

Stanovení TSH a anti TPO u gravidních žen
(diplomová práce)

Autor: Bc. Jiří Urválek

Vedoucí diplomové práce:

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

Pracoviště:

ÚKBLD 1.LF UK a VFN, U Nemocnice 2, Praha 2

Červen 2007

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně, všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použité literatury a souhlasím s případným použitím své práce pro potřeby školy.

.....

podpis autora

Poděkování

Diplomová práce byla vypracována pod odborným vedením prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA, kterému tímto děkuji za cenné připomínky a rady. Dále děkuji především paní Ing. Drahomíře Springer za mimořádnou ochotu, trpělivost a především čas, který mi věnovala při diskusích nad tématem diplomové práce.

Obsah

Souhrn.....	6
Abstract	7
Seznam zkratek	8
1. Úvod	9
Cíl práce.....	9
1.1 Význam a funkce štítné žlázy	9
1.1.1 Vliv na metabolismus	10
1.1.2 Regulace štítné žlázy	10
1.1.3 Vyšetření štítné žlázy	12
1.1.3.1 Somatické vyšetření	12
1.1.3.2 Laboratorní vyšetření	12
1.1.3.3 Ultrasonografie.....	13
1.1.3.4 Scintigrafie	13
1.1.3.5 Aspirační biopsie štítné žlázy (FNAB).....	13
1.1.3.6 Screening kongenitální hypotyreózy	14
1.1.3.7 TRH stimulační test	14
1.1.4 Parametry funkce štítné žlázy	14
1.1.4.1 Tyreotropní hormon (TSH)	14
1.1.4.2 Hormony štítné žlázy.....	16
1.1.4.2.1 Tyroxin, T ₄ (celkový – TT ₄ , volný – FT ₄).....	16
1.1.4.2.2 Trijodtyronin, T ₃ (celkový – T ₃ , volný – T ₃).....	17
1.1.4.2.3 Reverzní T ₃ (rT ₃)	18
1.1.4.3 Autoprotilátky	19
1.1.4.4 Protilátky proti TSH receptoru (α-RTSH, TRAK)	19
1.1.4.5 Protilátky proti tyroidální peroxidáze (anti TPO).....	19
1.1.4.6 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti-TG)	20
1.1.4.7 Protilátky proti T ₃ a T ₄	20
1.1.4.8 Tyroxin vázící globulin (TBG).....	20
1.1.4.9 Tyreoglobulin (TG)	21
1.1.4.10 Kalcitonin	21
1.2 Poruchy štítné žlázy	22
1.2.1 Choroby z nedostatku jódu.....	22
1.2.2 Zvětšení štítné žlázy (struma)	23
1.2.3 Hypofunkce	23
1.2.4 Zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza, tyreotoxikóza)	25
1.2.5 Záněty štítné žlázy.....	27
1.2.6 Ostatní choroby štítné žlázy.....	28
1.3 Štítná žláza v těhotenství	28
1.3.1 Vliv hormonů štítné žlázy na vývoj plodu	29
1.3.2 Změny hladin hormonů	29
1.3.3 Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství	30
1.3.4 Hyperemesis gravidarum.....	31

2. Materiál a metody	32
2.1 Vyšetřovaná skupina	32
2.2 Použité přístroje	32
2.3 Stanovení TSH v séru	33
2.3.1 Přehled a význam testu	33
2.3.2 Popis metody	33
2.4 Stanovení anti TPO v séru	34
2.4.1 Přehled a význam testu	34
2.4.2 Popis metody	34
2.5 Stanovení FT₄ v séru	35
2.5.1 Přehled a význam testu	35
2.5.2 Popis metody	35
3. Výsledky	37
3.1 Věkové rozložení skupiny	37
3.2 Vliv hCG na hladinu TSH	37
3.3 Použitelné referenční meze v těhotenství	38
3.3.1 Referenční meze TSH	38
3.3.2 Referenční meze FT₄	41
3.3.3 Referenční meze anti TPO	42
3.4 Vyšetření funkce štítné žlázy u těhotných	42
3.4.1 TSH	42
3.4.2 FT₄	44
3.4.3 anti TPO	47
4. Diskuse	49
5. Závěr	51
6. Přílohy	52
Poučení k informovanému souhlasu	52
Informovaný souhlas	53
7. Literatura	54

Souhrn

Onemocnění štítné žlázy je poměrně častou poruchou, která postihuje asi 5% obyvatel ve vyspělých zemích, a to převážně žen. Těhotenství ovlivňuje funkci štítné žlázy v mnoha směrech. U zdravých těhotných žen zvládá jejich štítná žláza zvýšené nároky jen s malými výkyvy v sérových hladinách FT₄ a TSH. U žen, které mají omezený výkon štítné žlázy se může vyvinout hypothyreóza.

Naše studovaná skupina zahrnovala 1720 těhotných žen, které přicházely do laboratoře v rámci screeningu Downova syndromu v 1. trimestru těhotenství. S jejich souhlasem byly v séru stanoveny hladiny TSH, anti TPO, resp. FT₄.

Gestační hypertyreóza není příliš obvyklá, nízká hladina TSH může být způsobena vysokou koncentrací hCG, jehož thyreotropní aktivita je dobře známa. Ve sledované skupině bylo 62 těhotných žen (3,6%) s TSH < 0,1 mU/l a 10 (0,58%) s FT₄ > 22 pmol/l. Ve skupině s nízkou hladinou TSH (<0,1 mU/l) byla průměrná koncentrace free β hCG 120,4 ug/l, což je signifikantně vyšší než ve skupině s normální nebo zvýšenou hladinou TSH (0,1 – 4,0 resp. >4,0 mU/l) 63,2 resp. 64,9 ug/l.

Hypothyreóza může mít vliv na zhoršený novorozenecký nebo dětský neuropsychologický vývoj a na problémy v těhotenství u matky. Zvýšené sérové koncentrace TSH (TSH > 4,0 mU/l) jsme našli u 5,0 % ze 1720 těhotných. Deset z oněch 85 (10,6%) žen mělo koncentraci FT₄ < 10 pmol/l.

Poporodní tyroidní dysfunkce (PPTD) je spojena s výskytem antithyroidálních protilátek (anti TPO) v časném těhotenství. Nalezli jsme 12,7% těhotných v 1. trimestru gravidity s hladinou anti TPO vyšší než 100 kU/l.

Tato studie by měla pomoci definovat význam všeobecného screeningu (TSH, anti TPO, resp. FT₄) pro zdraví žen a jejich dětí.

Domnívám se, že na základě výsledků by screening thyroideálních dysfunkcí v těhotenství měl být zvažován.

Klíčová slova: štítná žláza, těhotenství, hypothyreóza, TSH, anti TPO, FT₄

Abstract

Diseases of the thyroid gland are very common, affecting about 5% of inhabitants, mainly woman. Pregnancy influences thyroid function in multiple ways. In normal pregnant women, the thyroid gland maintains euthyroidism with only minor fluctuations in serum FT₄ and TSH. However, in women with limited thyroid reserve hypothyroidism can develop.

We had a study group with 1720 pregnant woman coming to screening of Down syndrom in 1.trimester of pregnancy. By their agreeing we investigated levels of TSH, anti TPO, resp. FT₄.

Gestational hyperthyroidism is uncommon, low level of TSH may be caused by high concentration of hCG, thyrotropic activity of this hormon is well known. In study group were 62 pregnant woman (3,6%) with TSH < 0,1 mU/l and 10 (0,58%) with FT₄ > 22 pmol/l. In group with low TSH (<0,1 mU/l) was arithmetic mean of free β hCG (120,4 ug/l) significantly higher than in groups with normal or higher TSH level (63,2 resp. 64,9 ug/l).

Hypothyroidism is predictive of reduced neonatal and child neuropsychological development and maternal obstetric complications. We found an elevated serum TSH concentration (TSH > 4,0 mU/l) in 5,0 % of 1720 pregnant women. Ten of those 85 (10,6%) women had concentration of FT₄ < 10 pmol/l.

Postpartum thyroid dysfunction (PPTD) is associated with antithyroid peroxidase antibodies (anti TPO) in early pregnancy. We found that 12,7% had anti TPO values of > 100 kU/l at 1.trimester of pregnancy.

This study should help define the significancy of universal screening (either with TSH, anti TPO, FT₄ or some combination) for health of pregnant woman and their babies.

I think screening for thyroid dysfunction in pregnancy should be considered.

Key words: thyroid gland, pregnancy, hypothyroidism, TSH, anti TPO, FT₄

Seznam zkratek

TSH	tyreotropin
anti TPO	protilátky proti peroxidáze
T ₄	tyroxin
T ₃	trijodtyronin
FT ₄	volný tyroxin
hCG	lidský choriový gonadotropin
AST	aspartátaminotransferáza
ALT	alanintransferáza
FW	sedimentace erytrocytů
TRH	tyreotropin releasing hormon
ICHS	ischemická choroba srdeční
TG	tyreoglobulin
TBG	tyroxin vážící globulin
anti TG	protilátky proti tyreoglobulinu
CK	kreatinkináza
ALP	alkalická fosfatáza
LD	laktátdehydrogenáza
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A

1. Úvod

Cíl práce

Poruchy funkce štítné žlázy u těhotných jsou dlouhodobým a stále nedostatečně řešeným problémem. Cílem mé práce bylo vyšetřit pomocí parametrů TSH a anti TPO skupinu těhotných v časném stádiu těhotenství, které přichází do laboratoře kvůli screeningu vrozených vývojových vad v I.trimestru. Dále jsem se snažil vyjasnit, jak nízké hladiny TSH mohou být ovlivněny vysokou hladinou hCG v těhotenství. Dále jsem se snažil poukázat na důležitost sledování funkce štítné žlázy u těhotných žen, s ohledem na budoucí vývoj plodu a zdraví matky.

1.1 Význam a funkce štítné žlázy

Štítná žláza (glandula thyroidea) je endokrinní žláza, jejíž dva laloky leží po stranách štítné chrupavky hrtanu. Oba laloky jsou spojeny úzkým můstkem žlázové tkáně. Štítná žláza je složena z folikulů (kulovité struktury o průměru 50 – 500 μm), jejichž stěny tvoří buňky produkující hormony tyroxin (T_4) – denně zhruba 80 μg , a trijódtyronin (T_3) – denně asi 20 μg . T_3 ovlivňuje tělesný růst a diferenciaci, mnohostraně působí na metabolismus. Za vlastní účinný hormon je považován T_3 , zatím co T_4 přísluší funkce prohormonu. Buňka tyreoidy aktivně vychytává potřebný jód v podobě jodidového iontu (I^-) z krve. Tento příjem je řízen tyreotropinem (TSH), který je produkován předním lalokem hypofýzy. Doporučený příjem jódu je 150 – 200 mg na den. Při příjmu menším než 50mg/den není tyreoida schopna udržet přiměřenou hormonální sekreci, zvětšuje se a vzniká struma, někdy i hypotyreóza. Zásobní množství jódu je ve štítné žláze značné a je ochranou před obdobím eventuálního deficitu. (17)

Štítná žláza patří k nejvýznamnějším žlázám s vnitřní sekrecí. Hormony vylučované přímo do krve se pak dostávají do celého lidského organismu a umožňují jeho správný vývoj a činnost. V hormonech obsažený jód se do těla dostává potravou.

Česká republika leží v oblasti, kde je jódu nedostatek, je nezbytné jej dodávat organismu cíleně, např. jódováním kuchyňské soli. Pokud je jódu v organismu

nedostatek, nedokáže štítná žláza produkovat potřebné množství hormonů. Jeho nedostatek vede jednak k nepříznivým změnám v celém organismu, jednak se odráží i na stavu štítné žlázy, která se zvětšuje a uzlovatí. Jako většina orgánů v lidském těle i štítná žláza trpí celou řadou chorob od prostého zvětšení, přes zvýšení a sníženou činnost různého původu až po záněty a nádory.(1, 24)

1.1.1 Vliv na metabolismus

Účinky hormonů štítné žlázy mají vliv na celý organismus. Největší vliv mají na glukózový, lipidový i proteinový metabolismus, gastrointestinální systém, na vývoj organismu a nervovou činnost. Zvyšují úroveň bazálního metabolismu a spotřebu kyslíku většiny tkání, ovlivňují látkovou přeměnu živin a potencují účinek jiných hormonů, jako jsou katecholaminy (např. adrenalin) nebo kortizol.

Existuje genetická predispozice k familiárnímu výskytu některých chorob. U onemocnění štítné žlázy se rodinná zátěž vyskytuje až ve 40%. Virové či jiné infekční onemocnění a některé léky mohou iniciovat tyreotoxikózu i hypotyreózu. Stres a vysoká psychická zátěž často předchází tyreotoxikóze Gravesova – Basedowova typu, těhotenství může aktivovat autoimunitní tyreoidální poruchy.(17)

1.1.2 Regulace štítné žlázy

Regulace probíhá po ose hypotalamus–adenohypofýza–štítná žláza. Z hypotalamu se uvolňuje neurosekreční hormon tyreoliberin (tyreotropin releasing hormon TRH). TRH je tripeptid (GluHisPro), jeho sekrece je tlumena vysokými hladinami trijodtyroninu a tyroxinu v krvi.(23)

TRH vyvolává sekreci TSH v předním laloku hypofýzy (adenohypofýze). TSH se váže na své receptory na membráně tyreocytu, jeho sekrece se inhibuje somatostatinem.

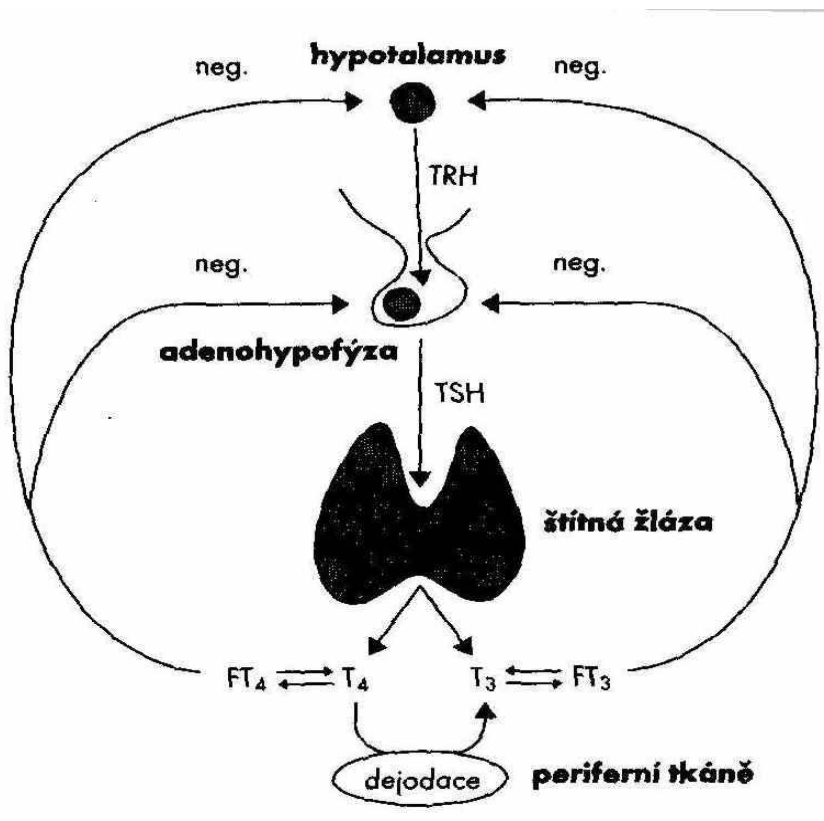
Hypotalamus zabezpečuje integrační kontrolu činnosti autonomního nervového systému a endokrinního systému. Obecně je činnost hypotalamu spojována s řízením základních životních funkcí, které udržují stálost vnitřního prostředí organismu (homeostázu) a s řízením určitých emočních projevů chování.

Regulační hormony jsou vyplavovány v pulzech a krvi hypofyzárních portálních vén jsou transportovány do adenohypofýzy, kde regulují množství hormonů (tropinů) produkovaných žlázovými buňkami (mimo TSH jsou to adrenokortikotropní hormon – ACTH, folikulostimulační hormon – FSH a luteinizační hormon – LH).

Hypotalamus citlivě reaguje na množství hormonů přítomných v oběhu. Když hladina hormonů štítné žlázy klesne pod určitou úroveň, uvolní hypofýza do oběhu TSH, který stimuluje štítnou žlázu k syntéze a produkci většího množství hormonů. Když je hladina T_3 a T_4 dostatečná, sníží hypofýza sekreci TSH a štítná žláza redukuje množství vylučovaných hormonů.(16, 17)

Funkční stav hypofýzy zjišťujeme laboratorními metodami, tj., zda její onemocnění působí její hypofunkci nebo naopak hyperfunkční syndromy. Nedostatek i hyperfunkce mohou být důsledkem buď onemocnění vlastní hypofýzy nebo endokrinního hypotalamu.(26)

Obrázek 1: Hypotalamo – hypofyzární regulace činnosti štítné žlázy



1.1.3 Vyšetření štítné žlázy

Porucha funkce štítné žlázy je nejčastějším endokrinním onemocněním a je častější u žen. Velkou výhodou tohoto onemocnění je ale fakt, že holze při včasné diagnóze poměrně nenáročně a velmi úspěšně léčit.

1.1.3.1 Somatické vyšetření

Při vyšetření štítné žlázy je nezbytná dobrá anamnéza. Důležité jsou informace o změně váhy, změření pulzu nejen v sedě, ale i v leže po zklidnění (odvedení pozornosti), měření tlaku provádíme opakovaně, velký systolicko – diastolický rozdíl podpoří diagnózu hypertyreózy. Jsou patrné změny chování pacienta: agitovanost, logorea, těkavost a zpomalenost podporuje diagnózu hypertyreózy. Hlas u hypertyreózy může být třesavý, přeskakující, u hypotyreózy je naopak hrubý, někdy s neobratnou artikulací. Přítomnost ekzémů podporuje autoimunitní etiologii. U hypotyreóz bývá často suchá pokožka, u plně rozvinuté formy je pokožka bledá až voskově nažloutlá.

U tyreotoxikózy nechybí teplá až opocená akra a často je nápadný dermatografismus. Pretibiální myxedém bývá na bérkách u autoimunitních tyreoidálních poruch. Ochlupení může být u hypotyreózy prořídle, nekvalitní jemné vlasy našedlé barvy, bez lesku. Funkční změny bývají provázeny očními příznaky: otoky horních víček provázejí hypotyreózu. Svalstvo bývá u rozvinuté hypotyreózy tuhé, často bolestivé. U tyreotoxikóz pozorujeme svalovou hypotrofii.(16, 17, 26)

1.1.3.2 Laboratorní vyšetření

V základním laboratorním vyšetření existuje nápadně vysoká sedimentace – FW (někdy i nad 100/h) pouze u akutní a subakutní tyreoiditidy. U ostatních tyreoidálních onemocnění nejsou změny FW obvyklé. Anémie bývá častá u hypotyreózy. Mírná hyperglykémie může být důsledkem hypertyreózy. Snížení magnézia v krvi je jeden ze symptomů hypertyreózy. Mikrosomální protilátky (protilátky proti štítné žláze), zřetelné zvýšení – chronická tyreoiditida, Hashimotova tyreoiditida. Mírné zvýšení – primární

myxedém, hypotyreóza a Gravesova Basedovova nemoc. Časté jsou též změny v hladinách cholesterolu, AST a ALT jak u hypotyreóz, tak u hypertyreóz. (26)

Odběr krve ke stanovení tyreoidálních hormonů lze provést i v průběhu dne, pokud je vyšetřovaný bez medikace. Pokud pacient léky užívá, má být krev ke stanovení TSH, T₄ či T₃ odebrána až za 24 hodin od poslední aplikace léku. (17)

1.1.3.3 Ultrasonografie

Ultrasonografie štítné žlázy je nedílnou součástí tyreoidálního vyšetření, poskytuje informace o velikosti, uložení, vztahu k okolním strukturám a pohyblivosti štítné žlázy. Dále pak o přítomnosti uzlů, jejich charakteru, i o celkové struktuře tkáně tyreoidy. Velký význam má ultrasonografie štítné žlázy při neonatálním vyšetření, kdy potvrdí případnou atyreózu, či další odchylky u novorozenců. Její význam spočívá i v tom, že je zde možnost opakovaného vyšetření bez rizika a není potřeba zvláštní přípravy pacienta k výkonu. (17)

1.1.3.4 Scintigrafie

Scintigrafie štítné žlázy byla po léta pro tyreoidologii nezbytná. Jde o radioizopové vyšetření, při němž se hodnotí rozložení izotopu ve vyšetřovaném orgánu. Umožňuje zhodnotit funkční stav a eventuální chorobné změny (např. nádory). Provádí se na odděleních nukleární medicíny. Použitá dávka radiofarmaka je velmi malá. Samo vyšetření není pro pacienta příliš zatěžující. V dnešní době je však nahrazována vyšetřením ultrazvukem. Indikace k scintigrafickému vyšetření se dnes zúžily na několik diagnóz, ve kterých je nezastupitelná např. při pátrání po retrosternální strumě nebo po metastázách a recidivě karcinomu štítné žlázy. (17)

1.1.3.5 Aspirační biopsie štítné žlázy (FNAB)

Biopsie tyreoidy se provádí ambulantně, lokální anestéze není nutná. Kromě krvácivých stavů výkon nemá kontraindikace. Používá se tenká jehla a aspirovaný materiál je hodnocen jak makroskopicky, tak i cytologicky. Zpracovává se jako

hematologický nátěr. Výkon je nenáročný, snadno opakovatelný a měl by být indikován u všech nejasných nálezů na štítné žláze. (17)

1.1.3.6 Screening kongenitální hypotyreózy

Pátý den po narození se provádí odběr krve z paty novorozenců pro přímé stanovení TSH ze séra nebo je možné stanovit TSH v kapce plné krve zachycené na filtračním papíře.

U hodnot vyšších než 20 mU/L je nutné provést kontrolní náběr a opakovat stanovení. Koncentrace TSH 50 – 100 mU/L jsou vysoce podezřelé. Koncentrace vyšší než 100 mIU/L svědčí pro kongenitální hypotyreózu. (8, 15)

1.1.3.7 TRH stimulační test

Při hodnotách TSH mezi 0,1 – 0,3 mU/L popř. 3,5 – 10 mU/L je možné pro odhalení latentní funkční poruchy provést TRH stimulační test, který spočívá v aplikaci TRH a vyšetření hladin TSH v příslušných intervalech podle způsobu aplikace TRH.

Koncentrace TSH (mU/L) by měla vzrůst na 2 – 20 mU/l. Pokud je nárůst vyšší než 25 mIU/l jedná se o hypotyreózu, poruchu využití jódu, extrémní alimentární nedostatek jódu. Ke správnému určení diagnózy pomůže stanovit hladiny T_3 a T_4 . Test není vhodné provádět v těhotenství. (17, 26)

1.1.4 Parametry funkce štítné žlázy

1.1.4.1 Tyreotropní hormon (TSH)

Štítnou žlázu stimulující hormon (thyroid-stimulating hormone) je glykoproteid o molekulové hmotnosti 28 kDa se dvěma nekovalentně vázanými podjednotkami. Alfa podjednotka je podobná FSH (folikuly stimulačnímu hormonu), hCG (lidskému choriovému gonadotropinu) a LH (luteinizačnímu hormonu). Beta podjednotka TSH je unikátní a určuje specifické biochemické a imunologické vlastnosti tohoto hormonu. TSH je syntetizován a vylučován předním lalokem hypofýzy, která je k této sekreci stimulována TRH (thyrotropin–releasing hormone), produkovaným hypothalamem.

Uvolnění TRH je ovlivněno negativní zpětnou vazbou. Primární funkcí TSH je regulace syntézy a sekrece hormonů štítné žlázy. TSH se vylučuje pulzativně a podléhá cirkadiálnímu rytmu s o něco vyššími nočními koncentracemi.

TSH se váže na specifický buněčný receptor na povrchu thyreoidálních buněk a uplatňuje se při stimulaci buněčné reprodukce a hypertrofie a zároveň stimuluje štítnou žlázu k syntéze a vylučování T_3 a T_4 .

Schopnost kvantifikace hladin TSH je důležitá pro hodnocení funkce štítné žlázy a je zvláště užitečná v diferenciální diagnostice primárních (thyreoidních), sekundárních (hypofyzárních) a terciálních (hypotalamických) hypothyreoidismů. U primárních hypothyreózy je TSH významně zvýšeno, kdežto u sekundárních a terciálních hypothyreózy je koncentrace TSH nízká.

TSH stanovení se zvýšenou citlivostí a specificitou poskytuje v dnešní době primární diagnostický nástroj k rozlišení hyperthyreoidních a euthyreoidních pacientů. Vztah mezi koncentrací FT_4 a produkcí TSH je logaritmicko–lineární, pokles FT_4 na polovinu způsobí vzrůst TSH 160 krát, proto má stanovení TSH klíčovou úlohu.(17)

Při jasně patologických hodnotách TSH (pod 0,1 a nad 10 mU/L) postačuje k potvrzení hypertyreózy nález zvýšených sérových koncentrací T_4 a T_3 . K potvrzení hypothyreózy postačuje současný nález snížených koncentrací FT_4 .

Při normálních koncentracích FT_4 a FT_3 může být produkce TSH poškozena ohraničenými či diseminovanými autonomiemi, které jsou patrné na scintigrafii (preklinické nebo latentní hypertyreózy), u těžce nemocných pacientů či pacientů na intenzivní péči. Nízké hodnoty TSH (pod 0,1 mU/L) jsou poměrně časté u starých lidí.

Hladina TSH se snižuje při užívání těchto léků – kortikoidů, apomorfínu, dopaminu, verapamilu, difenylhydantoinu, heparinu. Ke zvýšení hladiny TSH dochází při užívání – chlorpromazinu, haloperidolu, metoclopramidu a preparátů s obsahem jódu.(16, 17)

1.1.4.2 Hormony štítné žlázy

Hormony štítné žlázy jsou tyroxin (T_4), trijodtyronin (T_3) a reverzní trijodtyronin (rT_3). Většina hormonů cirkulujících v krvi je vázána na transportní bílkoviny a tudíž biologicky inaktivní. Biologickou aktivitu vykazuje jen malá část hormonů, která se v krvi vyskytuje ve volné formě (FT_4 a FT_3). Stanovení celkových koncentrací hormonů štítné žlázy (TT_3 a TT_4) má diagnostickou hodnotu pouze v případě, že není změněna vazebná kapacita transportních bílkovin (užíváním nejrůznějších léků, závažným celkovým onemocněním). Proto se doporučuje stanovit přímo hladiny volných frakcí tyreoidálních hormonů (FT_3 a FT_4). (17, 26)

Hladina tyreoidálních hormonů v krvi závisí na nitrobuněčné proteosyntéze tyreoglobulinu (TG), na dostatečném množství jódu, sekreční aktivitě hypofýzy, koncentraci a funkčním stavu transportních bílkovin a na degradaci hormonů v játrech, ledvinách a svalech. (17)

1.1.4.2.1 Tyroxin, T_4 (celkový – TT_4 , volný – FT_4)

Tyroxin (3,5,3',5'-tetrajodthyronin, L-thyroxin nebo T_4) je hormonem syntetizovaným a secernovaným štítnou žlázou. Denní produkce je asi 80 μg . Je to vlastně prohormon, protože v tkáních se dejodázami přeměňuje na trijodtyronin. Vylučování do cirkulace je závislé na hypofyzárním hormonu TSH a je regulováno pomocí negativní zpětné vazby zahrnující štítnou žlázu, hypofýzu a hypotalamus. (17, 26)

V séru se tyroxin váže na bílkovinné nosiče, hlavní transportní bílkovinou je vazebný globulin pro tyroxin (TBG), který váže 70% tyroxinu. Ostatní tyroxin se dělí mezi albumin a prealbumin. Pouze 0,04% celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT_4), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Hladina celkového tyroxinu je výrazně ovlivňována koncentrací sérových proteinů, z toho důvodu se preferuje stanovení FT_4 .

Hladiny TBG se zvyšují v graviditě, při léčbě estrogeny např. (hormonální antikoncepce), u osob užívajících návykové drogy, akutní i chronické hepatitidy, jaterní cirhózy a akutní intermitentní porfyrie a mohou být podmíněny geneticky. U zdravých jedinců zůstávají hladiny TBG relativně stálé.

Při malnutrici, hypoproteinémiích, renálních onemocněních nebo při léčbě glukokortikoidy a androgeny jsou naopak hodnoty TBG nižší.(16)

Oproti TBG s hladinami FT₄ interferují jen některá léčiva. Koncentraci FT₄ zvyšují léky, které vytěsní tyroxin z vazby na TBG, jako například furosemid, heparin, nesteroidní antirevmatika, salicyláty. Hladiny FT₄ snižují léky, které zvýší jeho metabolismus v játrech, například antiepileptika. (16)

Stanovení tyroxinu používáme k potvrzení hypotyreózy či hypertyreózy, které byly diagnostikovány z vyšetření TSH. Z výše uvedených důvodů je hlavním testem stanovení FT₄, podle kterého sledujeme efekt léčby hyperfunkce štítné žlázy tyreostatiky a umožňuje diagnostiku centrální hypotyreózy v těch případech, kde není zvýšeno TSH.

Při diagnostice hypertyreózy, v případě zcela snížených hodnot TSH, znamenají zvýšené hladiny FT₄ a FT₃ potvrzení diagnózy. Při izolované T₃ hypertyreóze může být koncentrace FT₄ mírně zvýšená, přestože koncentrace TT₄ je ještě v referenčním rozmezí. Při začínající hypotyreóze klesají hladiny FT₄ dříve než TT₄. K potvrzení diagnózy hypotyreózy při snížených hladinách FT₄ a TT₄ slouží nález zvýšené koncentrace TSH nebo přehnaná odpověď TSH na TRH stimulaci.

Zvýšené hladiny FT₄ nemusí vždy znamenat zvýšení produkce hormonů štítné žlázy. Hladiny FT₄ mohou být ovlivněny některými léky nebo závažným onemocněním, které je lokalizováno mimo štítnou žlázu. (16)

1.1.4.2.2 Trijodtyronin, T₃ (celkový – T₃, volný – T₃)

T₃ se vyskytuje v séru ve volné, biologicky aktivní formě (FT₃) v 0,1 - 0,3%, zatímco asi 99,8% je vázáno na transportní proteiny.(2) Koncentrace TT₃ je tedy závislá na změnách vazebné kapacity transportních proteinů. Oproti T₄ je vazba T₃ na plazmatické proteiny 10x slabší. Přesto se preferuje stanovení FT₃ namísto TT₃ ze stejných důvodů jako u tyroxinu. T₃ se nevyužívá k základním diagnózám. Vyšetření není spolehlivým testem tyreoidální funkce, zejména ne při posuzování hypotyreózy. Asi 1/4 zdravých lidí má subnormální hladiny T₃ a u hypotyreózních se snižuje hladina T₃ mnohem později v průběhu choroby než T₄. T₃ bývá často snížen u těžkých nebo protražovaných onemocnění organismu s katabolismem. Jedná se o tzv. „syndrom

nízkého T_3 při netyreoidálním onemocnění“. Při těžších stavech je snížen i sérový tyroxin tzv. („syndrom nízkého $T_3 - T_4$ “).

Stanovení FT_3 je indikováno při diagnostice tzv. T_3 toxikózy, hypertyreózy s převážnou sekrecí trijodtyroninu (asi 5% hypertyreóz), kdy je sice suprimován TSH, ale FT_4 je normální. Je také využíváno ke kontrole adekvátní léčby u centrálních hypotyreóz spolu s FT_4 .(17)

Koncentrace TT_3 a FT_3 jsou závislé mimo tyroidální sekrece a vazby na transportní proteiny též na periferní konverzi T_4 na T_3 . Pokud je tato konverze snížena, snižují se i hladiny TT_3 a FT_3 například vlivem léků (amiodaron, PT4)

Příčinou může být těžké celkové onemocnění, užívání léků (glukokortikoidy, propranolol, amiodaron), ale i vysoký věk pacienta. U starších lidí nalézáme hladiny T_3 asi o 10–50% nižší než u mladší populace. Snížené koncentrace T_3 v důsledku snížené periferní konverze T_4 na T_3 se vyskytují u mužů nad 60 let a u žen nad 70 let.

Při nedostatku jódu zaznamenáváme kompenzační zvýšení koncentrací TT_3 a FT_3 . Při diagnóze hypotyreózy mohou hladiny TT_3 a FT_3 po dlouhou dobu setrvávat na spodní hranici normálu, protože zvýšená periferní konverze z T_4 na T_3 je kompenzačním mechanismem při snížené produkci T_4 . (17)

1.1.4.2.3 Reverzní T_3 (rT_3)

Při těžkých extratyroidálních onemocněních mohou koncentrace T_3 poklesnout a koncentrace RT_3 prudce stoupnout. Stav nízkého T_3 , můžeme pozorovat u novorozenců, u těžce nemocných dospělých pacientů, při jaterních poruchách, pod vlivem některých léků (glukokortikoidy, antiarytmika, betablokátory, PT4). Po určité době se může přidat pokles T_4 , přičemž koncentrace FT_4 zůstává normální, nebo je zvýšená.(2)

Koeficient TT_3/rT_3 může být, při sledování pacientů s těžkým celkovým onemocněním, důležitým parametrem zhoršení stavu pacienta. Pro běžnou diagnostiku funkčních poruch štítné žlázy nemá stanovení rT_3 význam. (17)

1.1.4.3 Autoprotilátky

Některá onemocnění štítné žlázy mohou mít autoimunitní původ. Stanovení hladin autoprotilátek patří proto vedle vyšetření TSH a FT₄ k nejdůležitějším diagnostickým parametrům. Vyšetřování protilátek proti štítné žláze, stejně jako ostatních markerů poruch funkce štítné žlázy je vhodné provádět stále stejnou metodikou, nelze sjednotit ani referenční meze mezi výrobci.

1.1.4.4 Protilátky proti TSH receptoru (a-rTSH, TRAK)

Autoprotilátky proti TSH-receptorům, obsaženým v buněčné membráně buněk štítné žlázy, tvoří protilátky jednoho typu. Jedná se o skupinu protilátek, které se sice váží na buněčný receptor pro TSH, ale vykazují někdy zcela odlišnou odpověď buněk štítné žlázy. Některé protilátky se váží na TSH-receptor a přitom imitují funkci přirozeného ligandu TSH (thyroid stimulating immunoglobulin – TSI), jiné protilátky se vyznačují větší vazebnou schopností k receptorům než vykazuje přirozený ligand TSH. Tím dochází k déle trvající stimulaci buněk štítné žlázy než u přirozeného ligandu, z čehož pramení i přetrvávající produkce tyroxinu a trijodtyroninu (long acting thyroid stimulation – LATS). Další typ protilátek vazbou na receptor tento receptor zablokuje (thyroid-receptor binding and inhibiting antibodies – TBAB) a blokuje produkci tyreoidálních hormonů.

A-rTSH jsou markerem pro Gravesovu Basedovu chorobu. V akutní fázi hypertyreózy jsou v 80 – 85% pozitivní, později při léčbě klesá prevalence těchto protilátek na 40 – 60%. Pacienti s eutyreoidní strumou, akutní, subakutní nebo chronickou tyreoiditidou mají a-rTSH pozitivní jen v méně než 10% případů. (17, 26)

1.1.4.5 Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO)

Protilátky proti tyreoidální peroxidáze jsou na membráně vázaný glykosylovaný hem obsahující protein nalézající se v apikální membráně folikulárních buněk štítné žlázy a TPO odpovídá mikrozomálním protilátkám, katalyzuje syntézu tyreoidních hormonů, T₃ a T₄, jodaci tyrosinových skupin na výsledný thyreoglobulin. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy je charakterizováno právě přítomností anti TPO.

Hodnoty anti TPO protilátek jsou zvýšeny u více než 90% pacientů s aktivní autoimunní tyreoiditidou. Hladina anti TPO zvýšená nad 1000 kU/l je diagnostická jako autoimunní postižení štítné žlázy. Méně zřetelné je zvýšení u Gravesovy–Basedowovy choroby, kde jsou anti TPO přítomny asi u 3/4 nemocných. Protilátky jsou zvýšeny u žen po porodu u porodní tyreoiditidy. Vysoké koncentrace anti TPO během těhotenství mohou způsobit potrat nebo negativně ovlivnit pokusy o in vitro fertilizaci. (10, 20, 22)

Zvýšené hodnoty anti TPO mohou být zjišťovány i u zdravých jedinců s normální funkcí štítné žlázy. (17)

1.1.4.6 Protilátky proti tyreoglobulinu (anti–TG)

Tyreoglobulin je z doposud neznámých příčin silným autoantigenem. Vysoké hladiny anti–TG (a též anti–TPO) jsou charakteristické pro Hashimotovu tyreoiditidu. Důležité je sledování autoprotilátek zejména při monitorování průběhu Hashimotovy tyreoiditidy.

Mírně zvýšené hladiny anti–TG se nacházejí asi u 7% zdravé populace a jejich výskyt se zvyšuje s věkem, takže jsou přítomny asi u 15% zdravých žen po 60 roku života. (17)

1.1.4.7 Protilátky proti T₃ a T₄

Extrémně vysoké nebo nízké hladiny FT₃ či FT₄, zejména u eutyreoidních pacientů, bez klinických příznaků, vedou k podezření na výskyt autoprotilátek proti T₃ resp. T₄. Prevalence výskytu je přibližně 40 případů na 100 000 vyšetření. Je možné, že prevalence výskytu autoprotilátek proti T₃ a T₄ je vyšší, protilátky však nejsou odhaleny, protože jsou absorbovány antigenem. Na anti–T₃ a T₄ se dnes nahlíží jako na podtřídy anti–TG. (17)

1.1.4.8 Tyroxin vázící globulin (TBG)

Stanovení TBG slouží především k vyhledávání vrozených odchylek v koncentracích TBG, ať geneticky zvýšených či snížených koncentrací TBG. Hladiny TBG se zvyšují v graviditě, při léčbě estrogeny, u osob užívajících návykové drogy,

akutní i chronické hepatitidy a dalších chorob, ale mohou být i podmíněny geneticky. TBG se snižuje u hypoproteinémií, při malnutrici, renální onemocnění (nefrotický syndrom, chronická renální insuficience včetně léčené chronickou intermitentní hemodialýzou) při léčbě glukokortikoidy a androgeny. (17)

1.1.4.9 Tyreoglobulin (TG)

Lidský tyreoglobulin je glykoprotein, obsahující jód, o molekulové hmotnosti 660 kDa. Přibližně 70% molekuly se skládá ze tří opakujících se podjednotek, zbývajících 30% vykazuje zřetelnou homologii s acetylcholinesterázou. Ta je nezbytná k uvolnění hormonů T₃ a T₄.

TG je za normálních podmínek syntetizován ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Jeho syntéza je řízena TSH. Poločas v plazmě je 3 – 4 dny.

Hladiny TG se mohou zvyšovat při různých funkčních poruchách štítné žlázy. Jeho vyšetření má největší význam při recidivách a generalizaci u nemocných po operaci a ozáření folikulárního a papilárního karcinomu. Předpoklad úspěšné léčby je eliminace veškeré tyreoidální tkáně. Po úspěšné totální tyreidektomii a eliminaci zbytků štítné žlázy radiojodem či externím ozářením by měl být tyreoglobulin nižší než 5 µg/l. Další využití je v pediatrické endokrinologii při diagnóze úplného kongenitálního chybění štítné žlázy a při diagnostice předávkování tyreoidálních hormonů, kde jsou jeho hladiny potlačené. (17, 26)

1.1.4.10 Kalcitonin

Kalcitonin je peptidový hormon, který je tvořen v parafolikulárních C–buňkách štítné žlázy. Jeho fyziologickým úkolem je snižovat sérové kalcium. Hladiny kalcitoninu se liší podle použité metody: v séru jsou vyšší než v plazmě. Snižují se s věkem, stoupají v graviditě a laktaci.

Klinicky se využívá k diagnostice a při vyhledávání medulárního karcinomu. Vyšetřuje se proto u všech nejasných uzlů při cytologickém vyšetření. (17)

1.2 Poruchy štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie se stoupající frekvencí, postihují 5 – 7 % populace s výrazně nerovnoměrným rozložením. Funkční postižení, především hypotyreóza, však probíhá velmi často nepozorovaně. Ženy jsou postiženy častěji než muži (poměr 4–6:1), většinou prevalence stoupá s věkem, např. ženy nad 45 – 50 let jsou postiženy v 15 – 20 %. Tato skupina pacientů postižená poruchou funkce štítné žlázy má řadu dalších projevů jako je únava, snížená výkonnost, spavost, sklon k depresím, suchá kůže. Důsledky neléčené hypotyreózy jsou závažné: jsou spojeny s poruchami lipidů, což ve svých důsledcích vede k rozvoji aterosklerózy a ICHS, s poruchami krvevorbny – především bývá anemie, obtíže gastrointestinálního traktu a deprese i předčasnému stárnutí a zhoršuje se celková kvalita života. Včasná diagnóza a adekvátní léčba omezují výrazně vliv dlouhodobých komplikací, zlepší a zlevní léčbu základního onemocnění a významnou měrou přispěje ke kvalitě života těchto žen. (16)

1.2.1 Choroby z nedostatku jódu

Jednou z příčin poruch štítné žlázy může být také nedostatek jódu. Ten u nás přetrvává již dlouhá léta a vede ke zvětšení štítné žlázy. Dříve toto onemocnění postihovalo většinu obyvatel určitých regionů. Někde se vyskytoval natolik závažný nedostatek jódu, že vedl mnohdy k poruchám vývoje dítěte v děloze matky a k narození těžce postiženého jedince. (24, 25)

Kreténismus se v naší populaci nyní již nevyskytuje, ale odhaduje se, že celosvětově se dosud rodí asi 100 tisíc takto postižených dětí ročně. I mírnější stupeň nedostatku jódu však negativně ovlivňuje správný růst a vyžívání lidského organismu, takže vznikají poruchy plodnosti, komplikace v průběhu těhotenství a zvýšená novorozenecká a kojenecká úmrtnost. Plošný mírný nedostatek jódu pravděpodobně snižuje celkovou tělesnou i duševní kvalitu obyvatelstva v celých velkých regionech. Zvětšení štítné žlázy neboli struma může mít kromě nedostatku jódu celou řadu dalších příčin, na základě kterých se mohou projevat její různé choroby. Nedostatek jódu je

však u nás příčinou nejčastější. Choroby z nedostatku jódu je možno zvládnout jeho zvýšeným příivodem do organismu. Významným zdrojem jódu jsou mořské ryby a další mořské produkty. Hlavním zdrojem jódu je u nás jodizovaná sůl. (15, 25)

1.2.2 Zvětšení štítné žlázy (struma)

Struma je označením pro poruchu funkce štítné žlázy. Jde o důsledek nedostatečného příjmu jódu. Pokud zvětšení postihuje celou štítnou žlázu, jedná se o difuzní strumu, pokud se ve žláze vytváří jeden nebo více uzlů, pak se jedná o strumu uzlovou. Vyšetření strumy a určení její povahy je úkolem lékaře, který k tomu používá různá pomocná vyšetření od analýzy krve a sonografického vyšetření krku, až po punkci štítné žlázy tenkou jehlou. Léčba strumy závisí na příčině. Některé její formy jsou léčitelné medikamentózně, v některých případech je nutno přistoupit k léčbě chirurgické. Ta spočívá v odstranění celé štítné žlázy nebo její části. Operací léčba nekončí a je nutné pravidelné, nepřetržité sledování pacienta. Po odstranění celé žlázy nebo její většiny je nutno její činnost nahradit podáváním léků obsahujících hormony žlázy.

V diagnostice strumy se kromě klinického vyšetření uplatňují především zobrazovací metody jako ultrasonografie štítné žlázy doplněná případně cytologickým vyšetřením z aspirační biopsie tenkou jehlou, a dále dle potřeby rtg horní hrudní apertury, vyšetřením počítačovou tomografií a scintigrafií štítné žlázy. (16)

1.2.3 Hypofunkce

Nedostatek hormonů štítné žlázy se projevuje zpomalením prakticky všech dějů v organismu. Hypotyreóza se vyskytuje zejména u starších občanů a daleko více u žen, kde může postihovat až 15 % ženské populace tohoto věku. Může být spojena se zvětšením štítné žlázy, ale častěji je štítná žláza nehmatná a někdy zcela chybí. Nejčastější příčinou je chronický zánět, který žlázu postupně poškozují a ničí. Nezanedbatelnou příčinou jsou předchozí operace štítné žlázy, eventuálně léčba radiojodem.

Hypotyreóza může vznikat i dlouhá léta po léčebných zákrocích, proto musí být

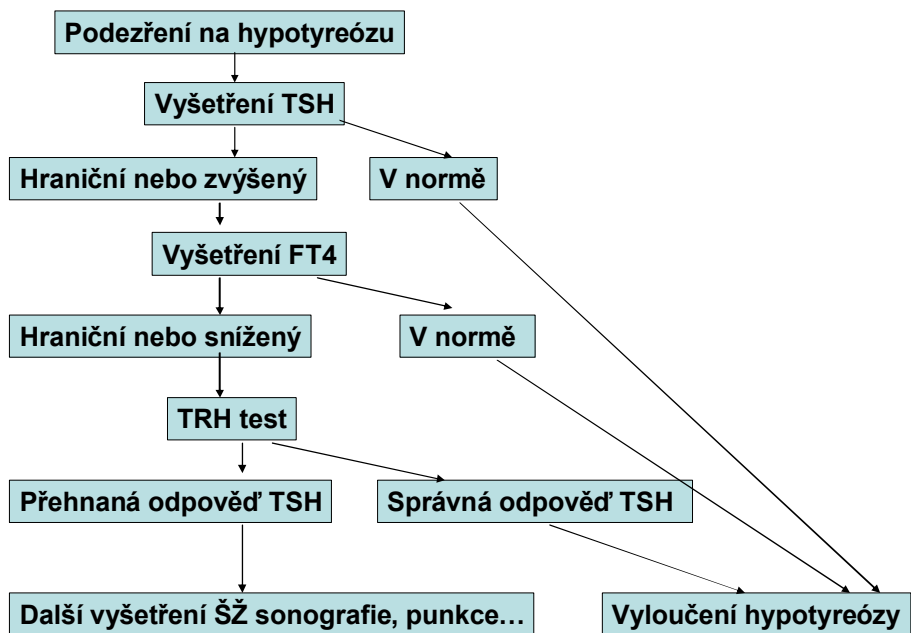
tito pacienti trvale sledováni. K základním příznakům hypotyreózy patří únava, zimomřivost, spavost, celková zpomalenost a snížená výkonnost tělesná i duševní. Pacient může mít sklon k zácpě a nadýmání, stěhovavé bolesti svalů a kloubů, pocity těžkého a neohrabaného jazyka. Kůže je bledá, suchá a hrubá, víčka i jazyk oteklé, vlasy hrubé, lomivé. (17)

Lékař obvykle zjistí zpomalení srdečního tepu a četné změny laboratorních nálezů v krvi. Z obvyklých testů se zjišťuje zvýšení celkového cholesterolu a dalších lipidů, kreatinkinázy (CK), transamináz (především AST) a laktátdehydrogenázy (LD). Alkalická fosfatáza (ALP) bývá snížena. U většiny nemocných s dlouhodobou hypotyreózou jsou výrazně zvýšeny hladiny sérového myoglobinu. U řady z nich, je zvýšený cholesterol, což vede k podezření na celkovou arteriosklerózu a nemocní jsou někdy dlouhou dobu léčeni právě pro tuto chorobu. (26)

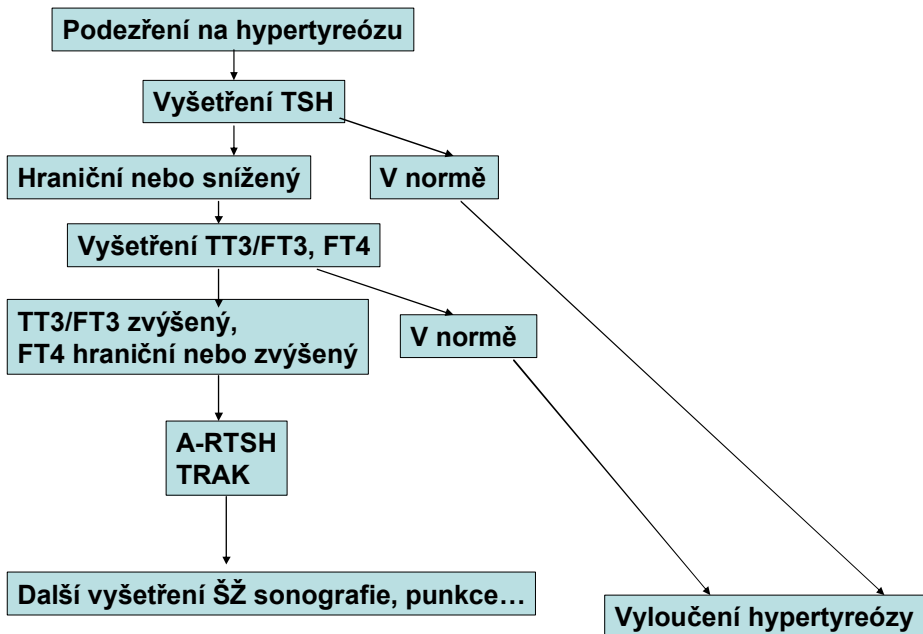
Při hypotyreóze je nutné užívání hormonů štítné žlázy. Pacient by měl důsledně dodržovat doporučené dávkování. Také je nutné lékařské sledování každého pacienta.

V diferenciální diagnóze hypotyreózy se objevuje často tzv. syndrom nízkého T_3 , resp. T_3 i T_4 , což znamená snížení především T_3 , ale někdy obou hormonů při netyreoidálních onemocněních (chronické a těžké akutní stavy). Vyšetření TSH dává přitom obvykle normální hodnoty, pouze v zotavovací fázi dochází k přechodnému vzestupu TSH s následnou normalizací T_3 a T_4 . Syndrom se vysvětluje jako ochrana organismu v katabolickém stavu před dalším katabolickým působením hormonů štítné žlázy. Vyšetřovací postup při podezření na hypotyreózu je schematicky znázorněn na obr. 2. (26)

Obrázek 2 Postup vyšetřování při podezření na hypotyreózu



Obrázek 3 Postup vyšetřování při podezření na hypertyreózu



1.2.4 Zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza, tyreotoxikóza)

Vyšetřovací postup při podezření na hypertyreózu je schematicky znázorněn na obr. 3. Zvláštní situace může nastat v graviditě, kdy v prvním trimestru zejména u žen s hyperemesis gravidarum dochází k nadměrnému zvýšení choriového gonadotropinu (hCG). Ten je ve vysokých titrech stimulatorem tvorby tyreoidálních hormonů prostřednictvím receptorů pro TSH.

Z běžných laboratorních metod zjišťujeme u hypertyreózy snížený celkový cholesterol, zvýšený kreatinin, zvýšené alkalické fosfatázy, někde zvýšené sérové kalcium a fosfor. Je vyvolána zvýšenou produkcí hormonů ve štítné žláze. Příčiny mohou být různé. K nejčastějším patří stimulace žlázy při chronickém autoimunitním postižení, kdy je štítná žláza drážděna ke zvýšené činnosti. Dále může jít o nezávislou (autonomní) funkci části štítné žlázy, obvykle uzlu, jejíž činnost překračuje potřeby organismu. Další příčin je mnoho a jsou však vzácnější. (16, 17)

Příznaky a nálezy tvoří zrcadlový obraz popsaných změn u hypotyreózy. Nemocný je překotný, předrážděný, trpí nespavostí, pocity horka, více se potí, stěžuje si na bušení srdce, jeho váha klesá i při dobré chuti k jídlu a zvýšeném příjmu potravy, časté jsou průjmy. Později se objevuje svalová slabost, postižený obtížně nastupuje do autobusu, tramvaje, jde do schodů atd. V některých případech se objevují oční příznaky – pálení v očích, slzení, dvojitě vidění, protruze bulbů. (16, 17)

Lékař zjistí zrychlenou, někdy i nepravidelnou srdeční činnost, svalovou slabost, jemnou, teplou, opocenou kůži, někdy vystupování očních bulbů se zarudnutím spojivek a poruchou jejich pohyblivosti. Typické jsou změny mnoha laboratorních nálezů včetně zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy. Struma je většinou přítomna. Po zjištění diagnózy lékař zahájí podávání léků, které činnost štítné žlázy tlumí. Ty vedou po dvou až čtyřech měsících k úpravě chorobných příznaků a změn. Někdy jejich dlouhodobé podávání chorobu zcela zvládne. Jindy je pro zklidnění nutno odstranit štítnou žlázu nebo její část chirurgicky. (26) Léčba radiojodem, která se běžně provádí v některých zemích (např. v USA), je u nás vyhrazena pouze komplikovaným případům, zejména při postižení očí. I pak se většinou provádí v kombinaci s léčbou chirurgickou. Komplikovaná je někdy léčba očního postižení při tyreotoxikóze, která pak vyžaduje spolupráci celého týmu odborníků. Po úspěšné chirurgické léčbě je rovněž

nutno pacienta nadále sledovat, protože může dojít k obnovení strumy, opakovaným projevům zvýšené činnosti nebo poklesu funkce až do jasné hypotyreózy. (17)

1.2.5 Záněty štítné žlázy

Tyto záněty byly donedávna považovány za vzácné choroby. Dnes je však jasné, že v oblastech s dostatečným přísunem jódu do organismu jsou nejčastějšími chorobami štítné žlázy vůbec. Postihují 2 – 3 % celkové populace, u žen středního a vyššího věku jsou podstatně častější. Hypotyreóza vzniká nejčastěji právě na základě chronických zánětů.

Zánětů štítné žlázy je celá řada. Příčinu některých dobře známe, u jiných jsou naše znalosti zatím neúplné. Subakutní zánět vzniká náhle, obvykle v návaznosti na běžné chřipkové onemocnění. Projevují se výraznými příznaky místními (bolesti na krku, které často přecházejí do ucha nebo do zubů) i celkovými (celková schvácenost, horečky, bušení srdce atd.). Tento zánět je obvykle pouze přechodný, může se však při častých infektech opakovat. Většinou nevede k trvalé poruše funkce štítné žlázy. Daleko častější jsou záněty chronické na autoimunitním základě, které vznikají plíživě. Nemusí se vůbec projevovat bolestmi na krku. Vedou někdy ke zvětšení štítné žlázy, a jindy naopak k jejímu postupnému zmenšení. Často se vyvíjí hypotyreóza. Protože toto onemocnění vzniká postupně, pacient si na příznaky "zvyká" a ani nevyhledává včas lékaře. Léčba je odlišná u subakutních a u pomalu se rozvíjejících chronických forem. Základem je podávání hormonů štítné žlázy tam, kde dochází k oslabení její funkce. Tato léčba obvykle vede i k ústupu strumy, pokud je přítomná. (17)

Obrázek 4 Laboratorní nálezy u zánětů štítné žlázy (17)

Druh zánětu	Hladiny TSH	Hladiny FT4	Protilátky
akutní hnisavá tyreoditida	normální	normální	jako v běžné populaci
subakutní tyreoditida (De Quervain)	↓	↑	jako v běžné populaci
chronická (Hashimotova)	nejprve ↓ později ↑	nejprve ↑ později ↓	anti TPO↑↑ anti TG ↑↑
LT dětí, poporodní a v klimakteriu	normální	normální	anti TPO↑↑ anti TG ↑↑
Fibrózní tyreoditida (Riedlova)	↑	↓	jako v běžné populaci

1.2.6 Ostatní choroby štítné žlázy

Štítná žláza může být postižena vrozenými poruchami, může být poškozena zářením (např. při ozařování krajiny krku nebo hrudníku při léčbě jiných chorob), vzácněji i podáváním léků. Závažné jsou nádory štítné žlázy. Projevují se obvykle vznikem uzlu na krku, někdy vedou ke zduření uzlin a jiným příznakům. V převážné většině případů jsou velmi dobře léčitelné kombinovanými léčebnými postupy pod vedením specializovaných odborníků. Každý uzel ve štítné žláze nebo zvětšená uzlina by měly být vyšetřeny co nejdříve. Rozhodně ale zdaleka ne každý uzel je projevem nádoru štítné žlázy. Ve skutečnosti z celkového počtu uzlů je nádorové povahy mizivá část, v dospělém a starším věku pod 1 %. (16, 17)

1.3 Štítná žláza v těhotenství

Hormony štítné žlázy jsou důležitým faktorem diferenciací buněk během nitroděložního vývoje a krátce po narození, působí zvláště na vývoj mozku.

S ohledem na poruchy funkce štítné žlázy je vhodné u žen informovat o podávání antikoncepce, nebo o případné sterilitě, která je častá u hypotyreózy. Zásadní

význam má časná diagnostika a léčba tyreopatií při poruchách fertility u žen, zejména před in vitro fertilizací, a to jak z hlediska zdravotního, tak společenského a ekonomického. (17)

1.3.1 Vliv hormonů štítné žlázy na vývoj plodu

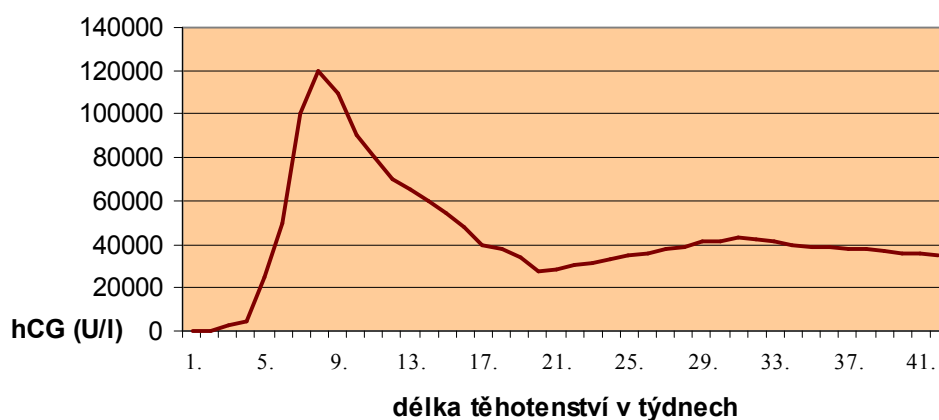
Spojení hypothyreózy v těhotenství (nedostatek jodu) s mentální retardací dítěte je známo více než 100 let. Poškození plodu je způsobeno nedostatkem hormonů štítné žlázy v séru matky. V roce 1991 Man a pak v r. 1999 Pop prokázali, že nízká koncentrace hormonů štítné žlázy v časném stádiu těhotenství je spojena se signifikantním poklesem IQ dětí testovaných v 7 nebo 10 letech věku. Studie z 90.let na 25 000 žen prokázala, že děti (6 – 9let) matek s poruchou funkce štítné žlázy v těhotenství měly v 15 % IQ nižší než 85, ve všech ohledech podobná kontrolní skupina dětí euthyroidních nebo léčených matek měla IQ nižší než 85 jen v 5%. (3, 5, 6)

Během 1. trimestru je plod zcela závislý na tyroxinu produkovaném matkou. I malá nepoznaná porucha funkce štítné žlázy, která nemusí ohrozit průběh gravidity, může mít negativní vliv na psychomotorický vývoj dítěte. Včasná a správná diagnóza a léčba je spolehlivou prevencí následků. (9, 18)

1.3.2 Změny hladin hormonů

V prvním trimestru gravidity, zejména u žen s hyperemesis gravidarum, dochází k nadměrnému zvýšení choriového gonadotropinu (hCG). Ten je ve vysoké koncentraci stimulatorem tvorby tyreoidálních hormonů prostřednictvím receptorů pro TSH. Zvýšení hladiny hCG vede ke zvyšování produkce mateřského FT₄ a FT₃ v době kritického vývoje mozkové kůry (radiální migrace neuronů do mozkové kůry 11. a 14. týden). Do 14. týdne je plod zcela závislý na matčině produkci tyroxinu, později jen částečně. Hypotyroxinémie matky nebo nedostatečný vzestup FT₄ může vést k poruše správného vývoje mozkové kůry. (19, 21)

Hladiny hCG v těhotenství (U/l)



Během těhotenství může docházet ke zvýšení hladin T_3 v průběhu třetího trimestru asi na 1,5 násobek normálních hodnot. V prvním týdnu po porodu klesají hladiny opět k normálu. U těhotných žen a u žen, které užívají léky zabraňující ovulaci, je možné při normální hladině TSH, přes zvýšení hladin T_3 nebo T_4 , mluvit o eutyreóze. (10, 13)

1.3.3 Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství

Sama gravidita, ať již dokončená či přerušená, může iniciovat poruchu funkce štítné žlázy. Důsledky nepoznané choroby v těhotenství mohou být závažné jak pro jeho průběh, tak pro samotný plod. Patologický nález, nejčastěji chronický zánět, je v graviditě diagnostikován při cíleném vyšetření u 10 – 15% žen. Záněty štítné žlázy mohou výrazně komplikovat těhotenství a poporodní průběh u dětí i u matek. Důsledky nepoznané choroby mohou být závažné jak pro průběh těhotenství, tak pro plod (zhoršený psychomotorický vývoj). (3, 6, 7, 11, 21, 22, 23)

1.3.4 Hyperemesis gravidarum

Je nekontrolovatelné neustávající zvracení v těhotenství. Nausea a zvracení v těhotenství značně zhoršují kvalitu života až u 35 % gravidních žen, některé případy bez léčby progredují do hyperemesis gravidarum, které postihne až 20 z 1 000 těhotných.

Není přesně známo, co způsobuje hyperemesis gravidarum. Je zřejmé, že nausea a zvracení spouští některá látka, kterou tvoří placenta. Z mnoha placentárních hormonů byla zjištěna souvislost jen u hCG a u estradiolu a to ještě sporná. Větší pravděpodobnost jejího vzniku mají ženy s kinetózou, migrenózními bolestmi hlavy a obtížemi při užívání perorální antikoncepce.

Přechodnou hypertyreózu (self limited) má 50 až 70 % žen s hyperemézí. Mezi tři nálezy, které ji obvykle odlišují od primárního postižení štítné žlázy, patří absence příznaků hypertyreózy před otěhotněním, nepřítomnost strumy a tyreoidálních protilátek a skutečnost, že trijodthyronin (T_3) je méně často zvýšen než FT_4 .

Příznaky hypertyreózy se kromě občasné tachykardie objevují vzácně. Jde o samoregulující stav, který je dán účinkem hCG na TSH receptory, a nevyžaduje antityreoidní léčbu. Vzhledem k tomu, že závažnost nausea a zvracení a koncentrace TSH vzájemně negativně korelují, znamená nepotlačená hodnota TSH, že nevolnost má jinou příčinu. Hodnota TSH vyšší než 2,0 mIU/l je u závažné nevolnosti v těhotenství vzácná, TSH se (12, 17)

2. Materiál a metody

2.1 Vyšetřovaná skupina

Na pracovišti ÚKBLD VFN a 1. LF UK v Praze se provádí screening vrozených vývojových vad v I.trimestru těhotenství. Séra získaná mezi 10. – 12.týdnem těhotenství byla použita ke stanovení TSH, anti TPO, resp. FT₄ k nalezení poruch funkce štítné žlázy u těhotných. Každá těhotná podepsala při odběru krve informovaný souhlas s tímto dalším vyšetřením. Popisovaný soubor obsahuje 1720 vzorků získaných v období mezi 1.1.2006 a 31.3.2007.

Odebraná krev byla centrifugována do 2 hodin po odběru a po stanovení parametrů screeningu v I.trimestru (PAPP–A a free β hCG) byla séra zamražena a uchována při teplotě min. -20°C . Před stanovením parametrů funkce štítné žlázy jsou séra rozmražena a dobře promíchána.

Všechny metody používané v této práci jsou akreditovány dle ČSN EN ISO/IEC 17 025 a 15 189. Validace byla provedena výrobcem diagnostických souprav, výsledky verifikace prováděné na pracovišti je možné spolu se standardními operačními postupy najít na www.lf1.cuni.cz na stránkách ÚKBLD.

2.2 Použité přístroje

Pro stanovení TSH, anti TPO a FT₄ byl použit automatický analyzátor ADVIA® Centaur™ firmy BAYER (nyní Siemens), který využívá chemiluminiscenční detekci. Imunochemický chemiluminiscenční analyzátor ADVIA Centaur je samostatnou jednotkou, která zahrnuje dávkování vzorků i reagensií, inkubaci, detekci a automatické vyhodnocení výsledků. Analyzátor je určen k nepřetržitému provozu, reagensie uložené uvnitř mají vlastní chlazený prostor.

2.3 Stanovení TSH v séru

2.3.1 Přehled a význam testu

TSH je glykoproteinový hormon, který je produkován předním lalokem hypofýzy. Jeho uvolňování do krevního oběhu je řízeno hypotalamem prostřednictvím TRH (thyreotropin releasing hormon).

Stanovení hladiny TSH je v současné době považováno za základní vyšetření v tyroidální diagnostice. Při primární hypotyreóze není štítná žláza schopna zabezpečit dostatečnou produkci hormonů, nacházíme proto patologicky zvýšené hladiny TSH. Při sekundární hypotyreóze vážne hypofyzární produkce TSH. Štítná žláza produkuje nedostatečné množství T_3 a T_4 . Pro diferenciální diagnózu mezi primární a sekundární hypotyreózou se využívá stimulačního TRH testu.

Při hyperfunkčních stavech štítné žlázy je produkce TSH zcela nebo částečně suprimována. Senzitivní metody stanovení TSH dokáží odlišit suprimované koncentrace TSH od normálních. Při částečné supresi TSH je nutné pro správné určení diagnózy provést stimulační TRH test. Normální bazální hladina TSH u ambulantních pacientů umožňuje vyloučení hypertyreózy a primární hypotyreózy.

TSH metoda se zvýšenou citlivostí a specificitou poskytuje v dnešní době primární diagnostický nástroj k rozlišení hyperthyreoidních a euthyreoidních pacientů. Používaná vyšetření měla detekční limit minimálně 0,01 mU/l.

2.3.2 Popis metody

Pro kvantitativní stanovení thyreotropního hormonu (TSH, tyrotropin) se používá sendvičová imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií, která užívá konstantního množství dvou protilátek. Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací TSH ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

a) Solid Phase – polyklonální ovčí anti TSH protilátka kovalentně vázaná na paramagnetické částice ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory a ochrannými činidly.

b) Lite Reagent – monoklonální myší anti-TSH protilátka značená acridiniovým esterem ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory a ochrannými činidly.

Ke stanovení je potřeba 200 μ l séra.

2.4 Stanovení anti TPO v séru

2.4.1 Přehled a význam testu

Autoprotilátky proti tyroidální peroxidáze jsou v podstatě protilátkami proti mikrozomům, důležitému enzymu štítné žlázy, který zabezpečuje jodaci tyrosinu v tyreoglobulinu. Anti TPO vykazuje vyšší diagnostickou senzitivitu pro M. Basedow než anti TG. Pokud tyreoiditida dospěla již do stadia hypotyreózy, jsou anti TPO zvýšeny prakticky vždy.

2.4.2 Popis metody

Pro stanovení anti TPO se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. Protilátka proti peroxidáze ze vzorku soutěží s monoklonální myší anti TPO protilátkou kovalentně vázanou na paramagnetické částice o omezené množství lidské TPO, která je vázána na monoklonální myší protilátku značenou akridiniovým esterem. Separace komplexu antigen - protilátka se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem akridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací anti TPO ve vzorku a relativními světelnými jednotkami (RLU) naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra. Potřebný objem vzorku je 30 μ L.

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

a) Solid Phase – monoklonální myší anti-TPO protilátka kovalentně vázaná na paramagnetické částice ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory.

b) Lite Reagent – lidská TPO spojená s monoklonální myší protilátkou značenou akridiniovým esterem ve fosfátovém pufru s proteinovými stabilizátory.

c) anti TPO Diluent – lidská plazma se stabilizátory a azidem sodným.

2.5 Stanovení FT₄ v séru

2.5.1 Přehled a význam testu

Stanovení T₄ je základním analytickým parametrem při monitorování hladin štítné žlázy. T₄ dává věrohodnější obraz produkce tyroidálních hormonů než T₃.

Tyroxin je hlavním hormonem secernovaným štítnou žlázou, štítná žláza jej vytváří asi 4x více než trijodtyroninu. V séru se váže na bílkovinné nosiče, hlavním nosičem je vazebný globulin pro tyroxin (TBG), který váže 70% tyroxinu, o zbytek se dělí albumin a transthyretin (prealbumin).

Pouze 0,04% celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT₄), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Vazba na sérové proteiny je hlavní důvod, proč preferujeme stanovení FT₄ oproti tyroxinu celkovému (TT₄). Stanovením FT₄ sledujeme přímo množství biologicky aktivního hormonu T₄.

Vylučování do cirkulace je závislé na hypofyzárním hormonu TSH, je regulováno pomocí negativní zpětné vazby zahrnující štítnou žlázu, hypofýzu a hypotalamus. Stanovení tyroxinu používáme k potvrzení hypotyreózy či hypertyreózy, po vyšetření TSH. Z vyšetření tyroxinu se dá diagnostikovat i centrální hypotyreóza, kde nejsou zvýšené hladiny TSH.

2.5.2 Popis metody

Pro stanovení FT₄ se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. FT₄ ze vzorku soutěží s T₄ značeným akridiniovým esterem o omezené množství anti-T₄ protilátky (polyklonální králíčí), která je kovalentně vázaná na paramagnetické částice. Separace komplexu antigen - protilátka se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H₂O₂ po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací

FT₄ ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra. Potřebný objem vzorku je 25 µL.

Reagencie jsou v kazetách se dvěma typy roztoků:

a) Solid Phase – polyklonální králičí anti-T4 protilátka kovalentně vázaná na paramagnetické částice v barbitalovém pufru s proteinovými stabilizátory, EDTA a azidem sodným (<0,1%).

b) Lite Reagent – T4 značený acridiniovým esterem v barbitalovém pufru s proteinovými stabilizátory, EDTA a azidem sodným (<0,1%).

3. Výsledky

3.1 Věkové rozložení skupiny

V popisované skupině těhotných žen nebyl zohledňován věk žen na hypotyreózu. Průměrný věk pro celou skupinu byl 31,3 +/- 6,5 let, ve skupině s nízkým TSH byl 31,1 +/- 4,1 let a u žen s TSH nad normu byl 31,6 +/- 4,3 let. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly.

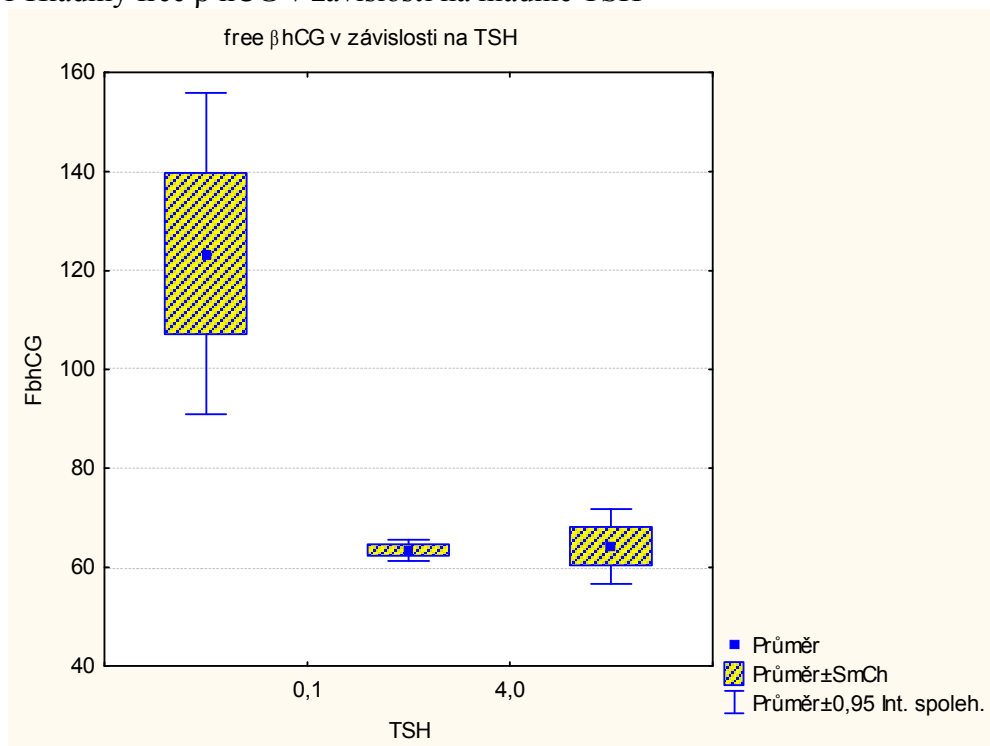
3.2 Vliv hCG na hladinu TSH

Snížení hladiny TSH v séru těhotných žen může být způsobeno i vysokou hladinou hCG v počátcích těhotenství. Vzhledem k tomu, že se v našem souboru jednalo o skupinu těhotných, které se podrobily screeningu na Downův syndrom, u všech žen jsme měli k dispozici i hladinu free β hCG. V tabulce č. 2 je přehled průměrných hladin free β hCG u jednotlivých skupin těhotných, na grafu č. 1 je zřetelně vidět téměř dvojnásobně vyšší hladina hCG u žen se suprimovaným TSH oproti skupině s normálními, ale zvýšenými hladinami TSH.

Tab. č.2 Průměrná hladina free β hCG ug/l

pro celý soubor	65,7 +/- 49,9
průměr hCG pro TSH < 0,1 mU/l	120,37 +/- 125,7
pro normální TSH	63,6 +/- 41,3
pro TSH > 4,0 mU/l	64,9 +/- 35,5

Graf č.1 Hladiny free β hCG v závislosti na hladině TSH

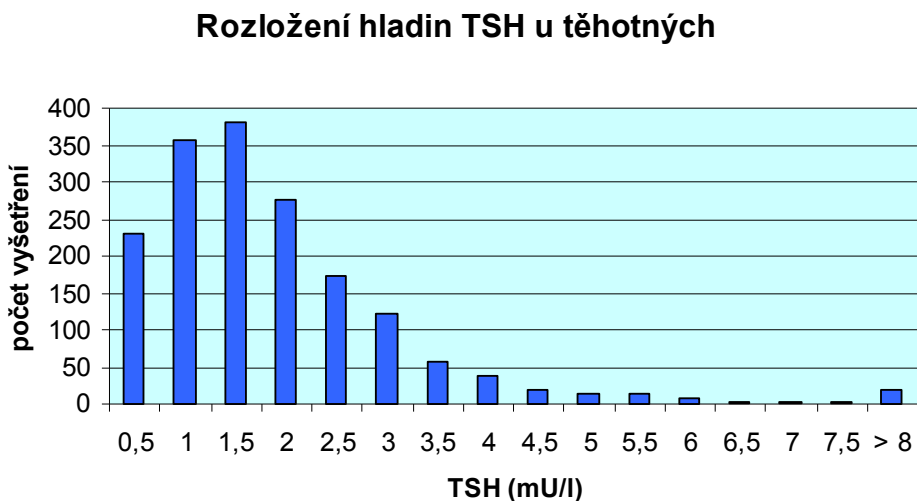


3.3 Použitelné referenční meze v těhotenství

3.3.1 Referenční meze TSH

Stanovit nejvhodnější hranici pro oddělení patologických hladin TSH je velmi obtížné a většina endokrinologů se přiklání ke zavedení tzv. šedé zóny, ve které se budou překrývat hypo- a euthyroidní pacienti. Rozdělení hladin TSH nemá typické Gausovské rozložení, vrchol křivky se zvláště v počátcích těhotenství naklání k nižším hodnotám, jak je možné vidět na grafu č.2 ve kterém jsou vynesena data z posuzovaného souboru v období mezi 9.– 12. týdnem těhotenství. Referenční meze 0,37 – 5,0 (mU/l).

Graf č.2 Rozložení četnosti výsledků podle naměřené hladiny TSH

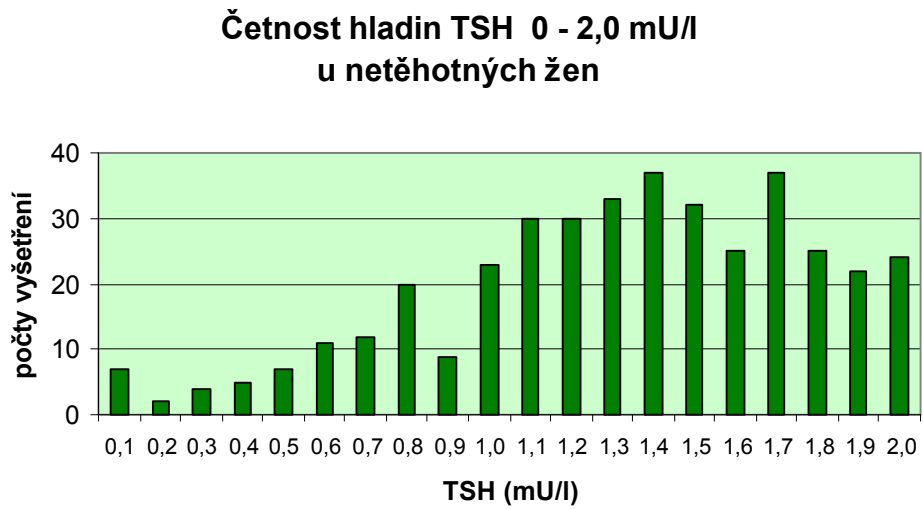


Pro nalezení optimálních mezí u souboru těhotných byl vytvořen soubor 765 netěhotných zdravých žen s podobným věkovým průměrem (29,3 let versus 31,3 let u těhotných), vyšetřovaných v rámci preventivních prohlídek.

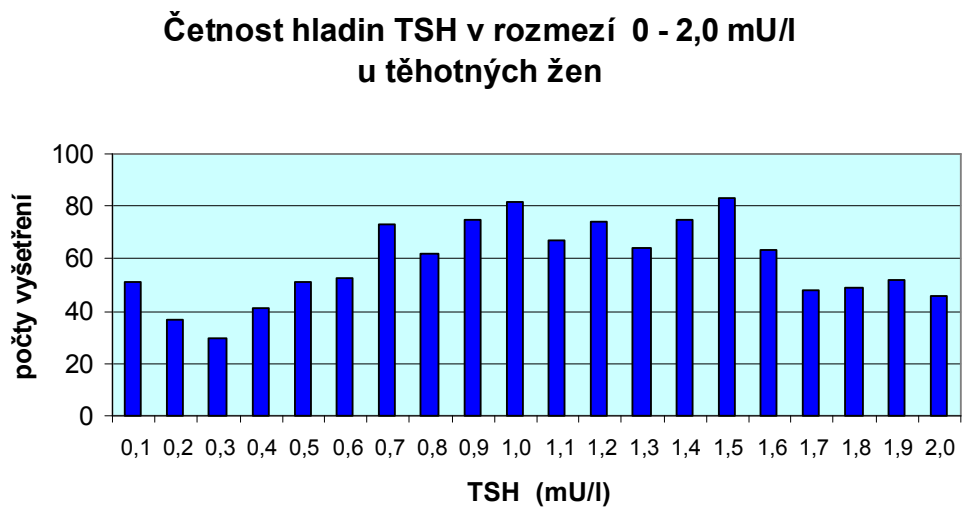
Ze souboru těhotných byly vyřazeny všechny ženy s evidentně patologickou hladinou TSH(> 10 mU/l), s anti TPO > 100 kU/l, FT4 < 10 pmol/l a > 22 pmol/l a free b hCG vyšším než 3 násobek mediánu (m=56,6 ug/l).

Jako problematické se jevílo stanovení spodní hranice normy a posouzení vlivu vysoké hladiny free β hCG na hladinu TSH u tehotných. Na grafu č.3 je zobrazeno rozložení hladin TSH v nízkých hladinách pro netěhotné ženy a na grafu č.4 je rozložení hladin TSH pro těhotné ženy.

Graf č. 3 Nízké hladiny TSH u netěhotných žen



Graf č.4 Nízké hladiny TSH u těhotných žen



Oba soubory byly dále podrobeny statistické analýze, jejíž výsledky jsou uvedeny v tabulce č.3.

Tab. č.3 Výsledky statistického vyhodnocení souborů těhotných a netěhotných žen

TSH	Průměr	Počet	Medián	Minimum	Maximum	2,50 kvantil	95,0 kvantil
Netěhotné	2,460	764	1,905	0,022	65,320	0,404	5,169
Těhotné	1,739	1717	1,370	0,000	58,486	0,083	4,000

Pro odhad referenčních mezí byl použit 2,5% kvantil u nízkých mezí a 95% kvantil u horních mezí vzhledem k nerovnoměrnému rozložení hodnot. Pro soubor netěhotných žen se nalezené meze velmi dobře korelují s referenčním rozmezím doporučovaným výrobcem použité soupravy a užívaným v laboratoři. Stejná kritéria výběru vedla u souboru těhotných k nalezení odhadu mezí, které byly použity při oddělování těhotných, kterým bylo doporučeno další vyšetření štítné žlázy.

3.3.2 Referenční meze FT₄

Pro FT₄ byly využity běžně používané referenční meze doporučované výrobcem soupravy a užívané v laboratoři 9,8 – 23,1 pmol/l. Pro stanovení vlastního rozmezí nebyl naměřen dostatek vhodných dat vzhledem k tomu, že hladina FT₄ byla stanovována jen u těch těhotných, které měly TSH nebo anti TPO mimo referenční rozmezí.

3.3.3 Referenční meze anti TPO

Referenční meze doporučené výrobcem pro anti TPO jsou 60 kU/l. S ohledem na to, že pokud bychom ji použili, získali bychom téměř 25% pozitivních výsledků u těhotných, přiklonili jsme se k použití měkčí normy a to 100 kU/l. V tomto případě se pak nalezené procento pozitivních výsledků pohybuje do 13%, což odpovídá literárním údajům.

3.4 Vyšetření funkce štítné žlázy u těhotných

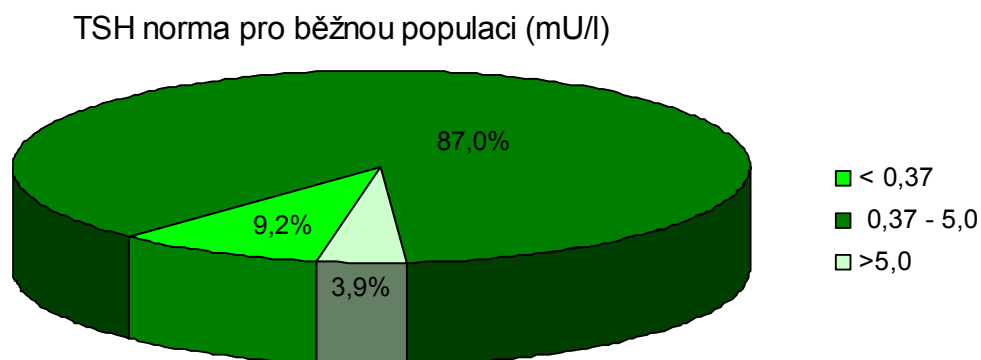
3.4.1 TSH

Posouzení funkce štítné žlázy se provádí pomocí stanovení hladiny TSH, resp. FT₄. Při použití norem pro běžnou populaci je standardní rozložení výsledků znázorněno grafem č.5, konkrétní data jsou pak uvedena v tabulce č.4

Tab. č. 4 Počty vyšetřených podle norem pro běžnou populaci

TSH (mU/l)	počet těhotných
< 0,37	158
0,37 - 5,0	1501
>5,0	67

Graf č.5 Rozložení hladin TSH podle normy pro běžnou populaci

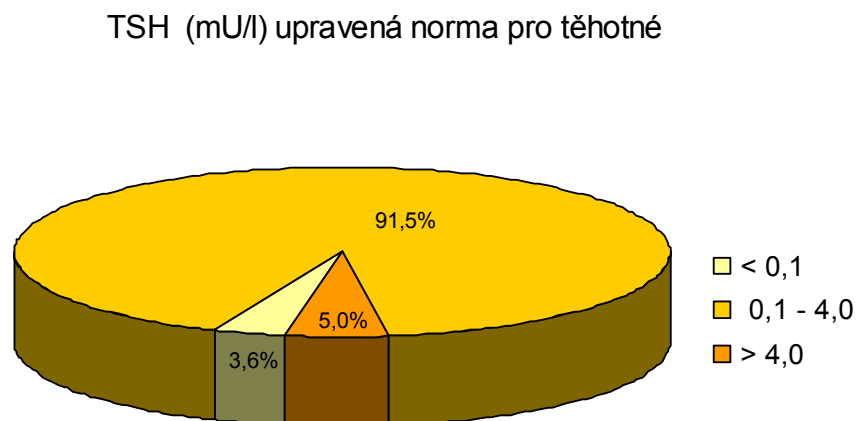


Při použití upravených norem na základě našich výsledků je rozložení dat dle tabulky č.5 a znázorněno na grafu č.6

Tab. č. 5 Počty vyšetřených podle upravených norem

TSH (mU/l)	počet těhotných
< 0,1	61
0,1 - 4,0	1570
> 4,0	85

Graf č. 6 Rozložení hladin TSH podle upravených norem

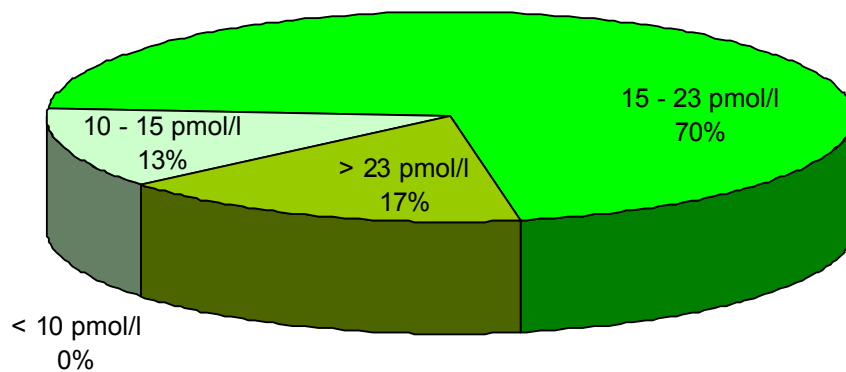


3.4.2 FT₄

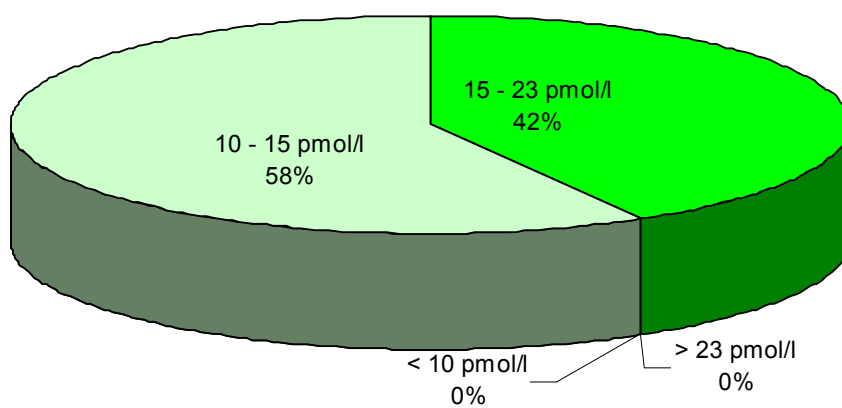
Skutečné riziko pro vývoj nervového systému plodu představují nízké hladiny tyroidálních hormonů. FT₄ byl vyšetřen jen u 192 těhotných, což představuje 10,8% všech vyšetřených.

Podle hladiny TSH byly rozděleny naměřené hladiny FT₄ do tří skupin a znázorněny graficky:

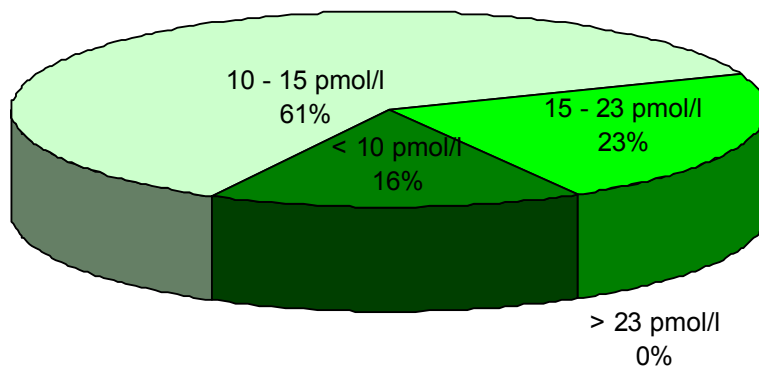
Graf č. 7 Hladiny FT₄ pro TSH < 0,1 mU/l



Graf č. 8 Hladiny FT₄ pro TSH 0,1 - 4,0 mU/l



Graf č. 9 Hladiny FT₄ pro TSH > 4,0 mU/l



Patologické výsledky jsou uvedeny v tabulce č.6.

Tab. č.6 Hladiny FT₄ mimo normu

	počet	procenta
FT ₄ >23 pmol/l	8	0,46%
FT ₄ <10 pmol/l	10	0,58%

Absolutně nízká hladina FT₄ byla naměřena u 0,58 % těhotných. To představuje riziko 1:170 v populaci těhotných žen, že jejich dítě je ohroženo nedostatečným vývojem mozku. Podle literatury může být ale ohrožena i skupina těhotných do 15 pmol/l.

3.4.3 anti TPO

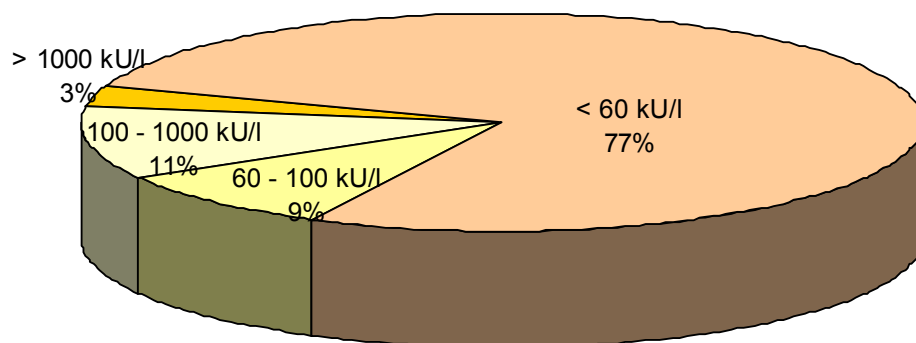
Posouzení rizika vzniku poporodní tyreoiditidy a další tyreopatií je vyjádřeno při stanovení hladiny anti TPO protilátek.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č.7.

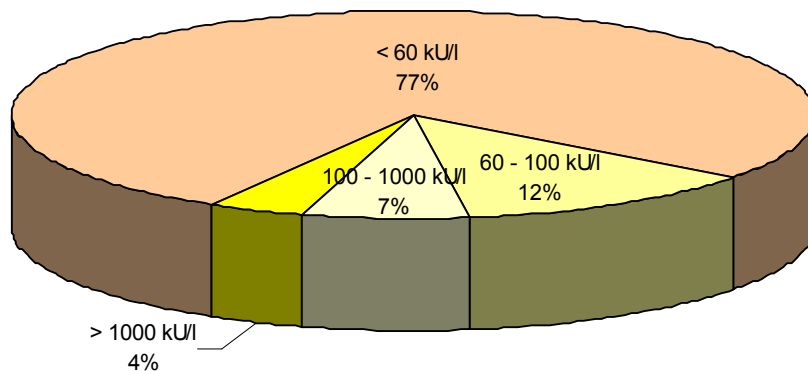
Tab. č.7 Rozložení hladin anti TPO protilátek

	počet	procenta
anti TPO >60-99 kU/l	428	24,90%
anti TPO >100-999 kU/l	218	12,70%
anti TPO >1000 kU/l	87	5,05%

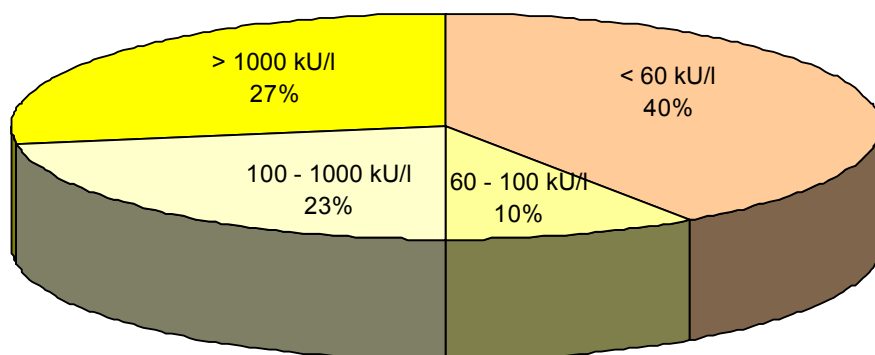
Graf č. 10 Hladiny anti TPO pro TSH < 0,1 mU/l



Graf č. 11 Hladiny anti TPO pro TSH 0,1 - 4,0 mU/l



Graf č. 12 Hladiny anti TPO pro TSH > 4,0 mU/l



Zastoupení vysokých hladin protilátek je zřetelné u skupiny těhotných s hladinou TSH vyšší než 4,0 mU/l, kde tvoří polovinu všech výsledků.

4. Diskuse

Dostatečný příjem jódu je určujícím faktorem bezproblémové funkce štítné žlázy. Charakter onemocnění je závislý především na příjmu jódu. Vzhledem k tomu, že se může značně lišit nejen v rámci zemí, ale i podle jednotlivých regionů, je rozložení případných poruch štítné žlázy velmi variabilní. Výsledky zahraničních studií jsou tedy vždy závislé na geografické poloze a srovnání může být tedy jen orientační. (1, 24)

Věkový průměr těhotných se v posledních letech stále zvyšuje a zároveň je i vyšší zodpovědnost budoucích rodičů. Průměrný věk vyšetřované skupiny (31,3 +/-6,5 let) se shodoval s průměrem ve skupině hypertyreózních i hypotyreózních žen. Věk tedy neovlivnil rozložení pozitivních výsledků.

Suprimované TSH v počátku těhotenství je často způsobováno thyreotropní aktivitou hCG. I v našem souboru lze dobře odlišit skupinu s nízkou hladinou TSH (< 0,1 mU/l) u které je průměrná hladina hCG téměř dvojnásobná oproti skupině s TSH v normě (0,1 – 4,0 mU/l), ale i oproti skupině s vysokou hladinou TSH. Je otázkou, zda by vysoká koncentrace hCG dokázala snížit vyšší hladinu TSH do té míry, aby se posunula do referenčního rozmezí.

S vlivem hCG na produkci hormonů štítné žlázy a tím i na omezenou stimulaci tvorby TSH souvisí i problematika určení správného referenčního rozmezí, kterého by se měl lékař držet při výběru žen s poruchou štítné žlázy. Nemalou roli hraje i použitá metodika (2, 17).

K odhadu norem pro skupinu těhotných jsme využili srovnání se skupinou zdravých žen podobného věkového průměru, u nichž bylo TSH vyšetřeno v rámci preventivní prohlídky (n=765). Pro vytvoření normy u těhotných jsme z našeho souboru vyřadili všechny s anti TPO vyššími než 100 kU/l, s FT₄ vyšším než 10,0 a nižším než 23,0 pmol/l. Zároveň jsme vyřadili ženy s hladinou TSH nepochybně zvýšenou (TSH > 10 mU/l). Při porovnání obou souborů v koncentračním rozmezí TSH 0 – 2,0 mU/l je zřetelně vidět posud k nízkým hladinám u těhotných žen. Ke stanovení horních hranic referenčního rozmezí pro TSH používají různí autoři rozdílné metody a názor na vhodnou mez se liší. Od použití mezí pro běžnou populaci (2, 4), přes 2,5 vyšší percentil (12), až po stanovení vlastních mezí. Jako extrém se jeví návrh posunu referenčních mezí pod 3,5 mU/l, nebo ještě níže pod 2,0 mU/l (2).

Vzhledem k publikovaným datům o výskytu hypotyreózy v těhotenství, kde se výskyt odhaduje od 2,5%, jsme předpokládali obdobný záchyt i v naší skupině. (4, 5, 10, 12, 13, 14, 23) Vzhledem k tomu, že ve vyšších hladinách TSH může docházet k prolínání skupin eutyroidních a hypotyroidních žen, považujeme za vhodnější použití nižší horní hranice pro TSH. Vyšší záchyt pozitivních výsledků při užití námi stanovené normy (5,0%) oproti normě doporučené výrobcem (3,9%) je zdůvodněn záchytem dalších 32 těhotných, z nichž 10 mělo vysokou hladinu anti TPO.

Dostatečné hladiny tyroidálních hormonů jsou nezbytné pro správný vývoj mozku u vyvíjejícího se plodu. V literatuře je uváděna doporučená koncentrace FT₄ v těhotenství pohybující se v horních dvou třetinách referenčního rozmezí (13). V naší práci jsme přesto použili referenční rozmezí doporučené výrobcem. Za opravdu nízkou hladinu FT₄ jsme považovali nižší než 10 pmol/l. Výsledné riziko, které vychází pro skutečné ohrožení vývoje plodu je tedy 1:170, což jistě není nevýznamné.

Hladiny anti TPO protilátek jsou potvrzeným prediktivním faktorem poporodní thyreoidity (13, 22). Až 50% žen se zvýšenou hladinou těchto protilátek mělo v poporodním období některou z forem poruch štítné žlázy. Výběr vhodné horní referenční meze je závislý na použité metodice stanovení anti TPO (4). Pokud bychom v našem souboru použili horní mez doporučenou výrobcem, označili bychom téměř 25% těhotných žen jako pozitivních. Vzhledem k tomu, že všeobecně se udává tento průměr kolem 10% (4, 13, 22), zvedli jsme pro naše účely horní hranici pro anti TPO na 100 kU/l, kdy je za pozitivní označeno 12,7%.

Jako velmi významné se jeví i vyšetřování anti TPO protilátek, vzhledem k tomu, že téměř polovina všech žen s vysokými protilátkami je po porodu postižena poruchou štítné žlázy, ať už přechodnou nebo trvalou. Vliv poruchy štítné žlázy na fertilitu žen je dlouho znám (20, 21, 23), ale při vyšetření neplodných žen je obvykle stanoven pouze FT₄ a TSH.

5. Závěr

Moderní medicína je zaměřena na preventivní vyhledávání nemocí, které je pak možné léčit bez větší zátěže pro pacienta, ale také pro pojišťovny vzhledem k nižším nákladům na léčbu časně zachycených onemocnění. S touto filozofií je plně v souladu vyšetřování poruch funkce štítné žlázy během těhotenství, při kterém můžeme ovlivnit zdraví nejen mladých žen, ale zároveň i ještě nenarozených dětí.

Vysoká prevalence nízkých hladin FT₄, která byla zjištěna v naší práci, je způsobena nejen výskytem hypotyreózy u těhotných, ale nezdědka i nedostatečnou saturací již dříve diagnostikovaných žen s thyreopatií, které by měly v těhotenství užívat zvýšené dávky tyroidálních hormonů.

Výskyt vysokých hladin protilátek ve skupině těhotných žen je potvrzením, že nebezpečí poruchy štítné žlázy po porodu, ale i později během dalších let je i v naší populaci velmi vysoké.

Od roku 2000 probíhají v České republice nezávislé studie zaměřené na vyšetření funkce štítné žlázy u těhotných. Není zatím nijak určen postup pro vyšetřování těhotných a zatím neexistuje žádné doporučení, které by se touto otázkou zabývalo.

Domnívám se, že je zde nezbytně nutná spolupráce endokrinologů, biochemiků a hlavně gynekologů, aby se toto vyšetřování podařilo prosadit i při jednáních s pojišťovnami, které zatím preventivní vyšetření štítné žlázy nehradí. Výsledky nejen této studie jasně ukazují důležitost a opodstatněnost vyšetřování štítné žlázy jak pro zdraví matky, tak pro vývoj nervového systému plodu.

6. Přílohy

Poučení k informovanému souhlasu

Vážená budoucí maminko,

séra těhotných žen, která k nám přichází na testování v rámci screeningu VVV v I. trimestru, testujeme zároveň i na poruchy štítné žlázy a to měřením hladin TSH a TPO. Vyšetření je hrazeno z nákladů našeho oddělení, plošné vyšetřování je zatím v oblasti jednání s pojišťovnou. Problém možného ovlivnění mentálního vývoje plodu při nedostatečné funkci štítné žlázy matky (vysoká hladina TSH), resp. nebezpečí rozvoje poporodní tyroiditidy (vysoká hladina TPO protilátek) u matky po porodu, jsou natolik závažné, že považujeme za vhodné vyšetřovat tyto parametry a upozornit na patologické výsledky. Pozitivní výsledky zašleme ošetřujícímu gynekologovi nebo jinam, dle Vaší volby.

Pokud jste již v péči endokrinologa, napište, prosím, na informovaný souhlas **Léčena**

S pozdravem a díky za spolupráci

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2
128 00 Praha 2

Informovaný souhlas

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Byla jsem srozumitelně poučena o rozšíření vyšetřování ze vzorku odebíraného pro účely screeningu Downova syndromu v I.trimestru těhotenství o **vyšetřování parametrů funkce štítné žlázy** a o účelu navrhovaného vyšetření.

Zároveň jsem byla ujištěna, že všechny informace získané navrhovaným vyšetřením nebudou postoupeny žádným institucím ani úřadům. V případě vědeckých publikací se objeví jen ve formě souhrnných čísel, vylučujících jakoukoliv identifikaci mé osoby.

S navrhovaným rozšířením vyšetření souhlasím. Poučení jsem rozuměla.

.....

jméno těhotné

podpis těhotné

O případném pozitivním výsledku informovat:

a) ošetřujícího lékaře(jméno, event.adresa)

b) předat při měření NT

c) jinak

.....

jméno osoby, která provedla poučení

podpis

Datum

7. Literatura

1. Bílek, R., Zamrazil, V. Analytické aspekty stanovení jodu v bilančních studiích mapujících jodový deficit v ČR, *Biomarkers and environment*, 2002
2. Dayan C.M. Whose normal thyroid function is better – yours or mine? *The Lancet* 2002, 360, s.353 – 354
3. Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child, *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 8, s. 549 – 555
4. Hauerová, D., Pikner, R., Topolčan, O. et al. Thyreopatie u těhotných žen a jejich vývoj po porodu, *Vnitřní lékařství*, 2002, 48, 11, s.1060 – 1064
5. Idris, I., Srinivasan, R., Simm, A, Page, R.C. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005, 63, 5, s. 560 - 565
6. Klein R.Z., Mitchell, M. L., Maternal hypothyroidism and child development. *Horm Res*. 1999, 52, 2 s. 55 – 59
7. Klein, R.Z., Sargent, J.D., Larsen P.R. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring, *J Med Screen*, 2001, 8, 1, s.18 – 20
8. Kolská, M., Gregora, M., Finková, M., et al. Neonatální tyreotoxikóza. *Čes Slov Pediatr*, 2001, 56, 7, S. 405 – 408
9. Kooistra, L., Crawford, S., van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ – Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*, 2006, 117, 1, s. 161 – 167
10. Lazarus J H, Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid*, 2002, 12, 10, S. 861 – 865
11. Lazarus J H, Thyroid hormone and intellectual development: a clinician's view. *Thyroid*, 1999, 9, 7, s. 659 – 660
12. Lazarus JH, Premawardhana LD, Best practice No 184, Screening for thyroid disease in pregnancy, *Journal of clinical pathology* 2005, 58 s. 449 – 452
13. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy, *J Clin Pathol*, 2005, 58, 5, s. 449 – 452

14. Lazarus, J. H., Treatment of hyper and hypothyroidism in pregnancy, *Journal of Endocrinological Investigation*
15. Lebl, J., Zapletalová, J., Koloušková, S., *Trendy soudobé pediatrie. Dětská endokrinologie*. Hníková, O. Získané poruchy štítné žlázy u dětí a dospívajících, Praha : Galén, 2004, S. 290 – 305
16. Límanová, Z., Němec, J., Zamrazil, V. *Nemoci štítné žlázy*, Praha, Galén 1995
17. Límanová, Z., *Štítná žláza*, Galén 2006
18. Mitchell, M.L., Klein, R.Z. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2004, 151, U45 – 48.
19. Morreale de Escobar G., Obregon MJ., Escobar del Rey F. – Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004 Nov, 151 Suppl 3: U25 – 37.
20. Nicholson, W.K., Robinson K.A., Smallridge R.C. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review, *Thyroid*, 2006, 16, 6, s.573 – 582
21. Pop, V.J., Kuijpers, J.L., van Baar, A.L., et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol*, 1999, 50, 2, s. 149 – 155
22. Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH – Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid*, 2004, 14, 8, s.610 – 615.
23. Smallridge, R. C., Ladenson, P. W., *Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health*, *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 2001, 86, 6 s. 2349 – 2353
24. Stárka, L. et al. *Aktuální endokrinologie*. Zamrazil, V. *Štítná žláza. Jodový deficit*. Praha: Maxdorf – Jessenius, 1999, s. 366 – 392.
25. Zamrazil, V., Bílek, R., Čeřovská, J., et al. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 2004, 14, 1, S. 49 – 56
26. Zima, T., et al. *Laboratorní diagnostika*, Praha, Galén, 2002