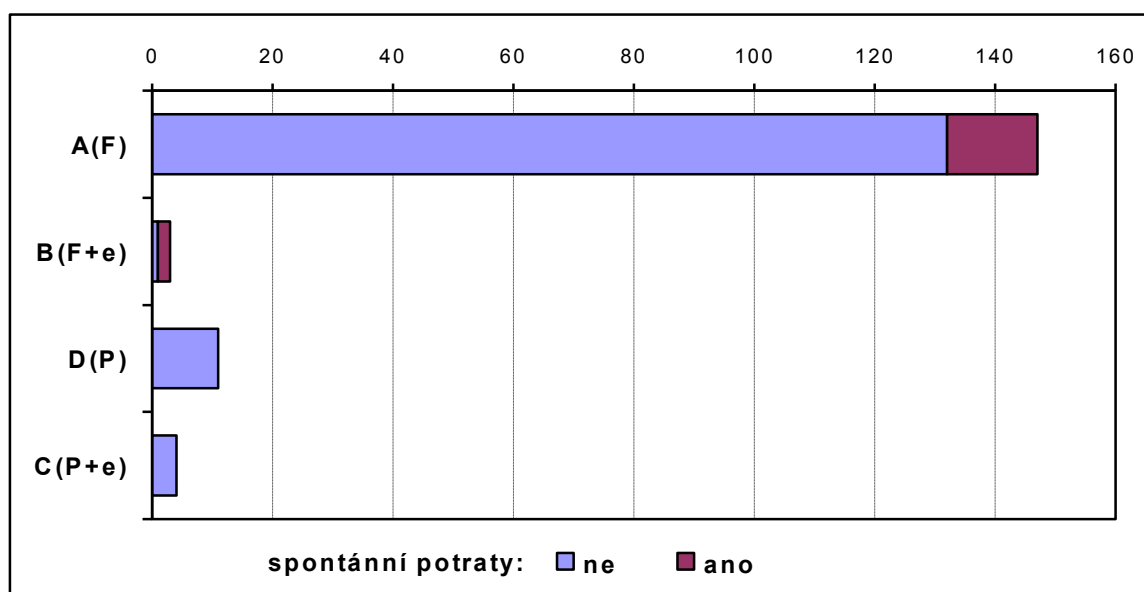
Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet léčba neplodnosti (%)	6 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	7 (4,2%)

Další, v anamnéze zjišťovaný údaj byl výskyt spontánního potratu, který se vyskytl u 17 pacientek, rozdělení četnosti dle skupin ukazuje Tab.č.12. 15 pacientek ve skupině A(F) – fyziologická hladina TSH při prvním odběru – uvedlo v anamnéze spontánní abort, 2 pacientky ve skupině B(F+e) – fyziologická hladina TSH při I. odběru za současné prekoncepční substituce tyroxinem.

Tab. č.12 Četnost výskytu spontáních potratů rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet spontánní abort (%)	15 (10,2%)	2 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (10,3%)

Graf č.3 Četnost výskytu spontáních potratů rozdělena dle skupin



V souvislosti s léčbou sterility byla zjišťováno u pacientek i eventuální absolvování cyklů mimotělního oplodnění (in vitro fertilisation IVF + embryotransfer ET), které potvrdily 2 pacientky, viz Tab. č. 13.

Tab. č.13 Četnost těhotenství po IVF + ET rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet IVF (%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	2 (1,2%)

Pozitivní oGTT pro zvýšené hodnoty glykémie po zátěži byl zjištěn u 5 pacientek, viz Tab. č.27, kde 4 pacientky byly ze skupin A(F), kde byla fyziologická hladina TSH při prvním odběru a 1 pacientka ze skupiny D(P) s patologickou hladinou TSH při I. odběru, viz Tab. č. 14.

Tab. č.14 Četnost výskytu pozitivního oGTT rozdělena dle skupin

Skupina	A (F)	B (F+e)	C (P+e)	D (P)	Celkem
Počet ve skupině	147	3	4	11	165
Počet posit. oGTT (%)	4 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	5 (3%)

Dle laboratorních výsledků 15 pacientek mělo hladinu TSH nad 3 mIU/l. Z těchto 15 pacientek 4 (26,6%) měly 1 či více rizikových faktorů pozitivních.

7.2. Vyhodnocení výsledků laboratorních odběrů

Výsledky laboratorních odběrů jsou zaneseny do Tab. č.15. Tato tabulka ukazuje statisticky zpracované všechny laboratorní hodnoty, TSH, fT4, anti TPO a anti TG v souladu s časováním odběru na odběr I - IV. Časování provedení laboratorních vyšetření byla stanoveno takto : po potvrzení gravidity (I.), ve 20. týdnu gravidity (II.), 4 dny po porodu (III.) a konečně 6 měsíců po porodu (IV.). Taktéž tabulka ukazuje hodnoty jodurie, věku a hmotnosti všech pacientek v souboru n = 165, tzn všech, které kompletně dokončily studii. Jodurie u žádné pacientky nebyla menší než norma. Již zde je vidět na maximálních a minimálních hodnotách TSH, že jsou mimo normu u odběrů I., II., III. i IV. Podrobnější počty ukazuje tabulka č.35 a 36.

Dle maxima hodnot autoprotilátek anti Tg a anti TPO u odběrů I-II-III-IV nacházíme elevaci u pacientek ve všech odběrech.Podrobnější rozklad počtu pacientek s elevací autoprotilátek ukazují tabulky č. 34. Taktéž Tab. č 29 ukazuje maxima a minimální hodnoty fT4 ve všech čtyřech odběrech (I-II-III-IV), kde podrobnější rozklad hodnot je představen v Tab. č.41 a 42.

Tab.č.15 Tabulka výsledků laboratorních odběrů celého souboru pacientek, které dokončily studii

Proměnná	Popisné statistiky (PhD_data)								
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Směrod. Chyba
Věk	165	27,388	27,000	25,000	15	17,000	39,00	4,890	0,381
Hmotnost na počátku gravidity	165	64,794	62,000	58,000	11	43,000	120,00	13,183	1,026
antiTPO I.	165	41,544	10,000	10,000	110	10,000	2647,00	214,709	16,715
anti TPO II.	165	25,322	10,000	10,000	129	10,000	1263,00	102,206	7,957
anti TPO III	165	35,008	10,000	10,000	135	10,000	2580,00	206,511	16,077
antiTPO IV	165	49,735	10,000	10,000	118	10,000	2234,00	200,112	15,579
antiTG I	165	41,236	20,000	20,000	151	20,000	1231,00	131,858	10,265
antiTG II	165	33,939	20,000	20,000	157	20,000	1031,00	101,100	7,871
anti TG III	165	41,572	20,000	20,000	157	20,000	2100,00	180,165	14,026
anti TG IV	165	54,477	20,000	20,000	146	20,000	3000,00	254,965	19,849
fT4 I	165	17,800	17,500	16,500	7	11,400	32,70	2,771	0,216
fT4 II	165	15,336	15,200	15,100	7	2,600	23,20	2,351	0,183
fT4 III	165	15,710	16,000	16,100	16	1,500	21,10	2,291	0,178
fT4IV	165	16,872	16,700	16,100	13	9,100	25,40	2,685	0,209
TSH I	165	1,716	1,030	1,030	3	0,010	22,00	2,563	0,200
TSH II	165	1,508	1,300	Vícenás.	4	0,070	6,52	0,928	0,072
TSH III	165	1,958	1,830	2,100	7	0,120	18,20	1,589	0,124
TSH IV	165	2,123	1,420	1,980	6	0,014	23,30	2,933	0,228
jodurie	165	3,062	2,600	Vícenás.	8	0,700	8,20	1,549	0,121

Tab.č. 16 ukazuje zpracované hodnoty odběrů ve skupině A(F), kde n=147. kde hladina TSH při I. odběru nebyla vyšší než 3 mIU/l.

Tab.č.16 Tabulka výsledků laboratorních odběrů skupiny A (F) souboru s fyziologickou hladinou TSH při prvním odběru

Proměnná	Popisné statistiky (PhD_data)								
	Zhmout podmínku: skupina="F"								
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Směrod. Chyba
Věk	147	27,32653	27,00000	Vícenás.	12	17,00000	39,000	4,9755	0,41037
Hmotnost na počátku gravidity	147	64,78231	62,00000	58,00000	10	43,00000	120,000	13,2920	1,09631
antiTPO I.	147	22,38367	10,00000	10,00000	103	10,00000	700,000	65,7276	5,42112
anti TPO II.	147	14,80816	10,00000	10,00000	120	10,00000	224,000	21,6460	1,78533
anti TPO III	147	30,48163	10,00000	10,00000	124	10,00000	2580,000	212,1587	17,49855
antiTPO IV	147	37,16531	10,00000	10,00000	111	10,00000	2234,000	190,1100	15,68001
antiTG I	147	27,81497	20,00000	20,00000	140	20,00000	944,000	76,7458	6,32989
antiTG II	147	23,39252	20,00000	20,00000	145	20,00000	512,000	40,5795	3,34694
anti TG III	147	23,78231	20,00000	20,00000	144	20,00000	510,000	40,6819	3,35539
anti TG IV	147	27,53810	20,00000	20,00000	135	20,00000	678,000	56,2144	4,63648
ft4 I	147	18,01878	17,70000	16,50000	7	12,80000	32,700	2,6666	0,21994
ft4 II	147	15,35306	15,20000	15,10000	6	2,60000	23,200	2,4063	0,19847
ft4 III	147	15,76946	16,10000	16,10000	14	1,50000	21,100	2,3777	0,19611
ft4IV	147	17,12925	16,90000	16,10000	13	9,70000	25,400	2,5721	0,21214
TSH I	147	1,11661	1,00000	1,030000	3	0,01000	2,910	0,7071	0,05832
TSH II	147	1,38568	1,23000	Vícenás.	4	0,07000	6,520	0,8115	0,06694
TSH III	147	1,86902	1,75000	2,100000	7	0,12000	18,200	1,6270	0,13419
TSH IV	147	1,71528	1,32000	1,980000	6	0,01400	18,200	2,0184	0,16647
jodurie	147	3,08980	2,70000	1,200000	7	0,70000	8,200	1,5536	0,12814

V odběru II, III, a IV již maximální hladiny překračují normu, kde počet pacientek s elevovanými hladinami TSH ukazuje Tab.č.17, norma pro hladinu TSH je v odběrech IV (půl roku po porodu) stejná jako pro netěhotnou populaci. Počty pacientek s hladinami pod normu TSH ukazuje taktéž Tab.č.17.

Tab. č.17 Počet pacientek s hladinami TSH mimo normou dle času odběru (I-II-III-IV) v souboru A(F)

n=147 A(F)	I.odběr	II.odběr	III.odběr	IV.odběr
TSH mIU/l ≥ norma	0 (0%)	4 (2,72%)	6 (4,08%)	4 (2,72%)
TSH mIU/l ≤ 0,25	5 (3,40%)	3 (2,04%)	0 (0%)	4 (2,72%)

Tab.č.18 ukazuje přehled výsledků odběrů u skupiny pacientek B (F+e), pacientek, které do gravidity vstoupily se substitucí Euthyroxem a hodnoty TSH odběru při potvrzení vitální gravidity byly ve fyziologických hodnotách. Jak ukazuje tabulka, tak i v odběrech II,III a IV byly hladiny ve fyziologických hodnotách. Totéž se týká i hodnot FT4 a autoprotilátek.

Tab.č.18 Tabulka výsledků laboratorních odběrů skupiny B (F+e) - soubor s fyziologickou hladinou TSH při I odběru za současné prekoncepční substituce tyroxinem.

Proměnná	Popisné statistiky (PhD_data)								
	Zhmot podmínku: skupina="F+e"								
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Směrod. Chyba
Věk	3	33,00000	33,00000	Vícenás.	1	30,00000	36,00000	3,00000	1,73205
Hmotnost na počátku gravidity	3	75,00000	69,00000	Vícenás.	1	50,00000	106,00000	28,47806	16,44182
antiTPO I.	3	12,10000	12,10000	Vícenás.	1	10,00000	14,20000	2,10000	1,21244
anti TPO II.	3	12,43333	12,20000	Vícenás.	1	11,20000	13,90000	1,36504	0,78811
anti TPO III	3	10,00000	10,00000	10,00000	3	10,00000	10,00000	0,00000	0,00000
antiTPO IV	3	10,80000	11,00000	Vícenás.	1	10,00000	11,40000	0,72111	0,41633
antiTG I	3	20,00000	20,00000	20,00000	3	20,00000	20,00000	0,00000	0,00000
antiTG II	3	20,00000	20,00000	20,00000	3	20,00000	20,00000	0,00000	0,00000
anti TG III	3	20,00000	20,00000	20,00000	3	20,00000	20,00000	0,00000	0,00000
anti TG IV	3	42,86667	21,40000	Vícenás.	1	20,00000	87,20000	38,40017	22,17035
ft4 I	3	19,73333	20,00000	Vícenás.	1	18,60000	20,60000	1,02632	0,59255
ft4 II	3	15,36667	14,40000	Vícenás.	1	14,20000	17,50000	1,85023	1,06823
ft4 III	3	15,83333	15,80000	Vícenás.	1	15,10000	16,60000	0,75056	0,43333
ft4IV	3	16,23333	16,70000	Vícenás.	1	14,00000	18,00000	2,04042	1,17804
TSH I	3	0,57900	0,58000	Vícenás.	1	0,29600	0,86100	0,28250	0,16310
TSH II	3	0,77367	0,81200	Vícenás.	1	0,65600	0,85300	0,10394	0,06001
TSH III	3	1,52000	1,65000	Vícenás.	1	0,71000	2,20000	0,75346	0,43501
TSH IV	3	1,39400	1,17000	Vícenás.	1	0,68200	2,33000	0,84653	0,48874
jodurie	3	4,30000	4,50000	Vícenás.	1	1,90000	6,50000	2,30651	1,33167

Výsledky odběrů u skupiny C(P+e) jsou shrnuty v Tab. č. 19. Hodnoty TSH jsou elevovány při odběru I. u všech 4 pacientek, ale elevace přetrvává i u dalších odběrů, přes substituci T4. Hladiny fT4 jsou ve fyziologických normách u všech odběrů pacientek souboru C(P+e). Hladiny autoprotilátek jsou elevovány u 3 pacientek ve všech 4 odběrech, jak ukazuje Tab.č.20.

Tab.č.19 Tabulka výsledků laboratorních odběrů skupiny C(P+e)

Proměnná	Popisné statistiky (PhD_data) Zhroust podmínku: skupina="P+e"								
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Směrod. Chyba
Věk	4	26,500	26,5000	Vícenás.	1	22,00000	31,000	3,873	1,9365
Hmotnost na počátku gravidity	4	62,500	61,5000	60,00000	2	60,00000	67,000	3,317	1,6583
antiTPO I.	4	752,500	176,5000	Vícenás.	1	10,00000	2647,000	1265,666	632,8329
anti TPO II.	4	420,750	205,0000	Vícenás.	1	10,00000	1263,000	575,397	287,6987
anti TPO III	4	266,750	258,0000	Vícenás.	1	10,00000	541,000	256,297	128,1486
antiTPO IV	4	383,250	365,5000	Vícenás.	1	10,00000	792,000	377,087	188,5433
antiTG I	4	481,850	332,1000	Vícenás.	1	32,20000	1231,000	570,820	285,4100
antiTG II	4	442,300	356,6000	Vícenás.	1	25,00000	1031,000	497,323	248,6617
anti TG III	4	769,000	478,0000	Vícenás.	1	20,00000	2100,000	985,282	492,6410
anti TG IV	4	1062,500	615,0000	20,00000	2	20,00000	3000,000	1408,223	704,1114
fT4 I	4	14,700	14,8000	Vícenás.	1	12,30000	16,900	1,944	0,9721
fT4 II	4	14,625	14,1000	14,10000	2	13,20000	17,100	1,704	0,8518
fT4 III	4	13,650	13,1000	13,10000	2	12,30000	16,100	1,676	0,8382
fT4IV	4	13,050	13,4500	Vícenás.	1	9,10000	16,200	3,230	1,6148
TSH I	4	9,685	5,6750	Vícenás.	1	5,39000	22,000	8,212	4,1061
TSH II	4	3,337	3,5750	Vícenás.	1	2,10000	4,100	0,948	0,4740
TSH III	4	2,938	2,9550	Vícenás.	1	2,00000	3,840	0,761	0,3804
TSH IV	4	8,313	7,2000	Vícenás.	1	3,05000	15,800	6,278	3,1389
jodurie	4	3,075	3,4000	Vícenás.	1	1,00000	4,500	1,513	0,7565

Tab. č.20 Počet pacientek s hladinami TSH nad normou a s hladinami protilátek nad normou dle času odběru (I-II-III-IV) v souboru C(P+e)

n=4 C(P+e)	I.odběr	II.odběr	III.odběr	IV.odběr
Anti TPO ≥ 35 IU/ml	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)
Anti TG ≥ 100 IU/ml	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)
TSH mIU/l ≥ norma	4 (100%)	3 (75%)	2 (50%)	2 (50%)

Hodnoty odběrů ve kupině D(P) ukazuje Tab.č. 21. Elevaci TSH ukazuje Tab. č. 22. Pouze 1 pacientka měla pokles fT4 ve IV odběru, ostatní byly ve fyziologických mezích, viz Tab.č.22. Počet pacientek s elevovanými titr autoprotilátek ukazuje Tab. č.23.

Tab.č.21 Přehledná tabulka výsledků laboratorních odběrů skupiny D (P) - soubor s patologickou hladinou TSH

Proměnná	Popisné statistiky (PhD_data)								
	Zhromot podmínku: skupFP="P"								
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Směrod. Chyba
Věk	15	26,8667	26,00000	Vícenás.	3	21,00000	33,000	3,6814	0,9505
Hmotnost na počátku gravidity	15	62,8667	63,00000	63,00000	4	52,00000	78,000	7,1501	1,8461
antiTPO I.	15	235,2067	11,00000	10,00000	6	10,00000	2647,000	671,3798	173,3495
anti TPO II.	15	130,9400	10,00000	10,00000	9	10,00000	1263,000	323,0054	83,3996
anti TPO III	15	84,3733	10,00000	10,00000	8	10,00000	541,000	164,9611	42,5928
antiTPO IV	15	180,7000	17,60000	10,00000	6	10,00000	792,000	268,0065	69,1990
antiTG I	15	177,0067	20,00000	20,00000	8	20,00000	1231,000	347,1436	89,6321
antiTG II	15	140,0800	20,00000	20,00000	9	20,00000	1031,000	298,7991	77,1496
anti TG III	15	220,2267	20,00000	20,00000	10	20,00000	2100,000	570,4019	147,2771
anti TG IV	15	320,8000	20,00000	20,00000	10	20,00000	3000,000	802,9337	207,3166
fT4 I	15	15,2667	15,00000	12,30000	2	11,40000	21,100	2,7262	0,7039
fT4 II	15	15,1667	14,80000	14,10000	3	12,30000	19,000	1,9638	0,5071
fT4 III	15	15,1000	15,20000	Vícenás.	2	12,30000	17,100	1,4127	0,3648
fT4IV	15	14,4800	15,10000	15,10000	2	9,10000	19,200	2,8211	0,7284
TSH I	15	7,8227	5,80000	Vícenás.	1	3,43000	22,000	5,2666	1,3598
TSH II	15	2,8537	3,02000	Vícenás.	1	0,64500	4,100	1,0010	0,2585
TSH III	15	2,9173	3,11000	3,110000	2	0,81000	4,110	0,8915	0,2302
TSH IV	15	6,2673	4,02000	Vícenás.	1	0,96000	23,300	6,1601	1,5905
jodurie	15	2,5467	2,10000	Vícenás.	2	1,00000	5,600	1,2461	0,3217

Tab. č.22 Počet pacientek s hladinami TSH nad normou a s hladinami fT4 pod normu dle času odběru (I-II-III-IV) v souboru D(P)

n=11 D(P) TSH mIU/l norma	I.odběr	II.odběr	III.odběr	IV.odběr
\geq	11 (100%)	5 (45,45%)	7 (63,64%)	6 (54,54%)
fT4 pmol/l 10,3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,09%)
\leq				

Tab. č.23 Počet pacientek s hladinami protilátek nad normou dle času odběru (I-II-III-IV)

n=11 D(P)	I.odběr	II.odběr	III.odběr	IV.odběr
Anti TPO ≥ 35 IU/ml	3 (27,3%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)
Anti TG ≥ 100 IU/ml	1 (9.1%)	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (9,1%)

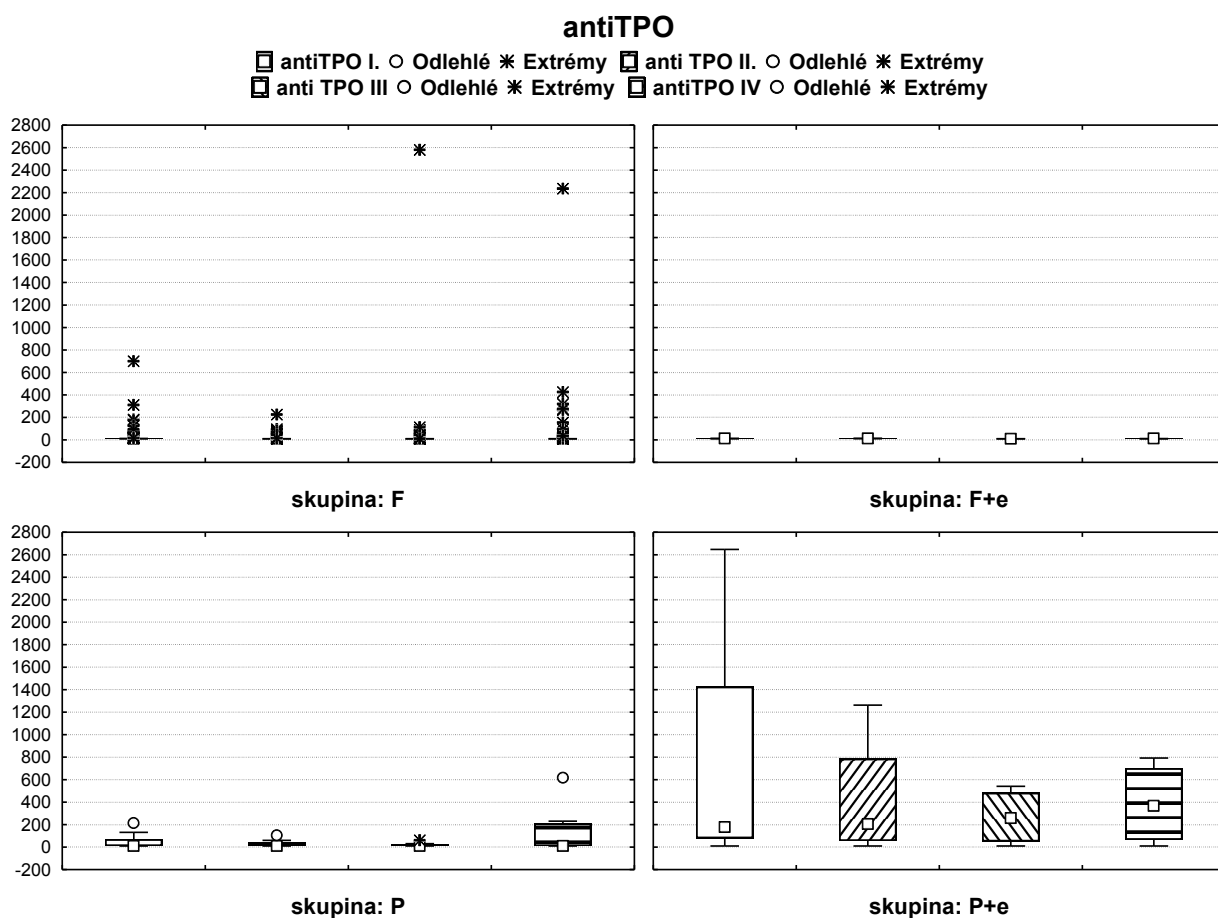
Pro zhodnocení hodnot jednotlivých odběrů byly dále užity krabicové grafy a to pro hodnoty anti TPO, anti TG, TSH a fT4.

Graf č. 4 a 5 ukazuje vývoj titrů autoprotiátek anti TPO a anti TG v graviditě a po porodu. Je zřejmý pokles hodnot hladin protilátek s rostoucí graviditou a postupným nárůstem po porodu.

10,3% pacientek v ranné graviditě mělo hladinu antiTPO vyšší než norma, to přetrvalo u 9,7% pacientek po porodu. Hladiny anti TG byly zvýšeny na počátku gravidity u 3,1% pacientek, po porodu počet vzrostla na 3,6 %, což ukazuje Tab. č. 24.

Byl potvrzen pokles počtu pacientek s elevací titru autoprotiátek jak anti TPO z 10,3% na 8,5% respektive 6,6% a u anti TG z 3% na 2,4% respektive 1,8% v průběhu gravidity, kde po půl roce po porodu opět dochází k elevaci titrů autoprotiátek

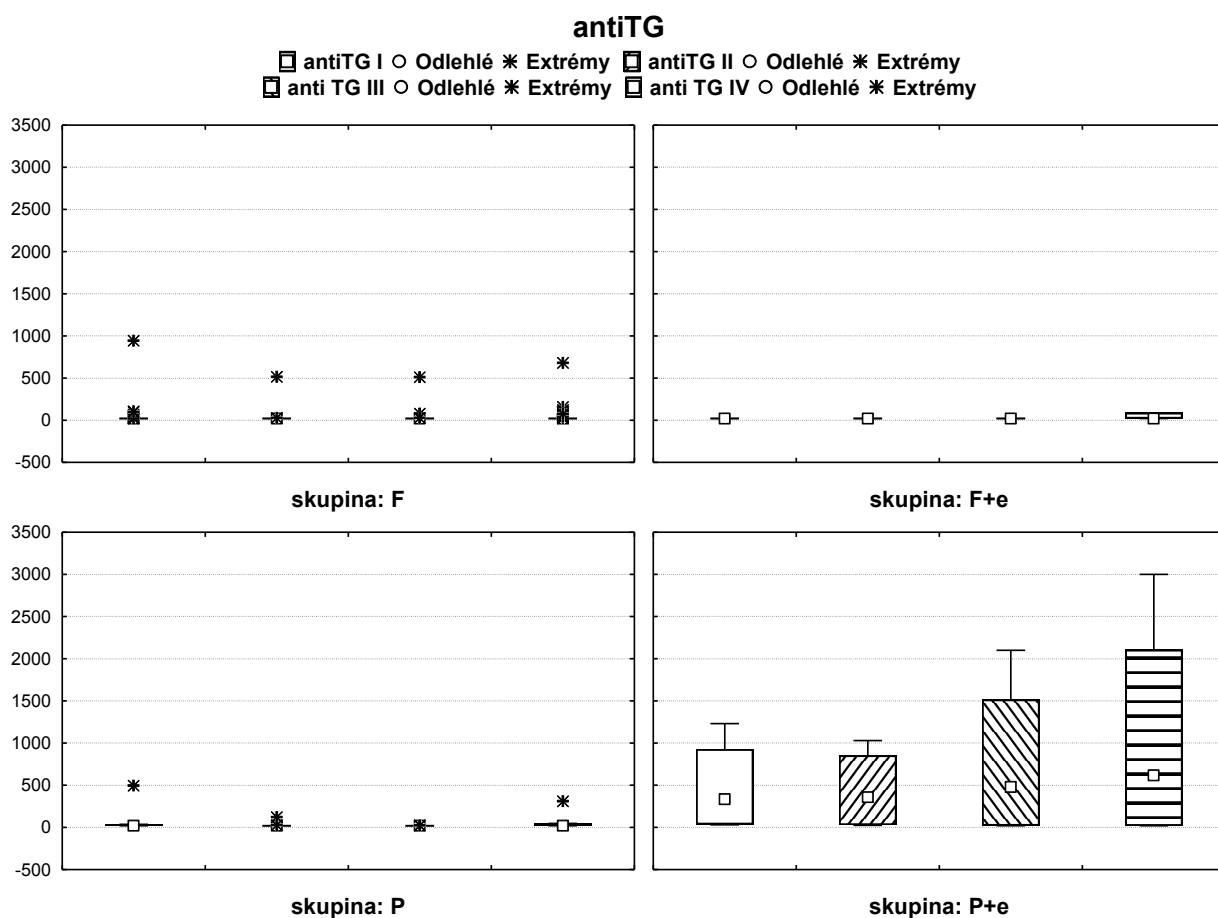
Graf č. 4 Rozdělení hodnot anti TPO dle skupin



Tab. č.24 Počet pacientek s hladinami protilátek nad normou dle času odběru (I-II-III-IV)

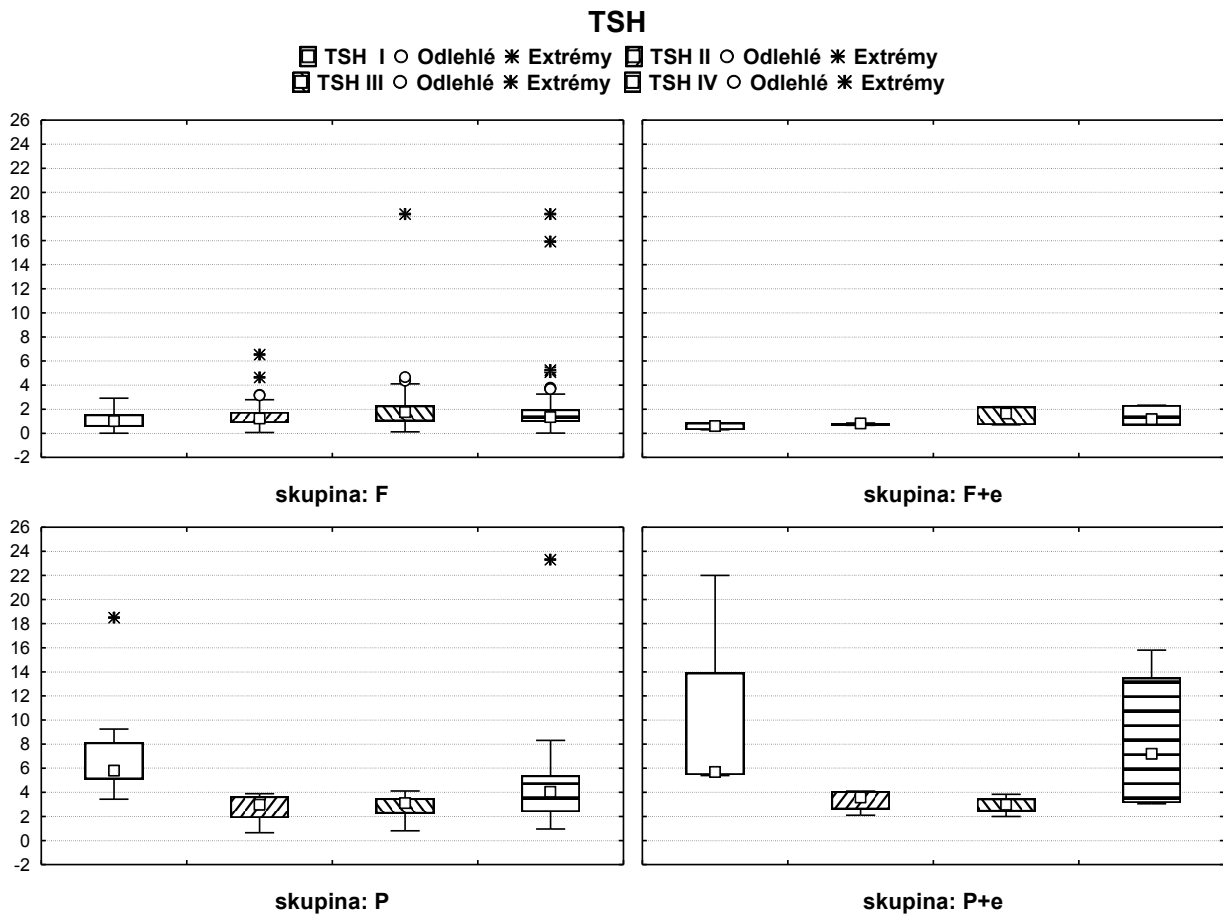
n=165 A+B+C+D	I.odběr	II.odběr	III.odběr	IV.odběr
Anti TPO ≥ 10 IU/ml	17 (10,3%)	14 (8,5%)	10 (6,1%)	16 (9,7%)
Anti TG ≥ 100 IU/ml	5 (3,0%)	4 (2,4%)	3 (1,8%)	6 (3,6%)

Graf č.5 Rozdělení hodnot anti TG dle skupin



Vývoj hodnot TSH v graviditě a půl roku po porodu ukazuje Graf č. 6. U 15 pacientek (9,1%) byla při zjištění vitální gravidity nalezena elevace TSH, půl roku po porodu u 8 pacientek (4,8%) jak ukazuje Tab.č. 25, kde lze i vidět počet pacientek s poklesem hodnot TSH pod 0,25 mIU/l, tento pokles nebyl u pacientek spojen s elevací fT4, nebyla potvrzena hypertyreóza.

Graf č.6 Rozdělení hodnot TSH dle skupin a času odběru



Tab. č.25 Počet pacientek s hladinami TSH mimo normou dle času odběru (I-II-III-IV)

n=165 A+B+C+D	I.odběr	II.odběr	III.odběr	IV.odběr
TSH mIU/l \geq norma	15 (9,1%)	8 (4,8%)	9 (5,4%)	8 (4,8%)
TSH mIU/l \leq 0,25	5 (3,0%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)	5 (3,0%)

V souboru pacientek, které dokončily celou studii (n=165) bylo 35 pacientek (21,2%), které potvrdily kouření tabáku při potvrzení vitální gravidity. Průměrná hodnota TSH ve skupině kuřáček v odběru I byla 1,86 mIU/l, jak ukazuje Tab.č. 26. U 3 pacientek byly hladiny TSH vyšší než 3 mIU/l, byly zařazeny do souboru D(P).

Tab.č. 26 Hladina TSH ve skupině kouřících pacientek

n = 35	průměr	medián	SD
TSH mIU/l	1,76	1,26	1,56

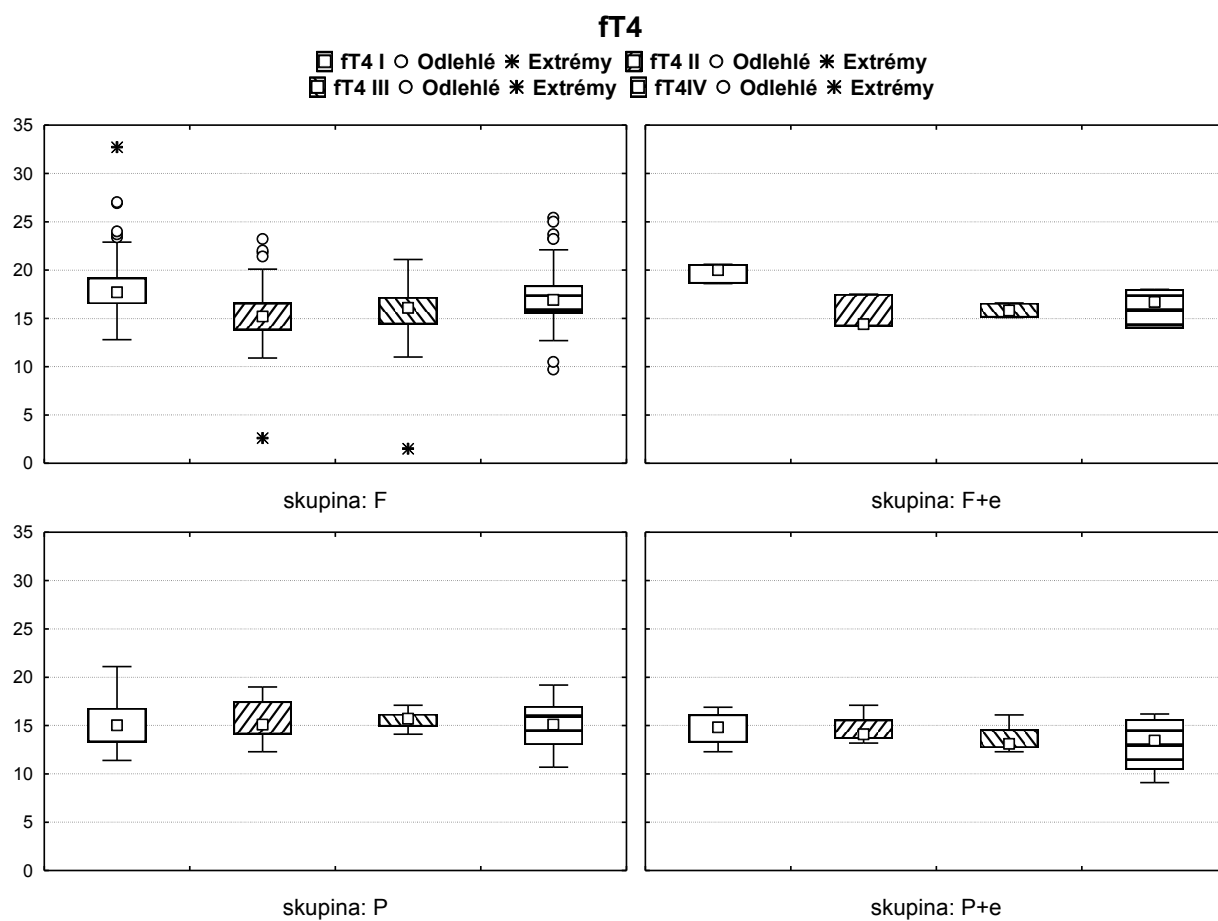
Tab. č. 12 ukázala četnost spontánních abortů, vyskytujících se anamnesticky v souboru. Po zhodnocení výsledků z původního počtu n=174 pacientek 9 (5,1%) nedokončilo kompletní soubor oběří. U 5 pacientek (2,8%) došlo ke spontánnímu abortu. U 3 pacientek z 5 byly hladiny TSH vyšší než 3 mIU/l, viz Tab. č.28.

Tab. č. 28 Hladina TSH u pacientek, které nedokončily studii pro spontánní abort

n=5	průměr	medián	minimum	maximum
TSH mIU/l	5,82	3,1	0,79	17,5

Grafické znázornění rozložení hodnot hladin fT4 jednotlivých časech odběrů (I-II-III-IV) a skupinách A(F), B(F+e),C(P+e) a D(P) ukazuje Graf č.7. Tabulka č.29 prezentují počty pacientek, u nichž hladiny fT4 byly mimo stanovené normy.

Graf č.7 Rozdělení hodnot fT4 dle skupin a času odběru (I.II.III.IV.)



U 4 pacientek byl diagnostikován pokles hladiny fT4, u každé v jiném čase odběru (I-II-III-IV) bez elevace FSH, kontrolní odběry byly již v normě.
 U 2 pacientek diagnostikována elevace fT4, každá v jiném čase odběru (I-IV), kontrolní odběry byly již v normě.

Tab. č. 29. Počet pacientek s hladinami fT4 mimo normu dle času odběru

n=165 A+B+C+D	I. odběr	II. odběr	III. odběr	IV. odběr
fT4 pmol/l ≥25	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
fT4 pmol/l ≤10,3	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)

Tabulka č. 30 prezentuje porovnání prevalence patologických hodnot mezi souborem D(P), který byl tvořen pacientka s patologickými hodnotami TSH při potvrzení gravidity bez suplementace euthyroxem. Jako statisticky významná ($p < 0,01$) byla prokázána vyšší prevalence elevace autoprotilátek anti TPO, anti TG a samozřejmě TSH.. Naopak prevalence změn fT4 a jodurie proti kontrolnímu souboru A (F) nebyla statisticky významná.

Tab. č. 30. Porovnání prevalence patologických hodnot při odběrech I – potvrzení gravidity.

	D (P) patol n=11		A(F) fyziol n= 147		D(P):A(F)
	n	%	n	%	p
TSH	11	100	0	0	0,000
fT4	0	0	0	0	
anti TPO	3	27	7	4,7	0,009
anti TG	1	9,1	2	1,3	0,008
jodurie	0	0	0	0	

Stanovení jodurie v I. trimestru neukázalo u žádné z pacientek, zařazených do souboru, jodovou karenci. 15 (9,1%) pacientek při prvním odběru mělo elevaci TSH nad 3 mIU/l, 14 pacientek nad 5 mIU/l, tyto pacientky byly referovány endokrinologovi k posouzení a nastavení substituční léčky levothyroxinem. U 4 ze 7 pacientek, které užívaly substituci levothyroxinem již před otěhotněním, byly zjištěny hladiny TSH nad 5 mIU/l. 8 (4,8%) pacientek mělo půl roku po porodu elevaci TSH vyšší jak 4,2 mIU/l, přičemž 4 z nich byly ze souboru A, což svědčí o subklinické, či rozvíjející se klinické postpartální hypotyreóze.

Pokles hladiny TSH pod 0,25 mIU/l byl zaznamenán u 5 (3,0%) pacientek při odběru po potvrzení gravidity, dále v průběhu gravidity při odběru II. Toto bylo u 3 (1,8) pacientek, po porodu u 1 (0,6%) a půl roku po porodu u 5 (3,0%) pacientek.

U 4 (2,4%) pacientek byl diagnostikován pokles hladiny fT4, u každé v jiném čase odběru (I-II-III-IV) bez elevace FSH, kontrolní odběry byly již v normě. U 2 (1,2%) pacientek byla diagnostikována elevace fT4, každá v jiném čase odběru (I-IV), kontrolní odběry byly již v normě. Změny nebyly statisticky významné.

Byl potvrzen pokles počtu pacientek s elevací titru autoprotilátek jak anti TPO z 17 (10,3%) na 14 (8,5%), repektive 10 (6,1%) a u anti TG z 5 (3%) na 4 (2,4%), respektive 3 (1,8%) v průběhu gravidity. Po půl roce po porodu opět dochází ke vzrůstu počtu pacientek s pozitivními titry protilátek, u antiTPO na 16 (9,7%) a u anti TG 6 (3,6%) počtu pacientek celého souboru. Naopak vlastní absolutní hladiny protilátek anti TPO klesají, na rozdíl anti TG, které rostou s probíhající graviditou. Změny hladin protilátek sice potvrdily literární údaje o poklesu titrů v průběhu gravidity, ale v konkrétních případech neměly žádný vliv na případnou léčbu poruchy funkce štítnice.

35 (21,2%) žen v počátku gravidity potvrdilo kouření tabáku.

8. DISKUZE

Poruchy štítné žlázy patří k nejčastějším endokrinopatiím v graviditě. Postihují okolo 5% všech gravidních. Svými důsledky ovlivňují kvalitu života nejen těhotné pacientky, ale zejména intrauterině vyvíjejícího se plodu, který je bezprostředně závislý na kvalitě a kvantitě produkovaných hormonů štítnou žlázou. Plod je ohrožen při hypotyreóze i hypertyreóze matky. Přímé ohrožení plodu zvýšenými titry autoprotilátek proti tkáním štítné žlázy u matky je sporné i přes prokázaný možný vstup přes placentu.

Omezení evaluace funkce štítnice pouze na skupinu pacientek s pozitivními rizikovými faktory by vynechalo značnou skupinu pacientek, které poruchu štítnice mají, ale zároveň žádné rizikové faktory u nich nejsou shledány. V našem souboru z 15 pacientek, které měly elevaci TSH, pouze 4 (26,6%) pacientky měly 1 nebo více rizikových faktorů pozitivních. Jinými slovy by až 73,4% pacientek uniklo screeningu funkce štítné žlázy, pokud bychom zařadili do screeningu pouze pacientky s rizikovými faktory.

Již stanovení referenčních mezí pro screening funkce štítnice v graviditě přináší nejedno úskalí. Hodnoty se částečně liší mezi jednotlivými laboratořemi a není možné aplikovat referenční rozmezí, stanovené pro netěhotnou populaci s nejasným stavem autoimunitních protilátek. Tato změna je zejména důležitá pro hodnoty TSH, kde je diskutováno několik konkrétních hodnot. V naší studii jsme brali za platnou normu 0,25 – 3,0 mIU/l [6, 36].

Subklinická hypotyreóza v našem souboru byla zjištěna na základě elevace hladiny TSH u 9,1% pacientek v porovnání s 5% literárně udávanými. Nejčastější příčinou růstu TSH v graviditě je literárně udávaná karence jodu a autoimunitní chronický zánět tkáně štítnice. Obsah jódu v organismu signalizuje jodurie, kde v souboru ani u jedné pacientky nebyla zjištěná jodurie pod normu (0,6 – 2,4 $\mu\text{mol}/24$ hod). Tento nález koreluje i s dalšími studiemi, zabývajícími se dostatečným množstvím jódu v organismu, coby výsledek fortifikace potravin a zejména jodace jedlé soli v České republice. Na druhé straně ani překračování doručeného příjmu jódu nad 250 – 300 $\mu\text{g}/24$ hod nezlepší funkci štítné žlázy, může se rozvinout indukovaná hypertyreóza i hypotyreóza [23,32,134].

Nedostatek jódu, dle času, může dát za vznik endemickému kretenismu, vniku strumy s normální či porušenou funkcí, u které dochází stimulací zvýšenými hladinami TSH nejprve ke vzniku difusní, pak i nodulární formy. Dále nedostatek jódu vede k poruchám somatického, sexuálního a psychického vývoje jedince s poklesem IQ, poruchou růstu, obtížím při graviditě, kojení, infertilita. Euthyroidní stav matky již v časně graviditě je velmi důležitý pro normální vývoj a diferenciaci mozku plodu, který začíná tvořit hormony štítné žlázy ve větší míře až po 20. týdnů gravidity.

Při náhle zvýšeném příjmu jódu může dojít ke vzniku reaktivní tyreotoxikózy i přesto, že štítná žláza má vnitřní regulační mechanismy, které ji dovolují normální funkci i při jódovém excessu. Dochází k vnitřní inhibici organifikace jodu a tento jev se nazývá akutní Wolff- Chaikoffův efekt. Tyreotoxikózu z nadměrné ingesce jodu najdeme zejména u pacientek s Basedowovými autonomními uzly ve strumě, nebo u populace s předchozím nedostatkem jódu. V jód deficientních lokalitách může náhlý zvýšený příjem jodu dát za vznik Jód- Basedowova fenoménu.

Hypotyreóza u matky vede v těhotenství častěji k spontánním abortům, anémii, postpartální hemorrhagii, kardiální dysfunkci, placentární abrupci, maternální hypertenze a preeklampsie a roste pravděpodobnost ukončení gravidity per sectionem caesaream. Plod hypotyreotické matky je ohrožen, kromě potratu, předčasným porodem, nízkou porodní hmotností, mrtvorozeností, opoždění neurovývoje, encefalopatií a růstem četnosti výskytu vrozených vývojových vad

Mezi markery autoimunitního zánětu patří jednak přítomnost elevace titrů autoprotilátek, tak ultrasonografický nález. štítnice s četnými hypoechogeními ložisky ve žláze. Při potvrzení gravidity mělo 17 (10,3%) pacientek pozitivní titry anti TPO, 5 (3%) pacientek pozitivní anti TG. Dle literárních údajů se zvýšené titry autoprotilátek, zejména anti TPO, nacházejí u více jak 12%, což koreluje s našimi výsledky. Výpovědní hodnota anti TG je nižší než u anti TPO. Vzhledem k dostatečné saturaci jódem je možné říci, že elevace TSH je způsobena dysfunkcí štítné žlázy na základě chronického autoimunitního zánětu. Přímý destrukční vliv autoprotilátek na tkáň štítnice nebyl prokázán, taktéž u matky je elevace titru spíše známkou aktivity procesu a imunitního systému než mírou poškození štítnice. Na druhé straně je známá korelace mezi pozitivitou anti TPO a rizikem rozvoje postpartální tyreoiditidy, opakovaného potracení a progresu onemocnění do manifestní formy. Diagnostikovaná neléčená subklinická hypotyreóza je rizikovým faktorem vzniku dyslipoproteinemie s akcelerací aterosklerózy a následnou kardiální dysfunkcí, přechodem do manifestní hypotyreózy a dekompenzací případného diabetu mellitu [28, 36, 67].

Vyšší četnost elevace TSH může být dána i poměrně přísnou horní hranicí TSH pro fyziologický nález v graviditě (≤ 3 mIU/l). V porovnání s poklesem hladiny fT4, která byla diagnostikována pouze u jedné pacientky, tak všechny ostatní případy elevace TSH je možno řadit do skupiny subklinické hypotyreózy. Subklinická hypotyreóza nese pro matku známá rizika (dyslipoproteinémie, akcelerace aterosklerózy, dekompenzace diabetu mellitu a postupný přechod do manifestní formy hypotyreózy), s vlivy na plod je problematika složitější. Hladiny fT4 u matky se subklinickou hypotyreózou jsou ve fyziologických mezích, ale ošetřující lékař by měl vědět o této křehké rovnováze a pokračovat v monitoringu štítnice v průběhu gravidity, protože může dojít k dekompenzaci stavu s následnou manifestací hypotyreózy s poklesem hladiny fT4, což už plod jednoznačně ovlivní. Veškerá dělič se tkáň je citlivá na dostatečné množství hormonů štítné žlázy, ale tkáň centrální nervové soustavy plodu in utero je citlivá eminentně a případný nedostatek mění nejen dočasnou funkci tkáně, ale i definitivní architekturu vyvíjející se tkáně, čehož býval důkazem, naštěstí již téměř eradikovaný, výskyt endemického kretenismu [10].

Pokles hladin TSH pod normu byl zaznamenán při potvrzení gravidity u 5 (3%) pacientek s poklesem v průběhu gravidity, kde ve II. odběru byl zaznamenán pokles TSH u 3 (1,8%) a půl roku po porodu u 5 (3%) pacientek. Alarmující je elevace TSH u 4 pacientek ze 7, které užívaly substituci euthyroxem před graviditou, z čehož vyplývá pečlivý monitoring a úprava dávkování substituce tyroxinu.

K léčbě hypotyreózy v graviditě využíváme jednak adekvátní substituce jódem ve formě jodidu v dávce 100 – 200 $\mu\text{g}/\text{D}$, tak hlavně levothyroxinem, což je monosodiová sůl levotočivého izomeru thyroxinu v dávce 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ hmotnosti pacientky za pečlivého monitorování hladin tyreoidálních hormonů. I – 4% těhotných v období koncepce již užívá T4 substituci pro poruchu funkce štítné žlázy. U těchto pacientek během gravidity nároky na substituci vzrostou o 20 – 30%. Ze skupiny pacientek našeho souboru, které měly již před graviditou nasazenou substituční terapii tyroxinem, u 57,1% byly zjištěny hladiny TSH nad 5 mIU/l při odběrech po

verifikaci vitální gravidity. Toto jen potvrzuje nutnost adjustace dávky substituce ihned v počátku gravidity.

U žádné z pacientek nebyla zároveň zaznamenána elevace fT4, pouze epizodická elevace fT4 u jedné pacientky bez odrazu na TSH hladině. Interpretace výsledků ve formě subklinické hypertyreózy není u gravidních na místě, protože zejména v prvním trimestru hraje důležitou roli ve stimulaci funkce štítnice rostoucí hladina hCG, která může vyústit až do spill over syndromu. Přesto existující rizika, byť subklinické, hypotyreózy jako arytmie, brzký nástup a rychlejší průběh osteoporózy, zhoršení degenerativních onemocnění CNS (m. Alzheimer) a taktéž progresu do manifestní formy.

Z pohledu četnosti je hypertyroidismus v graviditě způsoben nejčastěji morbus Graves Basedov, pak multinodulárními a solitárními hyperfunkčními uzly štítnice, přechodně autoimunitními a subakutními tyroiditidami a konečně zvýšenými hladinami hCG. Proto je na místě podpořit screening funkce štítnice již před plánovanou graviditou [79].

Po porodu je funkce štítné žlázy ohrožena jautoimunitními procesy, jak ve smyslu destruktivního zánětu s projevem postpartální hypotyreózy, tak exacerbací tvorby stimulačních autoprotilátek v obraze morbu Graves Basedow. Subklinická, či rozvíjející se klinická postpartální hypotyreóza byla potvrzena vyššími hladinami TSH nad 4,2mIU/l u 4,8% pacientek půl roku po porodu v našem souboru, což odpovídá u údajům z literatury [80].

V průběhu gravidity byl potvrzen pokles počtu pacientek s pozitivními titry autoprotilátek anti TPO a anti TG, po porodu opět počet vzrostl k hodnotě blízké se počtu při otěhotnění. Naopak vlastní absolutní hladiny protilátek anti TPO klesají, na rozdíl anti TG, které rostou s probíhající graviditou. Změny hladin protilátek sice potvrdily literární údaje o poklesu titů v průběhu gravidity, ale v konkrétních případech neměly žádný vliv na případnou léčbu poruchy funkce štítnice a sehrály pouze signální funkci na možnou dysfunkci štítnice v budoucnu.

Funkce štítné žlázy je ovlivněna mnohými zevními faktory (radiace, bifenyly, viry..). K ovlivnitelným zevním faktorům patří kouření tabáku. Kouř jsou plynné zplodiny nedokonalého spalování, obsahující jemné částice sazí, popílku, organických látek a páry, jakož i škodlivé plyny, unikající do ovzduší. Je způsoben nedostatkem kyslíku při žhnutí spalovaných látek a předčasným ochlazením spalin. Tabákový kouř obsahuje asi 5000 nejrůznějších sloučenin. Z nich pouze nikotin vyvolává závislost. Oxid uhelnatý CO snižuje vazebnou kapacitu krve pro přenos kyslíku a tím snižuje fyzickou výkonnost. Více než 60 sloučenin typu polycyklických aromatických uhlovodíků je zařazeno mezi kancerogeny, další jsou jinak jedovaté, jako například formaldehyd, benzen, močovina, kyanovodík, radioaktivní polonium, celkem je zastoupeno několik set toxických chemikálií.

Při rostoucí hladině thiokyanidu, silného inhibitoru transportu jódu, roste dysfunkce štítnice, zejména v oblastech s hraniční jódovou deficiencí. Kouření vede k poklesu koncentrace autoprotilátek proti peroxidáze (anti TPO) a k poklesu TSH hladin. Nikotinismus patří mezi preventabilní rizikové faktory nemoci a předčasného úmrtí. Kouření tabáku před a v období gravidity negativně ovlivňuje nejen matku, ale také plod. Štítná žláza matky i plodu je negativně ovlivněna aktivním i pasivním kouřením tabáku. Ve studii 21,2 % pacientek při potvrzení gravidity kouřilo tabák a zde je jistě velké místo na osvětlu [13,15].

9. ZÁVĚRY A PŘÍNOS PRO PRAXI

- Paušální stanovování jodurie u všech těhotných v našem regionu není přínosné a toto vyšetření je vhodné ponechat pouze jako fakultativní u vysoce rizikové skupiny s nutritivními poruchami (stavy po operaci resekčních operacích gastrointestinálního traktu, podvýživa, apod).
- Laboratorní vyšetření je dostupné všem gynekologům, ale hlavním prvkem v hodnocení funkce štítné žlázy v graviditě a eventuální léčba poruch je výsledkem velmi dobré kooperace gynekologa a endokrinologa, poučeného o těhotenské změny organismu matek a schopného v adekvátním čase bez dlouhého prodlení zajistit dovyšetření a nasazení adekvátní substituční či tyreostatické terapie.
- K základnímu zhodnocení funkce štítné žlázy v graviditě se jeví minimálně odběr hladiny sérové TSH co nejdříve po zjištění vitální gravidity. Optimální je ještě doplnit hodnoty TSH o hladiny fT4 a anti TPO.
- Pokud je TSH hladina v séru vyšší jak 3 mIU/l, pak je pacientka bez ohledu na hladiny fT4 a anti TPO odeslána k endokrinologovi na zhodnocení nasazení substitute.
- Je – li hladina TSH pod 3 mIU/l a je pozitivita autoprotilátek anti TPO, je vhodné zkontrolovat hladiny TSH a fT4 ve II. trimestru a s odstupem času po porodu.
- Je – li hladina TSH pod 0,25 mIU/l při normálních hladinách fT4, není to důvod k nasazování a tyreostatické terapie. Pokud hladina TSH klesá a objevuje se elevace fT4 nad 25 pmol/l, je na místě kontrola za 4 týdny , včetně určení hladin stimuluujících autoprotilátek (TSHrAg) po konzultaci s endokrinologem. Nasazení tyreostatické terapie je zcela v kompetenci endokrinologa.
- Pacientky s potvrzenou vitální graviditou, které prekoncepčně užívaly substituční léčky levothyroxinem, budou mít od začátku gravidity zvýšenou dávku levothyroxinu o 20 – 30% po dohodě s endokrinologem
- Štítná žláza matky i plodu je negativně ovlivněna aktivním i pasivním kouřením tabáku. Téměř 20% kouřících žen v počátku gravidity je alarmující číslo a je zde prostor pro včasnou osvětu

10. SOUHRN

Cíl studie : zhodnotit funkci štítné žlázy u pacientek v graviditě a po porodu v závislosti na jodurii, hladinách tyreostimulačního hormonu (TSH), volného tyroxinu (fT4), protilátkách proti peroxidáze (anti TPO) a proti tyreoglobulinu (anti TG). Časná a správná diagnóza poruchy štítné žlázy je spolehlivou prevencí důsledků jako poruchy pátříčného vývoje mozku plodu.

Typ studie: prospektivní longitudinální studie

Název a sídlo pracoviště : Gynekologicko porodnické oddělení Jesenická nemocnice

Metodika: Do studie bylo v období od června 2005 do prosince 2006 zařazeno 174 pacientek s potvrzenou vitální graviditou (do 10. týdne gravidity). Jodový status byl určen pomocí množství jodu v moči za 24 hodin, hladina TSH, fT4, anti TPO a anti TG byla stanovena chemiluminiscenční analýzou z krevního séra. Odběry krve byly provedeny po potvrzení gravidity (I), ve 20. týdnu gravidity (II), 4 dny po porodu (III) a 6 měsíců po porodu (IV).

Výsledky : 165 pacientek dokončilo studii, 7 pacientek užívalo tyroxin před graviditou. Jodurie o průměrné hodnotě 3,04 $\mu\text{mol}/24\text{ hod}$ byla zjištěna u pacientek, žádná pacientka neměla méně než 0,6 $\mu\text{mol}/24\text{ hod}$. U 15 (9,1%) pacientek byly zjištěny hladiny TSH (I) nad 3 mIU/l (14 pacientek nad 5 mIU/l), ve skupině (IV) bylo u 8 (4,8%) pacientek detekovány hladiny TSH nad 5 mIU/l. Pokles TSH byl nalezen u 3,0% pacientek a 10,3% gravidních mělo pozitivní anti TPO 5 pacientek potratilo do 22. týdne, ostatní sledované pacientky porodily v rozmezí 38. – 41. týdne gravidity. U žen s diagnostikovanou subklinickou hypotyreózu bylo pouze 21,7 % žen, které měly osobní nebo rodinnou historii poruch funkce štítné žlázy.

Závěr : Výsledky naší studie neprokázaly u žádné z pacientek nedostatek jódu, přesto u 15 pacientek byly detekovány zvýšené hladiny TSH, které signalizují subklinickou či počínající klinickou hypotyreózu. Tyto pacientky byly referovány endokrinologovi. Zvýšená hladina TSH je většinou důsledkem tyreoidální poruchy, suprese TSH pro ni svědčit Alarmující je elevace TSH u 4 pacientek ze 7, které užívaly substituci euthyroxem před graviditou. U 8 pacientek půl roku po porodu bylo TSH vyšší než 5 mIU/l, což potvrzuje rozvoj subklinické postpartální hypotyreózy.

Klíčová slova: jód, tyreostimulační hormon (TSH), gravidita, hypotyreóza, tyroxin

11. SUMMARY

Aims: The evaluation of thyroideal gland function during gravidity and after childbirth together with its dependence on iodine status in patients during early pregnancy, the level of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxin (fT4), thyroid antibodies against peroxidase (anti TPO) and thyreoglobulin (anti TG). Early and right diagnose of the dysfunction of thyroideal gland is reliable prevention of consequences as disturbances of the proper development of the fetus' brain.

Type of study: prospective longitudinal study

Title and address of workplace: Obstetrics and Gynecology Department, Jeseník Hospital,

Methods: In the period between June 2005 and December 2006, 174 patients with a confirmed vital pregnancy (up to 10th week of pregnancy) were included into the study. Iodine status was established based on the amount of iodine in the urine during 24 hours, the TSH, fT4, antiTPO and anti TG levels were determined from the blood using chemoluminescence.

Blood samplings were done after a confirmation of vital pregnancy (I), in 20th week od pregnancy (II), four days after delivery (III) and six month after delivery (IV).

Results: 165 of them completed study, 7 patients used thyroxin before gravidity. The average ioduria value in patients was found to be 3,04 $\mu\text{mol}/24\text{ hr}$, none of the patients had a value lower than 0,6 $\mu\text{mol}/24\text{ hr}$. The 15 (9,1%) patients had levels of TSH (I) above 3 mIU/l (14 of them above 5 mIU/l), there are 8 (4,8%) patients in group (IV), which levels of TSH were above 5 mIU/l. Suppression of TSH was found in 3,0% of women and 10,3 % of pregnant women were found anti TPO positive. All patients had normal level of fT4: 10,3 – 25 pmol/l. 5 pregnancies ended in miscarriage by week 22, the other pregnancies concluded by delivery between weeks 38-41. In our group, case finding screening is able to disclose only about 21,7 % of asymptomatic mild hypothyroidism in pregnancy.

Conclusions: The results of our study did not demonstrate an iodine insufficiency in any of the patients, however 15 patients had elevated TSH (I) levels, signaling subclinical or incipiently clinical hypothyroidism. These patients undergone the endocrinologist's consultations. There is alerting a elevation of level TSH (I) in 4 patients from 7 patients, which used euthyrox before pregnancy. 8 (4,8%) patients had levels od TSH (IV) higher than 5 mIU/l half year after delivery, what is confirming a subclinical postpartal hypothyroidism.

Key words : iodine, thyroid-stimulating hormone (TSH), pregnancy, hypothyroidism, thyroxine

12. SEZNAM PUBLIKACÍ A PŘEDNÁŠEK AUTORA

12.1. Publikace vztahující se k tématu disertační práce

1. Kořenek, A.: Nikotinismus a štítná žláza v časně graviditě. Gynekolog, 2008, 6, str.219-222.
2. Korenek, A., Prochazka, M.: Iodine in early pregnancy – is there enough? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008, 152(1), str 1–3.
3. Kořenek, A.: Screening poruch štítné žlázy v graviditě a po porodu. Prakt Gyn, 2009, 13 (3), str. 137 – 141.
4. Kořenek, A. : Poruchy štítné žlázy v graviditě a po porodu. Gynekolog, 2006, 6, str. 229 – 233.
5. Kořenek A. Screening poruch štítné žlázy v graviditě – a co autoprotilátky? Gynekolog, 2008, 5, str.175-179.

12.2. Přednášky vztahující se k tématu disertační práce

1. Kořenek, A.: Hypotyreóza a sterilita. Novinky v reprodukční medicíně. Sedmé pracovní setkání gynekologů. 16.9. – 18.9. 2005 Koh-i-noor, Soláň.
2. Kořenek, A. : Hormony štítné žlázy v těhotenství. Chemiluminiscenční imunoanalýza – IMMULITE, hormony štítné žlázy. 27.6.2008 Jeseník.
3. Kořenek, A.: Štítná žláza v prenatální poradně. Odborný seminář gynekologů. 14. – 16.3. 2008 Špindlerův Mlýn.
4. Kořenek, A.: Štítná žláza z pohledu gynekologa. Gynekologie ve 3. tisíciletí. 11.3.2009 Šumperk.
5. Kořenek, A.: Štítná žláza z pohledu ambulantního lékaře. Lékařské mezioborové doškolovací dny, 9.-10. 1.2009 Klimkovice.
6. Kořenek, A.: Štítná žláza u adolescentních gravidních pacientek. Odborný seminář gynekologů. Špindlerův Mlýn 16. – 18. 2009.
7. Kořenek, A.: Štítná žláza u adolescentek v graviditě, je to problém? 40. konference Sekce gynekologie dětí a dospívajících, 2- 4.4.2009 Klimkovice.

13.LITERATURA

1. Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L., et al.:Clinical Practice Guideline Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrin Metab, 2007, 92, p. 1 – 14.
2. Abuhamad, A., Fisher, D., Warsorf, S. et al.: Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism : case report and review of literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995, 6, p. 368 – 371.
3. Akinci, A., Sarac, K, Guengoer S. et al.:Brain MR spectroscopy findings in neonates with hypothyroidism born to mothers living in iodine-deficient areas AJNR. 2006, vol. 27, 10, p.2083-7.
4. Alfadda A, Tamilia M.: Preeclampsia-like syndrome that is associated with severe hypothyroidism in a 20-week pregnant woman. Am J Obstet Gynecol. 2005, 191, 5, p.1723-4.
5. Alsanea, O., Clark, O.: Treatment of Graves´disease: the advantages of surgery. Endo and Met Clin of North America, 2000, 2, p. 321 – 336.
6. American Colleg of Obstetrician and Gynecologists ACOG 2002 Practice Bulletin, Clinical managment guidelines for obstetrician-gyneekologists. Number 37, August 2006. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 100, p. 387 – 396.
7. Antonelli, A., Delle Sedie, A., Fallahi P, et al.: High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2006, 33, p. 2026 – 2028.
8. Arscott , P., L., Baker, J., R. : Apoptosis and thyroiditis. Clin Immunol Immunopathol, 1998, 87, p. 207-17.
9. Atkins, P., Cohen, B., Phillips, B.: Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. Drug Safety, 2000, 3, p. 229 – 244.
10. Ayala, A., Danese, M., Landerson, P.: When to treat mild hypothyroidism. Endocrin and Met Clin of North America, 2004, 29, p . 32 – 37.
11. Ayala, A., Wartofsky, L.: The case for more aggressive screning and treatment of mild thyroid failure. Cleveland Clin J of Medicine, 2002, 69, p. 313 – 320.
12. Badenhoop, K.: Intrathyroideal microchimerism in Graves´disease or Hashimotoś thyroiditis: regulation of tolerance or alloimmunity by fetal-maternal immune interactions? Europ J of Endocrin. 2004, 150, p. 421 – 423.

13. Bartalena, L., Bogazi, F., Braverman, L. et al.: Thyroid autoimmunity and environment. *J Endocrinol Inves.* 2008, 24, p. 116 – 130.
14. Basbug, M., Azgen, E., Tayyar, M. : Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1999, 94, p. 551 – 555.
15. Belin, R., Astor, B., Powe, N. et al.: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ,89, p. 6077-86.
16. Berghout, A., Wiersinga ,W. : Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol*, 1998, 40, p. 536-42.
17. Bjørn, O., Åsvold, M., Trine, B. et al.: Tobacco Smoking and Thyroid Function. *Arch Intern Med*, 2007, 167, p.1428-1432.
18. Blanchin, S., Coffin, C., Viader, F. et al.: Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol*, 2007, 192, p.13-20.
19. Bodzek P, Olejek A, Zamlynski J: Iodine excretion with urine and thyrotrophic hormone concentration in normal and complicated pregnancies in the industrial region of iodine deficiency. *Wiadomosci lekarskie*, 2006, 10, p. 612-7.
20. Borgel,K., Pohlenz, J., Holzgreve, W. et al.: Intrauterine therapy of goitrous hypothyroidism in a boy with a new compound heterozygous mutation Y453 D and C800R) in thyroid peroxidase gene. A long term follow up. *AMJOG*, 2005, 193, p. 857 - 858.
21. Borges, M., Abelin, N., Menezes, F.: Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol*, 2005, 49, p. 69 – 75.
22. Bossowski, A., Czarnocka, B., Bardadin, K.: Analysis of intracellular proapoptotic (Bax, Bak) and antiapoptotic (Bcl-2, Bcl-XL) proteins expression in thyrocytes from young patients with immune and non-immune thyroid disorders. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2007,13, p.63-70.
23. Braverman, L., Roti, E.: Effect of iodine on thyroid function. *Acta Med. Austriae.* 1996, 1, p. 4 – 9.
24. Brent, G.: Maternal Hypothyroidism : Recognition and Managment. *Thyroid*, 1999, 9, 7, p. 661 – 665.

25. Bresson, D., Rebuffat, S.A., Nguyen, B. et al.: New insights into the conformational dominant epitopes on thyroid peroxidase recognized by human autoantibodies. *Endocrinology*, 2005, 146, p.2834-44.
26. Burrow, G., N., Duffy T., D.: *Medical Complications During Pregnancy*. Philadelphia, Saunders, 1999, ISBN 0 7216 75 08 5 p. 147 – 148.
27. Caffrey, T.: Transient Hyperthyroidism of Hyperemesis Gravidarum: a Sheep in Wolf's Clothing. *J Am Board Fam Pract*, 2006, 13, p. 35 – 38.
28. Casey, B. M.: Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy, *Ob and Gyn Survey* 2006, 61, 6, p. 415 – 420.
29. Cooper, D.: Hyperthyroidism. *Lancet*, 2005, 362, p. 459 –468.
30. Dallas, J.: Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy : Relevance for the Child Autoimmunity, 2003, 36, p. 339 – 350.
31. Daniels, G.: Hyperthyroidism: Multiple Possibilities in the Female Patient. *Int Fertil*, 1999, 5, p. 6 – 11.
32. Delange, F.: Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*, 2004, 2, p. 1 – 12.
33. Delange, F.: Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med* , 2002, 2, p. 404 – 416.
34. Diehl, K.: Thyroid dysfunction in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*, 1998, 197, p. 1- 12.
35. Di Lauro, R.: Molecular abnormalities of organogenesis and differentiation of thyroid gland. *An Endocrinol*, 2003, 64, p. 63.
36. Dosiou, C., Sanders, G.D., Araki, S.S. et al.: Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158, p.841-51.
37. Dralle, H.: Current status of total thyroidectomy in thyroid associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 5, p. 195 – 197.
38. Dunn, J., Semigran, M., Delange, F.: The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. *Thyroid*, 1998, 8, 1, p. 101 – 106.
39. Elsheikh, M., Wass, J.A.: Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome – the association with karyotype. *Clinical Endocrinology*, 2001, 55, p. 223–226.
40. Erikci, A.A., Karagoz, B., Ozturk, A.: The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. *Hematology*, 2009, 14, 2, p.115-7.

41. Escobar, G., Obregón, M., Escobar, F.: Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol and Metab*, 2006, 85, 11, p. 3975 – 3987.
42. Escobar, G.: Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and potential neurodevelopment. *An Endocrinol*, 2003, 64, p. 51 – 52.
43. Fisher, J.: Management of Thyreotoxicosis, *Southern Medical Journal*, 2002, 5, p. 493 – 505.
44. Gaitan, E., Coover, D.: Primary hypothyroidism. *Cur Ther in Endocrinol And Metab*, 2003, 8, p. 94 – 96.
45. Gallagher, M., Schachner, H., Levine, L., et al.: Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracyl therapy of Graves' disease during pregnancy: A problem revisited. *J Pediatr*, 2001, 139, p. 896 – 900.
46. Gao, F., B., Apperly, J., Raff, M. : Cell-intrinsic timers and thyroid hormone regulate the probability of cell-cycle withdrawal and differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Dev Biol*, 1998, 197, p. 54-66.
47. Gardas, A., Lewartowska, A., Sutton, B.J. et al.: Human thyroid peroxidase (TPO) isoforms, TPO-1 and TPO-2: analysis of protein expression in Graves' thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, p. 3752-7.
48. Gardas, A., Watson, P.F., Hobby, P. et al.: Human thyroid peroxidase: mapping of autoantibodies, conformational epitopes to the enzyme surface. *Redox Rep*, 2000, 5, p.237-41.
49. Gennari, C., Martini, G., Nuti, R.: Secondary osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*, 1998, 9, p. 214 – 224.
50. Girling, J.: Thyroid disease in pregnancy. *Hospital Medicine*, 2000, 12, p. 834 – 840.
51. Gittoes, N., Franklyn, J.: Hyperthyroidism. *Drugs*, 1998, 55, p. 543 – 553.
52. Glinoer, D.: Potential Consequences of Maternal Hypothyroidism on the Offspring: Evidence and Implications. *Hum Res*, 2001, 56, p. 109 – 114.
53. Glinoer, D., Delange, F.: The Potential Repercussions of Maternal, Fetal and Neonatal Hypothyrexinemia on the Progeny. *Thyroid*, 2000, 10, p. 871 – 886.
54. Glinoer, D.: Management of hypo – and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth hormone and IGF Research*, 2003, 13, p. 45 – 54.

55. Gorman, C.: Radioiodine and Pregnancy. 1999, *Thyroid*, 9, 7, p. 721 – 726.
56. Gruner, Ch., Kollert, A., Wildt, L. et al.: Intrauterine Treatment of Fetal Goitrous Hypothyroidism Controlled by Determination of Thyroid-Stimulating Hormone in Fetal Serum. *Fetal Diagn Ther*, 2001, 16, p. 47 – 51.
57. Gruters, A., Krude, H., Biebermann H. et al.: Alterations of neonatal thyroid function. *Acta Paed Supp*, 1999, 427, p. 17 – 22.
58. Hendrick, V., Altshuler, L., Whybrow, P.: Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am*, 1998, 83, p. 277-92.
59. Hershman, J.: Human Chorionic Gonadotropin and Thyroid : Hyperemesis Gravidarum and Trofoblastic Tumors. *Thyroid*, 1999, 7, p. 653 – 657.
60. Holm, I., Manson, J., Michels, K. et al.: Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med*, 2005, 165, p.1606-11.
61. Chelimski, G., Davis, I., Kliegman, R.: Neonatal Hyponatremia Associated with Congenital Hypothyroidism. *Clin Pediatr*, 1997, 8, p. 177 – 180.
62. Iitaka M; Miura S; Yamanaka K : Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, p.3908-12.
63. Iuorio, R., Mercuri, V., Barbarulo, F. et al.: Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Minerva Endocrinol*, 2007, 32, p.239-43.
64. Jin, Y., Mailloux, C., Gowan, K. et al. NALP 1 in vitiligo- asociated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*, 2007, 356, p. 1225 – 1226.
65. Jiskra, J.: Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová., Z. et al.: *Trendy soudobé endokrinologie, Štítná žláza*, Praha, Galén 2006, str. 227 – 237.
66. Karanikas, G., Schuetz, M., Wahl, K. et al.: Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63, p.191-6.
67. Karásek, D., Oborná, I., Fryšák, Z., et al.: Autoimunitní tyreoiditida u žen neplodných párů. *Prakt Gyn*, 2005 10, 5, str. 152 – 155.
68. Keay, S., Vatish, M., Karteris, E. et al.: The role of hCG in reproductive medicine. *BJOG*, 2004, 111, p. 1218 – 1228.

69. Keisner, E., Neto, EC., Gross, JL.: High prevalence of extrathyroid malformations in cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid*, 2005, 15, p. 165 – 169.
70. Kessler S. et al. : *Memorix - laboratorní diagnostika*. Praha, Scientia Medica, 1993, ISBN 80-85526-12-3, str. 188 – 196.
71. Klein, R., Mitchell, M.: Maternal Hypothyroidism and cognitive development of offspring. *Current Opinion in Pediatrics*, 2002, 14, p. 443 – 446.
72. Kohn, L., Hari, N.: Thyrotropin Receptor Autoantibodies (TSHRAs): Epitopes, Origin and Clinical Significance. *Autoimmunity*, 2003, 36, p. 331 – 337.
73. Kooistra, L., Crawford, S., van Baar, AL., et al.: Neonatal Effects of Maternal Hypothyroxinemia During Early Pregnancy. *Pediatrics*, 2006, 117, 1, p. 161-167.
74. Krude, H., Biebermann, H., Krohn, H. et al.: Congenital Hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrin Diabetes*, 1997, 105, p. 6 – 11.
75. Křenek, M. : Štítná žláza a ženská reprodukce. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 1997, 7, str. 55 – 58.
76. Lazarus, J.: Prevention and treatment of postpartum Graves' disease. *Clin endocrin and Metab*, 1997, 3, p. 549 – 560.
77. Laurberg, P., Nygaard, B., Gillinoer, D., et al.: Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Europ J of Endocrinology*, 1998, 139, p. 584 – 586.
78. Límanová, Z., Němec, J., Zamrazil V. : *Nemoci štítné žlázy*. Praha, Galén, 1995, ISBN 80-85842-25-6.
79. Límanová, Z., Potluková, E.: Význam preventivního vyšetření funkce štítné žlázy v graviditě. *Prakt Gyn*, 2007, 11, str. 120 – 124.
80. Lomenick, J., Jackson, W., Backeljauw, P.: Amiodarone-Induced Neonatal Hypothyroidism: A Unique Form of Transient Early-Onset Hypothyroidism. *Journal of Perinatology*, 2006, 24, p. 397 – 399.
81. Lu, R., Burman, K., Jonklaas, J.: Transient Graves' Hyperthyroidism During Pregnancy in a Patient with Hashimoto's Hypothyroidism. *Thyroid*, 2005, 15, p. 725 - 729.
82. Lucas, A., Pizarro, E., Granada, M. et al.: Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid*. 2005, 15, p. 1177-81.

83. Mahomed, K., Gülmezoglu, M.: Maternal iodine supplements in areas of deficiency. *The Coch Dat*, 1997, 4, p. 18 – 19.
84. Malaton, S., Sheiner, E., Levy, A., et al : Relationship of Treated Maternal Hypothyroidism and Perinatal Outcome. *J Reprod Med*, 2006, 51, p. 59 – 63.
85. Mandel, S., Cooper, D.: The Use of Antithyroideal Drugs in Pregnancy and Lactation. *The J of Clin Endocrin and Met*, 2001, 6, p. 2354 – 2359.
86. Markou, K., Gdeorgopoulos, N., Kyriazopoulos, V.: Iodine – Induced Hypothyroidism. *Thyroid*, 2001, 5, p. 501 – 510.
87. Mazokopakis, EE., Papadakis, JA., Papadomanolaki, MG.: Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.*, 2007, 17, p. 609-12.
88. McCanlies, E., O'Leary, L., Foley, T. : Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, p. 1548-51.
89. McClellan, D., Francis, L.: Thyroid cancer in children, pregnant women and patients with Graves' disease. *Thyroid*, 1996, 1, p. 27 – 42.
90. Misunas, A., Niepomniszczce, H., Ravera, B. et al.: Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 1995, 5, p.283-286.
91. Mooney, J., James, J., Kessenich, C.: Diagnosis and Managment of Hypothyroidism in Pregnancy. *JOGNN*, 1998, 27, p. 374 – 380.
92. Morreale de Escobar, G., Obregon, MJ., Escobar del Rey, F.: Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*, 2004 151, 3, p. 25 – 37.
93. Morocco, M., Kloss, R.: Subclinical, Hypothyroidism in Women : Who to Treat. *Dis Mon*, 2002, 48, p. 659 – 670.
94. Müller, B., Zulewski, H., Huber, P. et al.: Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*, 1995, 12, p. 964-9.
95. Nanda, N., Bobby, Z., Hamide, A.: Association of thyroid stimulating hormone and coronary lipid risk factors with lipid peroxidation in hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med*. 2008, 5, p. 674-679.
96. Nava-Ocampo, A., Soldin, O., Koren, G.: Hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 2004, 50, p. 549 – 551.

97. Ng, HP., Kung ,AW.: Induction of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism by immunization of immunoactive T cell epitope of thyroid peroxidase. *Endocrinology*, 2006, 147, p. 3085-92.
98. Nikfar, S., Koren, G.: Managing hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 2001, 47, p. 1555 – 155.
99. Pemberton, H., Franklyn, J., Kilby, M.: Thyroid hormones and fetal brain development. *Minerva Ginecol*, 2005, 57, p. 367 – 378.
100. Pop, V., Vulsma, T. : Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *The Lancet*, 2005, 9471, p. 1604 – 1606.
101. Poppe, K., Glinoeer, D.: Thyroid autoimmunity and hypothyreoidism before and during pregnancy. *Human Reproduction Update*, 2003, 2, p. 149 – 161.
102. Quillian, E., J. et al. : Current therapy in obstetrics and gynecology 2. New York, Saunders, 1983, ISBN 0-7216 7413-7, s. 43 – 45.
103. Ramirez, A., Espinosa de los Monteros, A., Parra, A., De Leon, B.: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infant sborn to hyperthyroid woman receiving methimazole (Tapazol®) during pregnancy. *Am J Med Genet*, 1992, 44, p. 200 – 202.
104. Rebuffat, S.A., Bresson, D., Nguyen, B.: The key residues in the immunodominant region 353-363 of human thyroid peroxidase were identified. *Int Immunol.*, 2006, 18, p.1091-9
105. Rebuffat, S.A., Nguyen, B., Robert, B. et al.: Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93, p.929-34.
106. Rivas, M., Naranjo, JR.: Thyroid hormones, learning and memory. *Genes Brain Behav*, 2007, 6, p.40-4.
107. Rovet, J., Daneman, D.: Congenital Hypothyroidism, *Pediatr Drugs*, 2003, 5, p. 141 – 146.
108. Sato, H., Sakai, H.: A family showing resistance to thyroid hormone associated with chronic thyroiditis and its clinical features: A case report. *Endocr J*, 2006, 53, p. 421-5.
109. Segni, M., Borrel, O. Pucareli, I. et al.: Early manifestation of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 10, p. 4944 – 4948.
110. Sgarbi, JA., Maciel, RM.: Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009, 53, p.5-14.

111. Silbernagl, S., Despappoulos, A.: Atlas fyziologie člověka. Praha Grada, 1993, ISBN 8085623 79 X, str. 252 – 254.
112. Springer, D., Horáček, J., Hauerová, D.: Poruchy štítné žlázy v těhotenství – souhrn výsledků nezávislých studií. Čes Gynek. 2007, 72, 6, str. 375 – 381.
113. Stárka, L. et al : Endokrinologie. Praha, Maxdorf – Jesenius, 1997, ISBN 80-85800-77-2, str. 78 – 97.
114. Smallridge, C., Laderson, P.: Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health. J of Clin Endocrin, 6, p. 2349 – 2353.
115. Smyth, PP., Smith, DF., Sheehan, S. et al.: Short-term changes in maternal and neonatal urinary iodine excretion. Thyroid, 2007, 3, p. 219-22.
116. Soldin, OP.: Thyroid Function Testing in Pregnancy and Thyroid Disease. The Drug Monit, 2006, 1, p. 8-11.
117. Stagnaro-Green, A., Chen, X., Bogden, JD.: The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. Thyroid, 2005, 15, 4, p. 351 – 357.
118. Sterzl, I., Prochazkova, J., Hrda, P.: Removal of dental amalgam decreases anti-TPO and anti-Tg autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis. Neuro Endocrinol Lett, 2006, 27, p. 25-30.
119. Tojo, K. : Lingual thyroid presenting as acquired hypothyroidism in the adulthood., Intern Med, 1998, 37, p. 381-4.
120. Troch. M., Woehrer, S., Streubel, B. et al.: Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. Ann Oncol, 2008, 19, p.1336 – 1339.
121. Ugurlu, S., Caglar, E., Yesim, T. et al.: Anti-Scl-70 antibodies in autoimmune hypothyroidism. J Int Med Res, 2008, 36, p.152-6.
122. Vanhaesebrouck, P., Verstraete, AG., De Praeter, C. et al.: Transplacental passage of a nonionic contrast agent. European Journal of Pediatrics, 2005, 164, 7, p. 408-10.
123. Vargová, V., Mechírová, V., Pytliak, M. et al.: Ochorenia štítnej žlázy matky a hypotrofia plodu. Čes Gynek, 2008, 73, str. 41-46.
124. Vargová, V., Mechírová, V., Pytliak, M. et al.: Ochorenia štítnej žlázy matky a vrožené vývojové chyby plodu. Čes Gynek, 2008, 73, str. 35- 40.

125. Vestergaard, P., Rejnmark, L., Weeke, J. et al.: Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid*, 2002, 12, p. 69–75.
126. Vitti, P., Rago, T., Aghini-Lombardi, F. et al : Iodine deficiency disorders in Europe. *Pub Health Nutrition*, 2005. 4, p. 529 – 535.
127. Vohra,S., Koren, G.: Hypothetical framework for a relationship between maternal thyroid function, nausea and vomiting of pregnancy, and congenital heart disease. *Medical hypothesis*, 2001, 56, p. 392- 394.
128. Walsh, J., Stuckey, B.: What is the optimal treatment for hypothyroidism? *MJA*, 2001, 174, p. 141 – 143.
129. Wier, F., Farley, C.: Clinical Controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy . *J Midwifery Womens Health*, 2006, 51, 3, p. 152 – 158.
130. Wolfberg, A., Parritz, A., Peller, A. et all : Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Maternal-Fetal Neonat Medicine*, 2005, 17, p. 35 – 38.
131. World Health Organization : Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů. Desátá revize, aktualizovaná druhá verze. MKN – 10. ISBN : 978-80-904259-0-3, str.156 – 159.
132. Zamrazil, V.: Subklinické tyreopatie. *Interní medicína*, 2004, 6, str. 296 – 299.
133. Zamrazil, V., Holub, V., Kasalický, P.: *Endokrinologie*. Triton, 2003 ISBN 80 7254-380-6, str 21 – 56.
134. Zamrazil,V., Bílek, R., Čeřovská, J. et al.: The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward succes. *Thyroid*, 2004, 14, 1, p. 49-56.
135. Zimmerman, D : Fetal and neonatal hyperthyroidism, *Thyroid* , 1999, 9, str. 727 – 731.
136. Zoeler, RT., Crofton, KM. : Mode of Action: Developmental Thyroid Hormone Insufficiency – Neurological Abnormalities Resulting From Exposure to Propylthiouracil. *Critical Reviews in Toxicology*, 3205, 35, p. 771 – 781.