

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Zdravotnická technika a informatika (MZTI, 5345T018)
Studijní obor: Specializace ve zdravotnictví



**Vývoj tyreopatií u žen s poruchou funkce štítné
žlázy diagnostikovanou v graviditě**

**Progression of thyroid diseases in women with thyroid gland disorder diagnosed
during pregnancy
(Diplomová práce)**

Autor: Bc. Simona Krejčová

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.

Pracoviště:

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

Praha 2010

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu literatury. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze dne 20. 05. 2010

podpis autora

Poděkování

Diplomová práce byla vypracována pod odborným vedením paní Ing. Drahomíry Springer, Ph.D., které tímto děkuji za cenné rady a připomínky. Dále děkuji paní doc. MUDr. Zdeňce Límanové, CSc., za mimořádnou ochotu, rady a trpělivost při sběru statistických dat. V neposlední řadě patří poděkování i mým rodičům, za podporu, kterou mi věnovali během celého studia.

Obsah

Souhrn.....	6
Abstract.....	7
Seznam zkratk.....	8
1. Úvod.....	9
Cíl práce.....	9
1.1 Funkce a význam štítné žlázy.....	9
1.1.1 Regulace štítné žlázy.....	10
1.1.2 Účinky hormonů štítné žlázy na organismus.....	12
1.1.3 Parametry funkce štítné žlázy.....	12
1.1.3.1 Tyreotropní hormon (TSH).....	12
1.1.3.2 Tyreoidální hormony.....	13
1.1.3.2.1 Tyroxin, T ₄ (celkový – TT ₄ , volný – FT ₄).....	14
1.1.3.2.2 Trijodtyronin, T ₃ (celkový – TT ₃ , volný – FT ₃).....	15
1.1.3.2.3 Reverzní T ₃ (rT ₃).....	16
1.1.4 Autoprotilátky.....	16
1.1.4.1 Protilátky proti TSH receptoru (TSH-R-Ab, TRAK).....	17
1.1.4.2 Protilátky proti thyreoidální peroxidáze (anti TPO, TPO-Ab).....	17
1.1.4.3 Protilátky proti thyreoglobulinu (anti-TG, TG-Ab).....	18
1.1.4.4 Thyreoglobulin (Tg).....	18
1.1.4.5 Vazebný globulin pro tyroxin (TBG).....	19
1.1.4.6 Kalcitonin.....	19
1.2 Vyšetření štítné žlázy.....	20
1.2.1 Somatické vyšetření.....	20
1.2.2 Laboratorní metody.....	20
1.2.3 Aspirační biopsie štítné žlázy tenkou jehlou (FNAB).....	21
1.2.4 Ultrasonografie.....	22
1.2.5 Screening kongenitální hypotyreózy.....	22
1.3 Poruchy štítné žlázy.....	23
1.3.1 Onemocnění z nedostatku jódu.....	24
1.3.2 Struma.....	25
1.3.3 Hypofunkce.....	25
1.3.3.1 Chronická lymfocytární thyreoiditida.....	26
1.3.4 Hyperfunkce (hypertyreóza, tyreotoxikóza).....	28
1.3.4.1 Gravesova-Basedowova choroba (GB).....	29
1.3.5 Záněty štítné žlázy.....	29
1.3.6 Ostatní choroby štítné žlázy.....	31
1.4 Štítná žláza v těhotenství.....	31
1.4.1 Změny hladin hormonů v období gravidity.....	31
1.4.2 Vliv hormonů štítné žlázy na vývoj plodu.....	32
1.4.3 Vliv hormonů štítné žlázy na graviditu.....	33
1.4.5 Poruchy funkce štítné žlázy v graviditě.....	33
1.4.5.1 Hypotyreóza v graviditě.....	33
1.4.5.2 Hypertyreóza (tyreotoxikóza) v graviditě.....	34
1.5 Onemocnění vzniklá po porodu.....	35
1.5.1 Poporodní thyreoiditida.....	35

1.6 Věk jako faktor poruch funkce štítné žlázy.....	36
2. Materiál a metody	37
2.1 Sledovaný soubor	37
2.2 Kontrolní soubor gravidních žen.....	38
2.3 Použité přístroje.....	38
2.4 Stanovení TSH v séru	38
2.4.1 Přehled a význam testu.....	38
2.4.2 Popis metody	38
2.5 Stanovení FT ₄ v séru.....	39
2.5.1 Přehled a význam testu.....	39
2.5.2 Popis metody	40
2.6 Stanovení anti TPO v séru	40
2.6.1 Přehled a význam testu.....	40
2.6.2 Popis metody	40
2.7 Použité referenční rozmezí.....	41
2.7.1 Referenční hodnoty pro TSH.....	41
2.7.2 Referenční hodnoty pro FT ₄ a anti TPO.....	42
3. Výsledky.....	43
3.1 Spolupráce	43
3.2 Rozložení diagnóz a rozvoj tyreopatií ve sledovaném souboru žen	43
3.3 Vyšetření funkce štítné žlázy ve sledovaném souboru.....	45
3.3.1 Rozložení hladin TSH.....	45
3.3.2 FT ₄	47
3.3.3 Anti TPO.....	51
3.4 Léčba	53
3.5 Věkové rozložení	54
3.5.1 Věkové rozložení ve sledovaném souboru žen v graviditě	54
3.5.1 Vliv věku na výskyt hypothyreózy.....	54
3.6 Rodinná anamnéza	56
3.7 Gravidita.....	56
3.7.1 Předchozí gravidita.....	56
3.7.2 Druhá gravidita ve sledovaném souboru žen	57
4. Diskuse	58
5. Závěry	63
6. Literatura	65
7. Přílohy.....	69

Souhrn

Diplomová práce vychází ze čtyřleté studie, jejímž cílem je na skupině těhotných žen a žen po porodu dokázat frekvenci a závažnost onemocnění štítné žlázy v těhotenství i po porodu a tím podpořit zavedení screeningu funkčních tyreopatií do běžné praxe v rámci screeningu vrozených vývojových vad v I. trimestru těhotenství.

V sérech 3937 žen v 10. – 12. týdnu gravidity byly stanoveny s informovaným souhlasem těhotné hladiny TSH, anti TPO, v případě odchylky FT₄. Z celkového počtu vyšetřených bylo 6,4 % s hladinou TSH vyšší než 4,00 mIU/l, 4,2 % s hladinou TSH nižší než 0,1 mIU/l a 12,4 % žen s pozitivními anti TPO protilátkami. Celkem 552 ženám byla doporučena návštěva endokrinologie. K endokrinologickému vyšetření na III. interní kliniku VFN a I.LF UK v Praze se dostavilo 106 gravidních žen, což odpovídá 19,2 % ze všech pozitivních nálezů a 2,7 % ze všech vyšetřovaných za dané období. K následným kontrolám se dostavilo pouze 56 žen (52, 8 %), u kterých byl nadále sledován průběh onemocnění.

Po endokrinologickém vyšetření v graviditě byla diagnostikována subklinická hypotyreóza u 60, 4 % žen. U 39 % žen se tato subklinická forma 24 – 30 měsíců po porodu rozvinula v manifestní hypotyreózu. Celkově došlo k progresi onemocnění u 41,1 % žen. U 7 žen (13,7 %) byla zjištěna poporodní hypotyreóza. Celkem bylo léčeno 69,6 % žen a u necelé poloviny z nich došlo po porodu k úpravě medikace. 95 % žen léčených pro hypofunkci mělo pozitivní anti TPO protilátky a pouze 21,9 % z nich mělo v rodinné anamnéze poruchu funkce štítné žlázy. U dvou žen došlo k rozvoji subklinické hypotyreózy pouze na základně pozitivity protilátek v těhotenství. Mezi skupinou léčených žen a kontrolní skupinou žen bez poruchy funkce štítné žlázy nebyla prokázána závislost věku vzhledem k výskytu onemocnění.

Tato studie by měla pomoci definovat význam a opodstatněnost všeobecného screeningu, poukázat na případné potřebné zdokonalení spolupráce mezi gynekology, biochemiky a endokrinology, která je dnes jedním z posledních kroků před zavedením screeningu funkčních tyreopatií do běžné praxe.

Klíčová slova : těhotenství, štítná žláza, hypotyreóza, screening, TSH, anti TPO, FT₄

Abstract

Diploma thesis is based on a four-year study the goal which was to demonstrate on a group of pregnant and postpartum women the frequency and severity of thyroid disease in pregnancy and after childbirth, and thus support the introduction of screening of function thyroidopathias into normal practice within screening for congenital defects in first trimester of pregnancy.

In 3937 sera from women in the 10th - 12 week of pregnancy were, with informed consent of pregnant, determined TSH and anti TPO, in the case of FT₄ deviation. Of the total number of examined 6,4 % had TSH higher than 4,00 mIU/l, 4,2 % with TSH less than 0,1 mIU/l and 12,4 % of women with positive anti TPO antibodies. 552 women were recommended visiting endocrinology. 106 pregnant women came to be endocrinologically tested to Third Internal Clinic of VFN and 1st LF UK which is the equivalent to 19,2 % of all positive hits and 2,7 % of all investigated over the period. Only 56 women (52,8 %), came for subsequent checks in which the monitoring of the disease continued.

After the endocrinologic examination in pregnancy 60,4 % of women was diagnosed with subclinical hypothyroidism. This subclinical form developed in 39 % of women into an overt hypothyroidism 24 - 30 months after childbirth. Overall, the disease progressed in 41.1% of women. Postpartum hypothyroidism was detected in 7 women (13,7 %). Total of 69,6 % women were treated and less than half of them were adjusted their medication in postpartum. 95 % of women treated for hypofunction had positive anti TPO antibodies, and only 21,9 % of them had a family history of thyroid disorders. Two women developed subclinical hypothyroidism based only on antibody positivity in pregnancy. No dependence on age in dependence on the occurrence of the disease was demonstrated among the group of treated women and the control group of women without thyroid disorders.

This study should help define the scope and merits of universal screening, identify possible needs for improvement of cooperation between gynecologists, endocrinologists and biochemists which is now one of the last steps before the introduction of screening for thyroid function in normal practice.

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

Seznam zkratek

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

1. Úvod

Cíl práce

Cílem mé práce bylo na skupině těhotných žen a žen po porodu dokázat frekvenci a závažnost onemocnění štítné žlázy a tím podpořit zavedení screeningu funkčních tyreopatií do běžné praxe.

Práce vychází ze čtyřleté studie, jejímž cílem je:

1. Vyhodnotit ve sledované skupině žen, které byly po pozitivním nálezu jednoho z parametrů funkce štítné žlázy v rámci screeningu v I. trimestru těhotenství doporučeny a následně léčeny na endokrinologii, rozložení jednotlivých poruch funkce štítné žlázy a postupný vývoj těchto onemocnění.
2. Statisticky zhodnotit rozložení jednotlivých vyšetřovaných laboratorních markerů ve sledované skupině v graviditě, po porodu a dva a více let po porodu, mezi které patří především TSH, FT4, anti TPO a vyjádřit jejich vzájemné závislosti.
3. Pozorovat spolupráci a vývoj léčby u jednotlivých pacientek sledovaného souboru během čtyř let, vztah výskytu tyreopatií k rodinné anamnéze a četnost předchozích těhotenství
4. Zjistit vliv věku sledované skupiny na stoupající výskyt poruch funkce štítné žlázy.

1.1 Funkce a význam štítné žlázy

Štítná žláza (glandula thyroidea) patří k nejvýznamnějším žlázám s vnitřní sekrecí. Její hormony jsou vylučované přímo do krve, dostávají do celého lidského organismu a umožňují její správný vývoj a činnost. Makroskopicky je tvořena dvěma laloky, ležícími po stranách štítné chrupavky hrtanu v úrovni obratlů C₅-Th₁. Oba laloky jsou v dolní části spojeny můstkem žlázové tkáně. Štítná žláza se skládá z folikulů, což jsou kulovité útvary o průměru 50 – 500 μm, jejichž stěny tvoří buňky produkující

hormony tyroxin (T_4), který je produkován v množství $80\mu\text{g}$ denně a trijódtyronin (T_3) s produkcí okolo $20\mu\text{g}$ denně. T_3 ovlivňuje především tělesný růst a diferenciaci a významně se podílí na energetickém, výživovém i iontovém metabolismu. Je považován za vlastní účinný hormon, zatím co T_4 přísluší funkce prohormonu, protože je v organismu dejodázami dejodován na biologicky aktivní T_3 . Hlavní stavební součástí molekul T_3 a T_4 je jód, který se do těla dostává potravou a poté je buňkami aktivně vychytáván z krve v podobě jodidového iontu (I^-). Tento aktivní transport je řízen tyreotropinem (TSH), který je produkován předním lalokem hypofýzy. Doporučený denní příjem jódu je $150 - 200 \text{ mg}$, v těhotenství a při rychlém růstu, například v období puberty asi $200 - 250 \text{ mg}$. Při příjmu menším než $50\text{mg}/\text{den}$ není tyreidea schopna udržet dostatečnou hormonální sekreci, zvětšuje se a vzniká struma, někdy až hypothyreóza (1, 2, 7).

Česká republika leží v oblasti, kde je obecně s porovnáním s přímořskými státy jódu nedostatek, proto je v našich podmínkách do organismu dodáván cíleně např. jodováním kuchyňské soli. Jak už bylo uvedeno, při nedostatečném přísunu jódu nedochází k syntéze potřebného množství hormonů štítné žlázy, což vede k jejímu poškození a k celkovému nepříznivému stavu celého organismu (8, 2).

1.1.1 Regulace štítné žlázy

Hlavním regulačním mechanismem je osa hypotalamus – adenohypofýza- štítná žláza. Z hypotalamu je uvolňován neurosekreční hormon - tyreotropin releasing hormon (TRH), který je portálním venózním řečištěm transportován do adenohypofýzy. TRH je tripeptid (GluHisPro), jehož sekrece je tlumena vysokými hladinami trijódtyroninu a tyroxinu v krvi (12).

TRH stimuluje buňky adenohypofýzy k sekreci TSH. Tento hormon se váže na specifické TSH–receptory (TSH-R) na membráně tyreocytu, usměrňuje jejich růst a stimuluje syntézu a sekreci hormonů štítné žlázy. Jeho sekrece je inhibována somatostatinem (3).

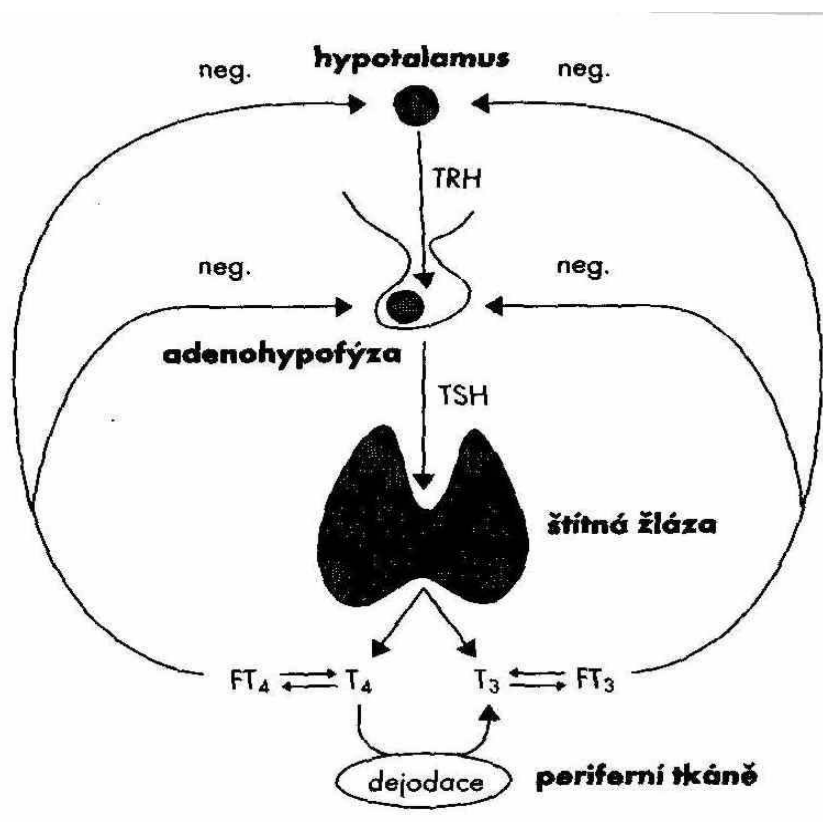
Hypotalamus zabezpečuje integrační kontrolu činnosti autonomního nervového systému a endokrinního systému. Jeho hlavní funkcí je řízení základních životních

funkcí, které se podílejí na udržování stálosti vnitřního prostředí organismu, též odpovídá za chování a emoční projevy (7).

Všechny regulační hormony jsou v pulzech vyplavovány do krevního řečiště hypofyzárních portálních vén, jimiž jsou dopravovány do adenohypofýzy, kde regulují velké množství hormonů produkovaných žláзовými buňkami stejně jako TSH. Mimo TSH jsou to adrenokortikotropní hormon – ACTH, folikulostimulační hormon – FSH a luteinizační hormon – LH.

Hypotalamus velmi citlivě reaguje na množství přítomných hormonů v oběhu na základě zpětné vazby. Jestliže klesne hladina hormonů pod určitou úroveň, uvolní adenohypofýza TSH, který stimuluje štítnou žlázu k syntéze a produkci většího množství hormonů T_3 a T_4 . Jestliže je naopak hodnota vysoká, dochází ke snížení TSH v adenohypofýze a k redukci množství vylučovaných hormonů (1, 3).

Obrázek 1: Hypotalamo – hypofyzární regulace činnosti štítné žlázy



1.1.2 Účinky hormonů štítné žlázy na organismus

Účinky hormonů štítné žlázy mají vliv na celý organismus. Váží se na receptory, které jsou přítomny téměř ve všech buňkách organismu. Největší vliv mají na glukózový, lipidový a proteinový metabolismus, dále také na gastrointestinální systém, kosterní svalstvo, oběhovou soustavu, na imunitní a hematologický systém, kosti a kůži. V neposlední řadě na vývoj organismu a nervovou činnost. Zvyšují bazální metabolismus a spotřebu kyslíku většiny tkání. Ovlivňují látkovou přeměnu živin a potencují účinek jiných hormonů, jako jsou katecholaminy - adrenalin či kortizol.

Jsou nezbytné pro správnou diferenciaci tkání během vývoje organismu. Velkou roli hrají v nitroděložním vývoji. Bez přítomnosti tyreoidálních hormonů nedochází ke vzniku jednotlivých struktur mozku, nebo je proces výrazně opožděn. Do 12.týdne je zárodek odkázán na hormony mateřské, od 12. týdne si syntetizuje tyreoidální hormony již ve vlastní štítné žláze (pokud má dostatečný přísun jódu). Klinickým důsledkem nedostatku hormonů štítné žlázy, způsobený převážně nedostatkem jódu v nitroděložním období je kreténismus (1,3).

1.1.3 Parametry funkce štítné žlázy

1.1.3.1 Tyreotropní hormon (TSH)

Tyreostimulační hormon neboli tyreotropin (TSH) je glykoprotein, syntetizovaný a vylučovaný tyreotropními buňkami adenohipofýzy. Jeho molekulová hmotnost je 20 kDa a je složen ze dvou nekovalentně spojených podjednotek alfa a beta. Alfa podjednotka je společná i dvěma dalším hypofyzárním glykoproteinům FSH (folikuly stimulačnímu hormonu), LH (luteinizačnímu hormonu) a hormonu placenty hCG (lidskému choriovému gonadotropinu). Podjednotka beta je pro každý glykoproteid odlišná a zodpovídá jak za specifické vazebné vlastnosti, tak za biologickou aktivitu (3).

TSH usměrňuje růst tyreocytů a syntézu a sekreci hormonů štítné žlázy. Váže se na specifické receptory TSH-receptory (TSH-R) na membráně tyreocytu. Sekrece podléhá cirkadiálnímu rytmu s vrcholem obvykle mezi půlnocí a 4. hodinou ranní.

Syntéza a sekrece TSH jsou řízeny dvěma hlavními systémy. Jedním je zpětná vazba a to přes hladinu T_3 v tyreotropních buňkách hypofýzy, druhým je TRH, který řídí glykosidaci, jeho aktivaci a uvolnění. Syntéza a sekrece TSH je inhibována vysokými hladinami T_3 a T_4 při hypertyreóze a stimulována nízkou hladinou tyreoidálních hormonů při hypothyreóze. Mimo to i určité hormony a léky inhibují sekreci TSH jako jsou: somatostatin, dopamin, dopaminoví antagonisté a glukokortikoidy. Rovněž akutní a chronická onemocnění mohou vyvolat inhibici sekrece TSH (3).

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 hypothyreóz je TSH významně zvýšeno, zatímco u sekundárních a terciálních hypothyreóz 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 mIU/l) postačuje k potvrzení hypertyreózy nález zvýšených sérových koncentrací T_4 a T_3 . Hypothyreóza je potvrzena při snížených koncentracích FT_4 .

1.1.3.2 Tyreoidální hormony

Štítná žláza produkuje tyroxin (T_4), trijodtyronin (T_3) a reverzní trijodtyronin (rT_3). Tyreoidální hormony obsahují 59 – 65 % stopového prvku jódu, který je jejich základním stavebním kamenem (2). Všechny tyto hormony obíhají v plazmě vázané na transportní proteiny a tudíž jsou 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) (1, 2).

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 (1).

1.1.3.2.1 Tyroxin, T₄ (celkový – TT₄, volný – FT₄)

Tyroxin (3,5,3',5'-tetrajodthyronin, L-thyroxin nebo T₄) je hlavní hormon secernovaný a syntetizovaný štítnou žlázou v množství asi 80 μg denně. Je prohormonem, protože je ve tkáních dejodázami přeměňován na trijódtyronin. Vylučování do cirkulace je závislé na hypofyzárním hormonu TSH a je regulováno pomocí negativní zpětné vazby zahrnující štítnou žlázu, hypofýzu a hypotalamus (1,6).

V séru se tyroxin váže na bílkovinné nosiče, hlavním transportním proteinem 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 (FT₄), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Hladina celkového tyroxinu je tedy výrazně ovlivňována koncentrací sérových proteinů, z toho důvodu se dává přednost stanovení FT₄ (6).

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 (6). Při malnutrici, hypoproteinémiích, renálních onemocněních nebo při léčbě glukokortikoidy a androgeny jsou naopak hodnoty TBG nižší. 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 (3).

Stanovení tyroxinu používáme k potvrzení hypothyreózy či hypertyreózy, které byly diagnostikovány z vyšetření TSH. Jestliže je TSH při diagnostice hypertyreózy sníženo potvrzují zvýšené hladiny FT₄ a FT₃ diagnózu. Při začínající hypothyreóze klesají hladiny FT₄ dříve než TT₄ a k potvrzení diagnózy hypothyreózy při snížených hladinách FT₄ a TT₄ slouží nález zvýšené koncentrace TSH nebo přehnaná odpověď

TSH na TRH stimulaci. Tyroxin je také hlavním ukazatelem, podle kterého sledujeme účinek léčby hyperfunkce štítné žlázy tyreostatiky, protože tyroxin je první hormon, který se při této léčbě normalizuje a teprve později se normalizují hladiny trijodthyroninu. Je také ukazatelem, který umožňuje diagnostiku centrální hypothyreózy, tam kde není zvýšeno TSH a je nezbytný v diagnostice centrální hypertyreózy (6).

Zvýšené hladiny FT₄ nemusí vždy znamenat zvýšení produkce hormonů štítné žlázy. Jak už bylo uvedeno, hladiny FT₄ mohou být ovlivněny některými léky nebo závažným onemocněním, které je lokalizováno mimo štítnou žlázu (3).

1.1.3.2.2 Trijodthyronin, T₃ (celkový – TT₃, volný – FT₃)

Většina T₃ vzniká deiodací T₄ vlivem deiodáz a méně než 20 % vniká přímo ve štítné žláze (2). V séru se vyskytuje ve volné, biologicky aktivní formě (FT₃) v 0,1 - 0,3 %, zatímco asi 99,8 % je vázáno na transportní proteiny. Stejně jako tyroxin je vázán na plazmatické bílkoviny, ale oproti T₄ je jeho vazba 10x slabší. Koncentrace TT₃ je tedy závislá na změnách vazebné kapacity transportních proteinů, proto je ze stejného důvodu jako u T₄ preferováno stanovení FT₃. Stanovení samotného T₃ není využíváno k základním diagnózám a samotné posouzení jeho hladiny není spolehlivým testem zejména při posuzování hypothyreózy.

Asi čtvrtina zdravých lidí má subnormální hladiny T₃ a u hypothyreózních osob se snižuje hladina T₃ mnohem později v průběhu choroby než T₄. T₃ bývá často sníženo u těžkých nebo protahovaných onemocnění organismu s katabolismem (6).

Stanovení FT₃ je indikováno při diagnostice tzv. T₃ toxikózy, hyperthyreózy s převážnou sekrecí trijodthyroninu (asi 5% hypertyreózy), kdy je sice suprimován TSH, ale FT₄ je normální. Je také využíváno ke kontrole adekvátní léčby u centrálních hypothyreóz spolu s FT₄ (6).

Koncentrace TT₃ a FT₃ jsou závislé mimo tyroidální sekrece a vazby na transportní proteiny též na periferní konverzi T₄ na T₃. Pokud je tato konverze snížena, snižují se i hladiny TT₃ a FT₃ například vlivem léků. Dále je hladina do určité míry ovlivněna věkem. Hned po narození se zvyšuje do 3. – 4. dne, v dětství mírně stoupá a u starších lidí nalézáme hladiny T₃ 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 žen nad 70 let a u mužů nad 60 let.

Hladina T_3 bývá také zvýšena v graviditě, při podávání antikoncepce, v klimakteriu a je ukazatelem nedostatečného přísunu jódu.

1.1.3.2.3 Reverzní T_3 (rT_3)

Reverzní T_3 vzniká v plazmě stejně jako T_3 deiodací z T_4 . Pro běžnou diagnostiku funkčních poruch štítné žlázy nemá stanovení rT_3 význam. Využívá se koeficientu TT_3/rT_3 při sledování pacientů s těžkým celkovým onemocněním a je důležitým parametrem zhoršení stavu pacienta (1).

1.1.4 Autoprotilátky

Stanovení hladin autoprotilátek patří vedle vyšetření TSH a FT_4 k nejdůležitějším diagnostickým parametrům. Nejvíce se uplatňují při diagnostice onemocnění štítné žlázy autoimunitního původu. Mezi thyreoidální autoprotilátky patří jednak protilátky proti TSH-receptoru, protilátky proti thyreoidálním hormonům a protilátky proti některým dalším povrchovým strukturám thyreocytů. Tyto autoprotilátky mají přímý patogenický význam v rozvoji autoimunitních thyreopatií. Druhou skupinu tvoří protilátky proti thyreoglobulinu a thyreoidální peroxidáze, jejichž význam je podle převažujících současných názorů především diagnostický a nemají přímý patogenický vliv. Z tohoto důvodu nemusí být přítomna korelace mezi hladinou těchto protilátek a aktivitou autoimunitního thyreoidálního procesu. Tyto protilátky nemají 100 % senzitivitu ani specificitu, takže autoimunitní thyreoditida může probíhat bez jejich pozitivitu, a naopak se tyto protilátky mohou vyskytovat až u 13 % zdravých jedinců (1).

1.1.4.1 Protilátky proti TSH receptoru (TSH-R-Ab, TRAK)

Autoprotilátky proti TSH – receptorům jsou obsaženy v buněčné membráně buněk štítné žlázy a tvoří protilátky několika typů. Jedná se o skupinu protilátek, které se sice váží na buněčný receptor pro TSH, ale vykazují někdy zcela odlišnou odpověď buněk štítné žlázy. Zcela zjednodušeně je můžeme rozdělit na stimulující a inhibující protilátky proti TSH-receptorům. Protilátky nazývané jako TSII- (thyroid stimulating immunoglobulin) se váží na TSH–receptor a přitom imitují funkci přirozeného ligandu TSH, naopak TBAB - (thyroid–receptor binding and inhibiting antibodies) vazbou na receptor tento receptor zablokují a blokují produkci tyreoidálních hormonů. 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)

TSH-R-Ab jsou nacházeny u 80 - 90 % nemocných s imunogenní hypothyreózou Gravesova-Basedowova typu v aktivní fázi onemocnění. Později při léčbě klesá prevalence těchto protilátek na 40 – 60 %. Pacienti s akutní, subakutní nebo chronickou tyreoiditidou či eutyroidní strumou, mají a–rTSH pozitivní jen v méně než 10 % případů (1, 6).

1.1.4.2 Protilátky proti thyreoidální peroxidáze (anti TPO, TPO-Ab)

Thyreoidální peroxidáza je glykoproteinový enzym štítné žlázy, který zabezpečuje jodaci thyrosinu na thyreoglobulin. Při poškození buněk dochází k jeho vylučování a tvorbě protilátek. Z toho důvodu jsou autoimunitní onemocnění štítné žlázy většinou charakterizovány přítomností anti TPO.

Hodnoty anti TPO protilátek jsou zvýšeny u více než 90 % pacientů s autoimunitní tyreoiditidou. Hladina anti TPO zvýšená nad 1000 kU/l je diagnostická jako autoimunitní postižení štítné žlázy. Menší je zvýšení u Gravesovy–Basedowovy choroby, kde jsou anti TPO přítomny asi u 3/4 nemocných. Protilátky bývají často zvýšeny u žen po porodu a u porodní tyreoiditidy. Vysoké koncentrace anti TPO

během těhotenství mohou způsobit potrat nebo negativně ovlivnit pokusy o in vitro fertilizaci (13, 14, 15).

1.1.4.3 Protilátky proti thyreoglobulinu (anti-TG, TG-Ab)

Thyreoglobulin je silně glykosylovaný a jodovaný protein, který představuje zásobu tyreoidálních hormonů uvnitř folikulů štítné žlázy. Podle současných názorů není thyreoglobulin pravděpodobně hlavním antigenem, proti kterému je namířena tyreoidální imunita (1).

Zvýšené hodnoty v nízkých hladinách jsou ve 20 – 30 % prokázány u Gravesovy-Basedowovy choroby a vysoké hodnoty se vyskytují v 70 % u nemocných s chronickou thyreoiditidou. Zvýšené hladiny jsou charakteristické zejména pro Hashimotovu thyreoiditidu a jsou dobrým nástrojem při monitorování průběhu tohoto onemocnění (3).

Mírně zvýšené hladiny TPO-Ab a Tg-Ab nacházíme asi u 7 % zdravých jedinců. Výskyt se s věkem zvyšuje, takže jsou přítomny asi u 15 % zdravých žen v 6. decenniu. Stále se uvažuje, zda není přítomnost protilátek projevem počínajícího onemocnění, které se může manifestovat až po letech. Častěji se také toto zvýšení vyskytuje u nemocných s jinými autoimunitními chorobami bez známek v té době ještě nemanifestovaného postižení štítné žlázy (6).

1.1.4.4 Thyreoglobulin (Tg)

Thyreoglobulin je bílkovina, která se vyrábí specificky pouze v tyreocytech. Je to glykoprotein obsahující jód, který představuje zásobu tyreoidálních hormonů uvnitř folikulů štítné žlázy. Přibližně 70 % molekuly se skládá ze tří opakujících se podjednotek, zbývajících 30 % vykazuje zřetelnou homologii s acetylcholinesterázou, která je nezbytná k uvolnění hormonů T₃ a T₄. Za normálních podmínek je tedy syntetizován ve folikulárních buňkách štítné žlázy a jeho syntéza je řízena TSH.

V normálním rozmezí se vyskytuje u každého člověka. Její hladiny se zvyšují u rostoucích štítných žláz tedy strumy, v graviditě a v adolescenci. Stanovení Tg se

převážně používá v thyreoidální onkologii. Slouží převážně k odkrytí recidiv a generalizace u nemocných po operaci a ozáření folikulárního a papilárního karcinomu. Předpokladem úspěšné léčby je eliminace veškeré thyreoidální tkáně. Po úspěšné totální thyreoidektomii a eliminaci zbytků štítné žlázy radiojodem či externím ozářením by měl být thyreoglobulin nižší než 5 µg/l. V případě recidivy či manifestace metastáz stoupá koncentrace Tg v séru několikanásobně až na stovkové hodnoty µg/l. Další využití má i v pediatrické endokrinologii při diagnóze úplného kongenitálního chybění štítné žlázy (athyreózy) a při diagnostice předávkování thyreoidálních hormonů, kde jsou jeho hodnoty potlačené (6).

1.1.4.5 Vazebný globulin pro tyroxin (TBG)

Tyroxin vázící globulin je kvantitativně nejvýznamnějším přenašečem tyroxinu v krvi. Tento glykoprotein váže až 70 % celkového T₃ a T₄ v plazmě přičemž vazba na T₄ je desetinásobně vyšší než vazba na T₃ (1). Je tvořen v hepatocytech, stejně jako další přenosové proteiny: transkortin a vazebný globulin pro pohlavní hormony. Proto při interpretaci jeho zvýšených hladin je nutno brát v úvahu možnost poškození jater (6).

Stanovení TBG slouží především k vyhledávání vrozených odchylek v koncentracích TBG, ať geneticky zvýšených či snížených. TBG se snižuje u hypoproteinémií, při malnutrici, renální onemocnění (nefrotický syndrom, chronická renální insuficience včetně léčené chronickou intermitentní hemodialýzou) při léčbě glukokortikoidy a androgeny. Naopak jsou jeho hodnoty zvýšeny v graviditě, při léčbě estrogeny, u osob užívajících návykové drogy, akutní i chronické hepatitidy a dalších chorob. Mohou být ale podmíněny i geneticky (1, 6).

1.1.4.6 Kalcitonin

Kalcitonin je peptidový hormon, který je tvořen v parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy. Jeho fyziologickým úkolem je antagonizovat parathyroidální hormon v jeho osteoklastické aktivitě a tak snižovat sérové kalcium (6).

Hladiny kalcitoninu se liší podle použité metody, v séru jsou vyšší než v plazmě. Snižují se s věkem a stoupají v graviditě a při laktaci. Klinicky se stanovení kalcitoninu

využívá v diagnostice a při vyhledávání medulárního karcinomu. Provádí se proto u všech podezřelých a nejasných uzlů štítné žlázy při cytologickém vyšetření (6).

1.2 Vyšetření štítné žlázy

Porucha funkce štítné žlázy je jedním z nejčastějších endokrinních onemocnění. Většina tyreopatií je u žen přibližně 4 - 5krát častější než u mužů. Velkou výhodou tohoto onemocnění je ale fakt, že ho lze při včasné diagnóze poměrně nenáročně a velmi úspěšně léčit.

1.2.1 Somatické vyšetření

Základem vyšetření je podrobná anamnéza. U tyreopatií se rodinná zátěž vyskytuje až ve 40 %. Důležité jsou informace o změně váhy a pulzu. Velký systolicko – diastolický rozdíl podpoří diagnózu hypertyreózy, stejně jako změny chování pacienta, jimiž mohou být agitovanost, logorea, těkavost a zpomalenost. Hlas u hypertyreózy může být třesavý, přeskakující, u hypotyreózy je naopak hrubý, někdy s neobratnou artikulací. Přítomnost ekzémů podporuje autoimunitní etiologii tyreoidálního onemocnění. U hypotyreóz bývá často suchá pokožka, u plně rozvinuté formy je pokožka bledá až voskově nažloutlá. U tyreotoxikózy nechybí teplota až opocená akra a často je nápadný dermatografismus. 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 (1,3).

1.2.2 Laboratorní metody

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. U hypotyreózy bývá častá anémie, naopak

u hypertyreózy se může vyskytnout mírná hyperglykémie. Protilátky proti štítné žláze bývají zřetelně zvýšeny při chronických thyreoditidách převážně u varianty Hashimotovy thyreoditidy, mírně zvýšeny u hypotyreóz a Gravesovy - Basedovovy nemoci. Časté jsou též změny v hladinách cholesterolu, AST a ALT jak u hypotyreóz, tak u hypertyreóz (3, 6).

Většina onemocnění štítné žlázy se neobejde bez vyšetření její funkce. Nejčastěji vyšetřovanými analyty jsou TSH a volný tyroxin (FT₄), doplňkově pak celkový tyroxin (TT₄), volný a celkový trijótyrornin (FT₃, TT₃). Třetím hlavním vyšetřovaným parametrem jsou protilátky proti peroxidáze (anti-TPO, TPOAb) a doplňkově další protilátky - proti thyreoglobulinu (anti-Tg, TgAb), protilátky proti TSH receptorům (rTSH, TRAK) a thyreoglobulin (TG). Velmi vzácně se zjišťují sérové hodnoty kalcitoninu, tyroxinu vázající globulin (TBG). Na speciálních pracovištích lze vyšetřit i reverzní T₃ (r T₃). Všechny tyto analyty jsou stanovovány v séru, převážně imunochemickými metodami (1).

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 (1).

1.2.3 Aspirační biopsie štítné žlázy tenkou jehlou (FNAB)

Cytologické vyšetření je již naprosto pravidelnou součástí komplexního thyreoidologického diagnostického a dispenzárního postupu. Provádí se ambulantně a lokální anestezie není nutná. Používá se tenká jehla a aspirovaný materiál je hodnocen jak makroskopicky, tak i cytologicky. Zpracováván je jako hematologický nátěr. Indikací jsou jakákoliv hmatná či ultrazvukově zjistitelná ložiska, difúzní zvětšení či laboratorní nález svědčící pro možnost zánětlivého procesu. Kontraindikace jsou minimální. Výkon je nenáročný a snadno opakovatelný (1, 3).

1.2.4 Ultrasonografie

Ultrasonografie je pro svojí dostupnost a neinvazivitu základním zobrazovacím vyšetřením štítné žlázy. Poskytuje informace o její velikosti, uložení, vztahům k okolním strukturám, pohyblivosti, o přítomnosti uzlů, o jejich charakteru a o celkové struktuře tkáně štítné žlázy (1).

K vyšetření se většinou používají lineární sondy s vyššími frekvencemi nejčastěji 7 - 10 MHz. Je možno odlišit léze velikosti 2-3 mm a tak detekovat i uzle jinak často nepalpovatelné. Pomocí ultrazvuku je možné odlišit záněty chronické, subakutní a akutní tyreoidy, zachytit krvácení, nekrózy a kalcifikace. Dále se využívá ke kontrolám léčby jako je supresní terapie a po operačních výkonech. Velmi často je dobrým diagnostickým nástrojem pro odhalení karcinomů či při pátrání po uzlinovém syndromu orgánových metastáz. V neposlední řadě má velký význam při neonatálním vyšetření štítné žlázy, kdy potvrdí případnou atyreózu, agenezi laloku či další odchylky u novorozenců. Možnost opakovaného vyšetření bez rizika pro pacienta umocňuje význam této metody (3).

1.2.5 Screening kongenitální hypotyreózy

Systematický celoplošný screening kongenitální hypotyreózy u novorozenců byl v České republice zaveden v roce 1985. Incidence permanentní vrozené hypotyreózy je v ČR udávána v poměru 1 : 4230 narozených dětí. Příčinou permanentní sporadické vrozené hypotyreózy jsou nejčastěji vrozené vývojové vady štítné žlázy (geneze či dysgeneze), méně často hormonogeneze. Celosvětově je nejčastější příčinou endemický nedostatek jódu v potravě matky a tudíž i plodu, který se u nás naštěstí již tak často nevyskytuje. Kromě toho existují i ojedinělé transientní formy vrozené hypotyreózy, nejčastěji způsobené přestupem protilátek inhibujících TSH receptor z krve matky nebo vlivem některých léků jako jsou amiodaron, tyreostatika či vlivem radiojódu (10).

Důvodem, proč klinické příznaky u novorozence nejsou plně vyjádřeny a klinickým vyšetřením lze vrozenou hypotyreózu diagnostikovat jen u 5 % případů, je

částečný přestup tyroxinu matky přes uroplacentární jednotku směrem k plodu, čímž je plod alespoň částečně zásobován tyreoidálními hormony.

Nejzávažnějším důsledkem neléčené vrozené hypotyreózy je ireverzibilní poškození centrální nervové soustavy, které se projevuje svalovou hypotonií, mozečkovou ataxií, třesem a psychomotorickou retardací, až plně vyvinutým obrazem kretenismu. Navíc mohou být přítomny vrozené vývojové vady sluchu, často i jiných orgánů a poruchy růstu (10).

Screening je založen na přímém stanovení TSH ze séra či z plné krve zachycené na filtračním papíře. Provádí se pátý den po narození odběrem krve z paty novorozence. U hodnot vyšších než 20 mIU/l je nutné provést kontrolní náběr a opakovat stanovení. Koncentrace TSH 50 – 100 mIU/l jsou vysoce podezřelé. Koncentrace vyšší než 100 mIU/l svědčí pro kongenitální hypotyreózu (5, 16).

1.3 Poruchy štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie. Porucha funkce postihuje 5 - 7 % populace s výrazně nerovnoměrnou distribucí. Ženy bývají postiženy častěji než muži a to v poměru 6 - 8 : 1. Prevalence se s věkem zvyšuje, např. ženy nad 45 – 50 let jsou postiženy v 15 – 20 %. V typickém případě mají pacienti s poruchou funkce štítné žlázy řadu projevů, mnohdy však funkční postižení, především subklinická hypotyreóza, probíhá nepozorovaně pod obrazem nespecifických potíží. Tato forma onemocnění postihuje podle různých zdrojů mezi 2 až 13 % dospělé populace. Tento fakt je také důvodem, proč funkční postižení unikají diagnóze, bývají odhaleny jen náhodně a proč v řadě zemí s rozvinutým zdravotnickým systémem doporučují screening tyreopatií u vybraných skupin obyvatelstva, např. u žen nad 50 let, u žen plánující graviditu nebo v časně fázi gravidity (9, 10).

Pacienti s neléčenou tyreopatií mají řadu projevů charakterizující toto onemocnění jako je únava, snížená výkonnost, sklon k depresím, suchá kůže a jiné. Důsledky neléčené hypotyreózy jsou závažné. Jsou spojeny s poruchami lipidů, což ve svých důsledcích vede k rozvoji aterosklerózy a ICHS, s poruchami krevetvorby,

především anemie, obtíže gastrointestinálního traktu, vede k rozvoji depresí i předčasnému stárnutí a zhoršuje se celková kvalita života. Včasná diagnóza a adekvátní léčba omezují výrazně vliv dlouhodobých komplikací, zkvalitní a zlevní léčbu základního onemocnění a významnou měrou přispěje ke kvalitě života (3).

U onemocnění štítné žlázy existuje genetická predispozice k familiárnímu výskytu některých chorob až ve 40%. Virové či jiné infekční onemocnění a některé léky mohou iniciovat tyreotoxikózu i hypothyreózu. Stres a vysoká psychická zátěž často předchází tyreotoxikóze Graves – Basedowova typu, těhotenství může aktivovat autoimunitní tyreoidální poruchy (32).

1.3.1 Onemocnění z nedostatku jódu

Jednou z příčin poruch štítné žlázy může být nedostatek jódu. Tento prvek je hlavní stavební součástí molekul thyreoidálních hormonů a při jeho nedostatku tedy nedochází k dostatečné tvorbě T_4 a T_3 , což vede až k závažným poruchám a onemocněním.

Jód je prvek, který je do organismu dodáván v podobě potravy. Jeho rozložení na povrchu Země je značně nehomogenní a výskyt onemocnění je tedy závislý na geografické poloze. Nejvýraznější je nedostatek v horských oblastech, v oblasti centrální Afriky, Asie a Jižní Ameriky, naopak přímořské oblasti mají obecně jódu dostatek. Česká republika leží v oblasti, kde je obecně jódu nedostatek, proto je v našich podmínkách do organismu dodáván cíleně jodováním kuchyňské soli (2).

Jodový deficit se projevuje širokým spektrem onemocnění a vede ke zvětšení štítné žlázy a vzniku strumy. Jeho nedostatkem dochází k poruchám plodnosti, předčasným porodům, abortům, objevují se vrozené vývojové vady, psychomotorické poruchy až kretenismus. Ten se v naší populaci již nevyskytuje, ale odhaduje se, že celosvětově se dosud rodí asi 100 tisíc takto postižených dětí ročně. U dospělé populace vzniká převážně struma a často i hypothyreóza (2).

1.3.2 Struma

Jako struma se označuje jakékoli zvětšení štítné žlázy nad normu. 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. Její příčinou může být nedostatečný, ale i nadbytečný přísun jódu, autoimunitní onemocnění (Hahimotova thyreoiditida, Gravesova-Basedowova choroba), zánět (subakutní nebo akutní thyreoiditida), nádor štítné žlázy, ukládání amyloidu nebo kongenitální defekt syntézy tyreoidálních hormonů. Častěji však hyperplazie štítné žlázy nemá tuto jasně definovanou příčinu a není spojena s poruchou funkce, potom hovoříme o prosté strumě.

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 (1).

1.3.3 Hypofunkce

Nedostatečné zásobení organismu hormony štítné žlázy se označuje jako hypothyreóza. Z klinického hlediska nejde o pouhou změnu koncentrace tyreoidálních hormonů, ale o metabolické důsledky jejich nedostatečného působení v periferních tkáních. Toto onemocnění se projevuje zpomalením prakticky všech dějů v organismu. V současné době je hypothyreóza jednou z nejčastějších poruch štítné žlázy. V mladší populaci postihuje asi 4 - 6 % obyvatel, s věkem se zvyšuje a je častější u žen, kde může postihovat až 15 – 20 % ženské populace po 70 roku věku.

Podle úrovně postižení odlišujeme hypothyreózu primární, kde dochází k poškození vlastní štítné žlázy, sekundární, jejímž vznikem je nedostatečná tvorba TSH v hypofýze a terciální způsobena nedostatečnou tvorbou TRH v hypotalamu. Nejčastější příčinou periferní hypothyreózy je chronicky zánět štítné žlázy na imunogenním podkladě (chronická lymfocytární thyreoiditida), který žlázu postupně poškozuje. Dalšími příčinami jsou stavy po operacích na štítné žláze a po ozáření, při terapii radiojódem či po působení některých léků a psychofarmak (iantrogenní hypothyreóza). V neposlední řadě je její příčinou nedostatek jódu, který se vyskytuje hlavně v oblastech s těžkým deficitem jódu, což se České republice v dnešní době již nevyskytuje. Dalšími typy je

kongenitální hypotyreóza a subklinická hypotyreóza, která probíhá nepozorovaně pod obrazem nespecifických obtíží a proto je její záchyt velmi obtížný (1,7).

K základním příznakům hypotyreózy patří únava, zimomřivost, spavost, 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 (1).

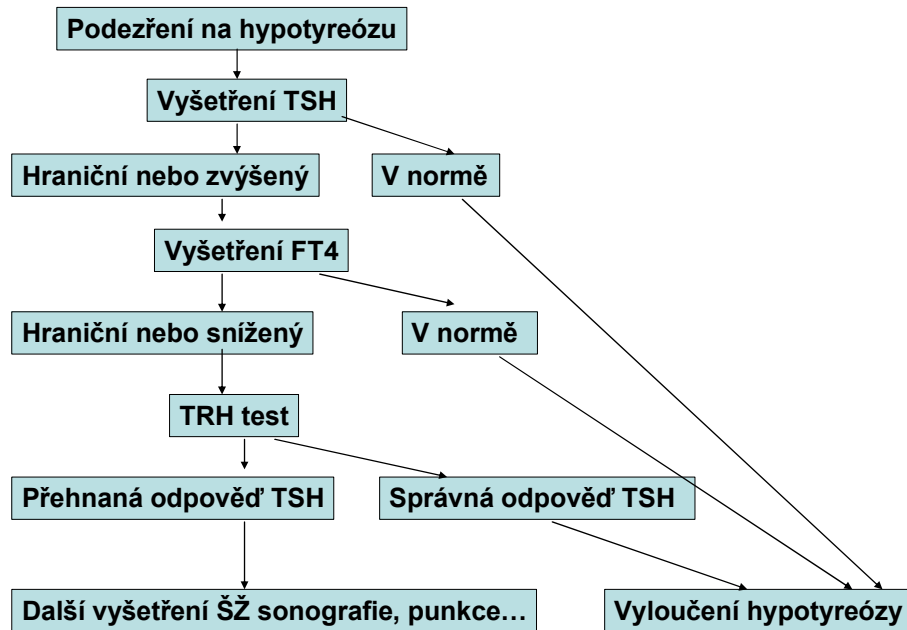
Při diagnostice bývá postup jednoznačný. Na prvním místě je vyšetření koncentrace TSH, eventuálně FT₄, při nejasné etiologii bývá vyšetření doplněno vyšetřením protilátek TPOAb a TgAb, které jsou zvýšené u 80 – 90 % osob s chronickou lymfocytární thyreoiditidou. Přítomnost pozitivních protilátek i při normální koncentraci označí osoby, u kterých se hypotyreóza může později rozvinout, nepřítomnost těchto protilátek diagnózu nevylučuje. Z obvyklých testů se zjišťuje zvýšení celkového cholesterolu a dalších lipidů, kreatinkinázy, AST, ALT a LD. ALP bývá snížena. U většiny nemocných s dlouhodobou hypotyreózou jsou výrazně zvýšeny hladiny sérového myoglobinu. Řada z nich má zvýšený cholesterol, což vede k podezření na celkovou arteriosklerózu a nemocní jsou někdy dlouhodobě léčeni právě pro tuto chorobu. Vyšetřovací postup při podezření na hypotyreózu je znázorněn na obr. 2 (6).

Při substituční léčbě jsou v dnešní době podávány přirozené hormony štítné žlázy (levothyroxin, LT₄). Obvyklá plná substituční dávka je 100 µg T₄ za den.

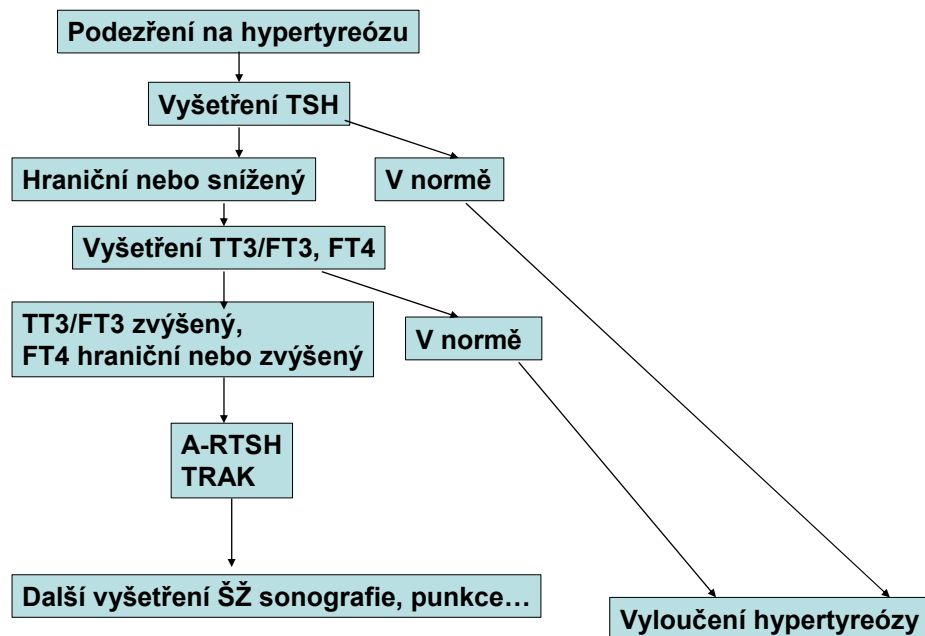
1.3.3.1 Chronická lymfocytární thyreoiditida

Toto onemocnění je nejčastější příčinou periferní hypotyreózy. Jedná se o orgánově specifické autoimunitní onemocnění, jehož prevalence je udávána okolo 3 - 7 %, je významně vyšší u žen a stoupá s věkem. Podle některých autorů postihuje ve věku nad 55 let 8 – 17 % populace. Onemocnění se může manifestovat v návaznosti na nejrůznější zátěžové situace (infekce, operace stres aj.), výskyt je také častější v období hormonálních změn: v pubertě, po porodu kdy vzniká poporodní hypotyreóza a po menopauze (1).

Obrázek 2. Schématický postup vyšetřování při podezření na hypotyreózu



Obrázek 3. Schématický postup vyšetřování při podezření na hypertyreózu



1.3.4 Hyperfunkce (hypertyreóza, tyreotoxikóza)

Tyreotoxikóza je syndrom, patogeneticky vyvolaný řadou zcela odlišných faktorů, který má společné zvýšené hodnoty tyreoidálních hormonů a který má charakteristickou symptomatologii hypermetabolismu (3). Jde o syndrom různé etiologie, především o chorobu Gravesovu-Basedowovu, která je typickým představitelem orgánově specifického imunogenního postižení a tyreotoxikóza je hlavní fází tohoto onemocnění. Méně častou příčinou je autonomie tyreoidy při nodózní strumě, nadměrný přísun jódu a vzácně může vzniknout např. při hyperemesis gravidarum, kdy dochází k nadměrnému zvýšení choriového gonadotropinu (hCG). Ten je ve vysokých koncentracích stimátorem tvorby tyreoidálních hormonů prostřednictvím receptorů pro TSH (1).

Příznaky a nálezy tvoří zrcadlový obraz popsanych změn u hypotyreózy. Nemocný je překotný, předrážděný, trpí nespavostí, pocitu 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. V některých případech se objevují oční příznaky : pálení v očích, slzení, dvojité vidění a protruze bulbů (1, 3).

Typické jsou změny mnoha laboratorních nálezů včetně zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy. Z běžných laboratorních metod zjišťujeme u hypertyreózy snížený celkový cholesterol, zvýšený kreatinin, zvýšené alkalické fosfatázy, někde zvýšené sérové kalcium a fosfor. Struma je většinou přítomna (1, 3). Vyšetřovací postup při podezření na hypertyreózu je schematicky znázorněn na obr. 3.

Nejčastější terapií hypertyreózy je podávání tyreostatik, 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. Léčba radiojódem, která se běžně provádí v některých zemích (např. v USA), je u nás vyhrazena pouze komplikovaným případům. 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 (1, 6).

1.3.4.1 Gravesova-Basedowova choroba (GB)

GB je typická autoimunitní tyreopatie, kdy protilátky proti TSH receptoru buněčné membrány tyreocytů působí trvalou stimulaci těchto receptorů s následně zvýšenou produkcí a sekrecí tyreoidálních hormonů, vedoucí k hypermetabolickému stavu organismu (5).

Nemoc se většinou projeví hyperfunkcí, u některých osob však mohou předcházet příznaky orbitopatie či dermatopatie a jejich manifestace nemusí být úměrná poruše funkce. V 90 % je thyroidea difúzně zvětšená. Nemocní obvykle nemají všechny příznaky z nadbytku hormonů, rovněž reakce na léčbu je velmi individuální (1).

Tato choroba je rozšířena po celém světě. Uvádí se 1,8 – 2,0 % prevalence a vyskytuje se ve všech obdobích lidského života. Maximum výskytu je v období adolescence a je 8krát častější u žen (1, 5).

1.3.5 Záněty štítné žlázy

Záněty štítné žlázy jsou v oblastech s dostatečným přísunem jódu nejčastějšími chorobami štítné žlázy vůbec. Postihují 2 – 3 % celkové populace, u žen středního a vyššího věku jsou podstatně častější. Právě na jejich základě vzniká hypothyreóza nejčastěji.

Zánětů štítné žlázy je celá řada. Příčinu některých dobře známe, u jiných jsou naše znalosti zatím neúplné. Podle průběhu je můžeme dělit na akutní, subakutní a chronické thyreoiditidy, ke kterým se řadí již zmiňovaná (chronická lymfocytární thyreoditida) (1).

Akutní infekční thyreoditida je vzácné zánětlivé onemocnění, které má obvykle charakter hnisavého ložiska ve štítné žláze. Příčinou obvykle bývá bakteriální infekce. Tato choroba má akutní průběh s horečkami a bolestivým zduřením na krku v místě abscesu. K její léčbě jsou nejčastěji podávány širokospektrá antibiotika a ve většině případů dochází k úplnému vyléčení. Subakutní thyreoditida je také známa pod označením obrovskobuněčná nebo granulomatózní nebo de Quervainova thyreoditida. Vzniká náhle, obvykle v návaznosti na běžné chřipkové onemocnění.

Projevují se výraznými příznaky místními jako jsou bolesti na krku, které často přecházejí do ucha nebo do zubů. Celkovými příznaky často bývají : 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 podkladě, které vznikají plíživě. Někdy bývají nazývané jako chronická lymfocytární tyreoditida nebo chronická autoimunitní tyreoditida, Hashimotova tyreoditida či jen autoimunitní tyreoditida. 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 (1). Přehled laboratorních nálezů viz. obr. 4.

Obrázek 4. Laboratorní nálezy u zánětů štítné žlázy (1)

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

1.3.6 Ostatní choroby štítné žlázy

Jak už bylo řečeno, štítná žláza může být postižena působením mnoha různých vlivů. Mohou jimi být vrozené poruchy, záření (např. při ozařování krajiny krku nebo hrudníku při léčbě jiných chorob), vzácněji i některé léky. Závažné a dosud nezmiňované 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 jako je totální thyreoidektomie a za 6 - 8 týdnů po této chirurgické léčbě nastupuje doléčení radiojódem, což zajistí odstranění i zbytkové tkáně štítné žlázy. Poté se obvykle zahájí supresní terapie thyroideálními hormony. Každý uzel ve štítné žláze nebo zvětšená uzlina by měly být vyšetřeny co nejdříve, 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 % (1, 3).

1.4 Štítná žláza v těhotenství

1.4.1 Změny hladin hormonů v období gravidity

Těhotenství je obdobím zvýšených nároků na endokrinní orgány včetně štítné žlázy. Zvyšuje se potřeba thyroideálních hormonů, což je důsledkem transplacentárního přenosu hormonů štítné žlázy matky k plodu. Štítná žláza zdravé těhotné ženy s dostatečným přísunem jódu se na tyto požadavky adaptuje a je schopna tuto rovnováhu udržet až do porodu.

Fyziologii thyroideální osy a thyroideálních hormonů v těhotenství ovlivňuje lidský choriogonadotropin (hCG). Jeho koncentrace plynule stoupá v prvním trimestru těhotenství a vrcholu dosahuje kolem 11. gestačního týdne, ve 4. a 5. měsíci gravidity postupně klesá. V této době se hCG spoluúčastní regulace syntézy thyroideálních hormonů štítnou žlázou matky. Děje se to na základě TSH – like efektu molekuly hCG na receptorech pro TSH. Tento efekt je způsoben identickou alfa podjednotkou molekuly hCG a TSH. Vlivem zvýšení koncentrace hCG dochází k vzestupu koncentrace mateřského volného T_3 i T_4 , které se vrací do původních hodnot v druhé

polovině gravidity. Tento vzestup se přibližně časově kryje s jedním ze dvou kritických období vývoje mozkové kůry – radiální migrací neuronů do mozkové kůry v 11. – 14. gestačním týdnu. Nároky na produkci tyreoidálních hormonů štítnou žlázou matky stoupají i v souvislosti se zvýšením celkového množství T_4 v krvi matky při vzestupu cirkulujícího volumu a při jeho zvýšené vazbě na vazebné bílkoviny (TBG), jejíž koncentrace stoupá pod vlivem estrogenů (10).

Zhruba do 14. týdne je vývoj plodu plně závislý na funkci štítné žlázy matky a tedy na přísunu hormonů (T_4). V té době je potřebná jeho optimální koncentrace v krvi matky, nejen z tohoto důvodu je odchyčení funkční poruch nezbytné již v začátcích gravidity. Po 12.- 14. týdnu se pozvolna štítná žláza plodu stává funkční, klesá závislost na mateřském T_4 , avšak i potom musí být trvale doplňována tyroxinem matky (1, 11).

Hladiny hCG v těhotenství (U/l)



1.4.2 Vliv hormonů štítné žlázy na vývoj plodu

Hormony štítné žlázy a dostatečný přísun jódu jsou důležitými faktory diferenciací buněk během nitroděložního vývoje a krátce po narození, působí zvláště na vývoj mozku. Závažný nedostatek tyreoidálních hormonů vede k ireverzibilním změnám plodu. Dochází k poruše diferenciací nervových buněk, nedostatečnému

vývoji CNS s následnou mentální retardací, ale i k dalším somatickým defektům, jakými jsou nejčastěji srdeční vady a poruchy vývoje skeletu. Mírnější deficit může vést k poruchám koncentrace nebo neurologickým deficitům (11).

Spojení hypotyreózy v těhotenství (v důsledku nedostatku 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 – 9 let) 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 % (11, 20). V roce 2004 Vermiglio et al. ukázali, že 70 % dětí matek trpících hypotyroxinémií jakékoliv etiologie během prvního trimestru těhotenství je postiženo různými poruchami psychického vývoje, jako jsou poruchy pozornosti či hyperaktivita (10).

1.4.3 Vliv hormonů štítné žlázy na graviditu

Ženy s funkční poruchou štítné žlázy mívají anovulační cykly a obtížněji otěhotní. Během gravidity mají zvýšenou incidenci spontánních abortů, předčasných porodů, obrubce placenty, krvácení a bývají častěji indikovány k císařskému řezu. Příkladem je Caseyho studie, který v souboru 27 000 těhotných žen diagnostikovala subklinickou hypotyreózu u 2,3 %. Jejich gravidita byla 3krát častěji komplikována abrubcí placenty nebo předčasným porodem. Ohrožení gravidity je prokázáno i ve 2. trimestru těhotenství (11).

1.4.5 Poruchy funkce štítné žlázy v graviditě

1.4.5.1 Hypotyreóza v graviditě

V graviditě se vyskytuje jak manifestní tak subklinická forma hypotyreózy a obě tyto formy mohou mít závažné důsledky jak pro průběh těhotenství, tak i na vývoj plodu.

Prevalence nedagnostikované manifestní hypotyreózy, u které většinou dochází ke zvýšení TSH a FT₄, se u těhotných udává asi 0,3 – 0,5 %. U subklinické hypotyreózy, kde je zvýšen TSH, zatímco FT₄ je ještě v normě se uvádí výskyt okolo 2 – 4 %. Pozitivní thyreoidální protilátky mají gravidní ženy asi v 5 – 15 %. Tyto protilátky jsou markrem autoimunitního procesu ve štítné žláze a jejich přítomnost nemusí znamenat vlastní onemocnění, spíše upozorní na nebezpečí přechodu do hypotyreózy v graviditě a na nebezpečí rozvoje poporodní thyreoiditidy. V některých případech se při jejich pozitivitě vyskytuje vyšší riziko potratů. Izolovaná hypotyroxinémie, která je charakteristická normálním TSH a negativními thyreoidálními protilátkami byla diagnostikována u 1,3 %. V české populaci těhotných žen byla na základě pilotních studií snižená funkce štítné žlázy zachycena u 2,3 – 4 % a pozitivita protilátek proti štítné žláze u dalších 9 – 10 % asymptomatických žen (10).

Jak už bylo uvedeno, snižená funkce štítné žlázy v těhotenství má pro plod závažné důsledky, ovlivňuje jak koncepci, tak průběh gravidity a především vývoj plodu. Prokázána je i snižená fertilita. Riziko závažného postižení vývoje CNS z důvodů subklinické hypotyreózy je odhadováno až na 1 : 1000, což je 3 – 4krát více než u vrozené hypotyreózy. Zatímco hyperfunkce v graviditě se většinou projeví klinickými příznaky, nebo jde o relaps již dříve léčené choroby, mírná subklinická snižená funkce je svojí bezpříznakovostí záludná. Nejen z těchto důvodů je dnes velmi diskutované téma zavedení celoplošného screeningu hormonů štítné žlázy v prvním trimestru těhotenství, který lze snadno uskutečnit v rámci prvotrimestriálního screeningu vrozených vývojových vad (10).

1.4.5.2 Hypertyreóza (tyreotoxikóza) v graviditě

Fyziologické těhotenství samo o sobě může imitovat hypertyreózu. Dochází ke zvýšenému srdečnímu výdeji, periferní vazodilataci, laboratorně k vzestupu celkového a částečně volného T₄ a štítná žláza se může mírně zvětšit. U některých zdravých žen je v prvním trimestru přítomna i suprese TSH pod vlivem hCG, která však není důsledkem hyperfunkce štítné žlázy, ale často provází hyperemisi gravidarium. Prevalence skutečné hypertyreózy v graviditě je až 10krát nižší než v ostatní populaci

asi 0,1 – 0,4 % a příčinou je v naprosté většině z 85 % Gravesova-Basedowova choroba. Někdy se v 2. semestru hyperfunkce zklidní. Důvodem nižšího výskytu je pravděpodobně indukce stavu částečné imunotolerance v těhotenství, která je dána především změnou poměru T lymfocytů. Neléčená hypertyreóza u těhotných žen zvyšuje výrazně riziko komplikací během těhotenství, riziko předčasného porodu a časného potratu (10).

Léčba hypertyreózy v graviditě patří do rukou endokrinologa. Pokud se stav nestabilizuje při tyreostatické léčbě, indikuje se operace štítné žlázy, obvykle mezi 2. - 3. trimestrem těhotenství. Předávkování tyreostatiky s navozením iantrogenní hypotyreózy může ohrozit vývoj plodu, proto by hodnoty volného T₄ měly být při léčbě udržovány v horním pásmu (10).

1.5 Onemocnění vzniklá po porodu

1.5.1 Poporodní tyreoiditida

Nejen gravidita, ale i poporodní období může být komplikováno nepoznanou tyreopatií. Gravidita je období imunotolerance, po porodu se však dostaví tzv. rebound fenomén, kdy se mohou aktivovat autoimunitní choroby. To je podkladem vzniku i poporodní tyreoiditidy. Pokud se v důsledku zánětu uvolní hormony do oběhu, vznikne hyperfunkce, po které může následovat buď hypofunkce nebo úzdrava s normalizací funkce, anebo se plíživě rozvine hypotyreóza. Hyperfunkční fáze poporodní tyreoiditidy se zdánlivě podobá tyreotoxikóze Gravesova-Basedowova typu a je na endokrinologovi, aby stanovil správnou diagnózu (11).

Výskyt poporodní tyreoiditidy se uvádí u 2 – 15 % žen po porodu a vyvíjí se častěji u žen se značně pozitivním nálezem protilátek, a to až u poloviny dosud asymptomatických žen. Důkazem je studie Premawardhana, který sledoval ženy po porodu 3 – 5 let. U těch žen, které prodělaly poporodní tyreoiditidu a měly pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO), vznikla hypotyreóza ve 48 % (11).

1.6 Věk jako faktor poruch funkce štítné žlázy

Vliv vzrůstajícího věku jedince na funkci štítné žlázy se projevuje snižováním obratu tyroxinu. Průměrný věk žen, které mají poruchu funkce štítné žlázy, zvláště autoimunního charakteru, je uváděn mírně, ale přesto signifikantně vyšší než u žen bez poruch funkce (33). Vyšší hladina protilátek způsobuje často potíže s otěhotněním, takže takto postižené ženy bývají porovnatelně staršími matkami, s čímž opět souvisí další těhotenské komplikace. S věkem dochází k vyčerpávání štítné žlázy a se snižováním produkce tyreoidálních hormonů (34). Věk je považován za další faktor při hodnocení rizika nedostatečné funkce štítné žlázy u těhotných žen. Se stoupajícím věkem dochází ke zvětšování objemu štítné žlázy a k častějšímu výskytu zvýšených hladin protilátek, je pozorován všeobecně vyšší výskyt autoimunitních onemocnění (35).

2. Materiál a metody

2.1 Sledovaný soubor

Na pracovišti ÚKBLD VFN a 1. LF UK v Praze bylo v roce 2006 a 2007 v rámci screeningu vrozených vývojových vad v I. trimestru těhotenství stanoveno ze sér 3937 žen mezi 10. – 12. týdnem gravidity TSH, anti TPO, resp. FT₄ k nalezení poruch funkce štítné žlázy. Pozitivita jednoho z parametrů byla odhalena u 552 žen, které byly dále doporučeny a odeslány do péče endokrinologa. K endokrinologickému vyšetření na III. interní kliniku VFN a 1.LF UK v Praze se dostavilo 106 gravidních žen, což odpovídá 19,2 % ze všech pozitivních nálezů a 2,7 % ze všech vyšetřovaných za dané období. U těchto žen byl sledován celý průběh gravidity. Podrobné výsledky tohoto sledování byly zpracovány na jaře 2008 (37). Popisovaný soubor obsahuje 56 žen, tedy 52,8 % z původně sledovaných žen v graviditě, které se po porodu dostavily k opakovanému endokrinologickému vyšetření na III. interní kliniku VFN a 1.LF UK v Praze, kde byly sledovány. Vzhledem k tomu, že větší část žen pochází z jiných obvodů Prahy, je pravděpodobné, že ostatní ženy navštívily jiného endokrinologa doporučeného jejich gynekologem či obvodním lékařem. Data, které oba soubory obsahují, byla získána v období od července 2006 do března 2010. Ostatní informace kromě zmiňovaných laboratorních parametrů byly získány na endokrinologickém oddělení III. interní kliniky a Gynekologicko – porodnické klinice VFN a 1.LF UK.

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 Kontrolní soubor gravidních žen

Kontrolní skupina obsahuje 1540 sér těhotných žen, které byly vyšetřeny v roce 2007 v rámci screeningu vrozených vývojových vad na pracovišti ÚKBLD VFN a 1. LF UK v Praze a jejichž parametry funkce štítné žlázy byly v rozmezí referenčních mezí pro těhotné ženy v roce 2007 (TSH 0,1 – 4,0 mIU/l, anti TPO < 100 kU/l).

2.3 Použité přístroje

Pro stanovení TSH, FT₄ a anti TPO byl použit automatický analyzátor ADVIA® Centaur™ firmy Siemens (obr. příloha 1.), který využívá chemiluminiscenční detekci. Imunochemický chemiluminiscenční analyzátor ADVIA Centaur je samostatnou jednotkou, která zahrnuje dávkování vzorků i reagensů, inkubaci, detekci a automatické vyhodnocení výsledků. Analyzátor je určen k nepřetržitému provozu a reagensie uložené uvnitř mají vlastní chlazený prostor.

2.4 Stanovení TSH v séru

2.4.1 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). V graviditě se navíc uplatňují i jiné mechanismy např. suprese TSH vlivem hCG.

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

2.4.2 Popis metody

Pro kvantitativní stanovení TSH (thyreotropního hormonu) je využívána sendvičová imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií, která užívá konstantního množství dvou protilátek. Separace komplexu protilátek a stanovovaného

antigenů se provádí magneticky. Metoda je založena na detekci chemiluminiscenčního signálu vznikajícího rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Relativní světelné jednotky naměřené analyzátozem jsou přímo úměrné koncentraci TSH ve vzorku. Ke stanovení je potřeba 200 μ l séra.

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.

2.5 Stanovení FT_4 v séru

2.5.1 Přehled a význam testu

Tyroxin je hlavní hormon secernovaný štítnou žlázou s produkcí asi 4krát vyšší než trijodtyroninu. Stanovením FT_4 sledujeme přímo množství biologicky aktivního hormonu T_4 bez ovlivnění koncentrací vazebných bílkovin.

Pouze 0,04 % celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT_4), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Vazba na sérové proteiny je hlavní důvod, proč preferujeme stanovení FT_4 oproti tyroxinu celkovému (TT_4). Stanovením FT_4 sledujeme přímo množství biologicky aktivního hormonu T_4 .

Stanovení FT_4 je základním analytickým postupem při monitorování hladin hormonů štítné žlázy. Využívá se k potvrzení hypotyreózy či hypertyreózy, které byly diagnostikovány na základě vyšetření TSH. Dále je také hlavním laboratorním testem, podle kterého se sleduje účinek léčby hyperfunkce štítné žlázy tyreostatiky, protože se normalizuje jako první. Z volného tyroxinu lze diagnostikovat i centrální hypotyreózu, v případě ještě nezvýšených hladin 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 králičí), 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%).

2.6 Stanovení anti TPO v séru

2.6.1 Přehled a význam testu

Anti TPO jsou markrem autoimunitního procesu ve štítné žláze, jejich vyšetřování má diagnostický i prognostický význam. Vyšetření podává informaci o etiologii funkční poruchy a odhalí ženy se zvýšeným rizikem rozvoje tyreopatie, které mohou být sice efunkční, ale v graviditě nebo po porodu je porucha funkce může ohrozit. Pokud tyreoiditida dospěla již do stadia hypotyreózy, jsou anti TPO zvýšeny prakticky vždy (9).

2.6.2 Popis metody

Pro stanovení anti TPO se používá stejně jako u stanovení FT₄ 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.

2.7 Použité referenční rozmezí

Stanovit nejvhodnější hranici pro oddělení patologických hladin je velmi obtížné a v dnešní době velmi diskutované téma. Většina endokrinologů se přiklání ke zavedení tzv. šedé zóny, ve které se budou překrývat hypotyroidní a eutyroidní pacienti. V České republice se dosti liší referenční rozmezí podle jednotlivých laboratoří. Jedním z důvodů je používání rozdílných metod a výrobců používaných souprav. V této práci byly použity referenční rozmezí podle ÚKBLD VFN a 1. LF UK v Praze.

2.7.1 Referenční hodnoty pro TSH

Pro běžnou populaci je referenční rozmezí pro TSH stanoveno podle doporučení výrobcem soupravy na 0,37 – 5,0 mIU/l. V prvním trimestru těhotenství nemá rozdělení hladin TSH typické Gausovské rozložení, vrchol křivky se naklání k nižším hodnotám vlivem netyreoidálních faktorů, kterým je např. hCG. Z toho důvodu byla tato referenční mez posunuta laboratoří v roce 2008 na hodnoty 0,1 – 4,0 mIU/l.

V roce 2009 byly stanoveny nové referenční meze v 1.trimestru těhotenství a to na hodnoty 0,06 – 3,67 mIU/l (38).

2.7.2 Referenční hodnoty pro FT₄ a anti TPO

Pro FT₄ byly využity meze v rozmezí 9,8 – 23,1 pmol/l. Referenční mez doporučená výrobcem pro běžnou populaci anti TPO je 60 kU/l. S ohledem na to, že pokud bychom ji použili, získali bychom téměř 1/4 pozitivních výsledků u těhotných, jsou tyto normy pro těhotné ženy upraveny. Za pozitivní výsledek se v roce 2008 považovaly hodnoty anti TPO > 100 kU/l. V roce 2009 byla tato hranice posunuta na 143 kU/l (38).

Tab. 2. 1 Přehled referenčních intervalů

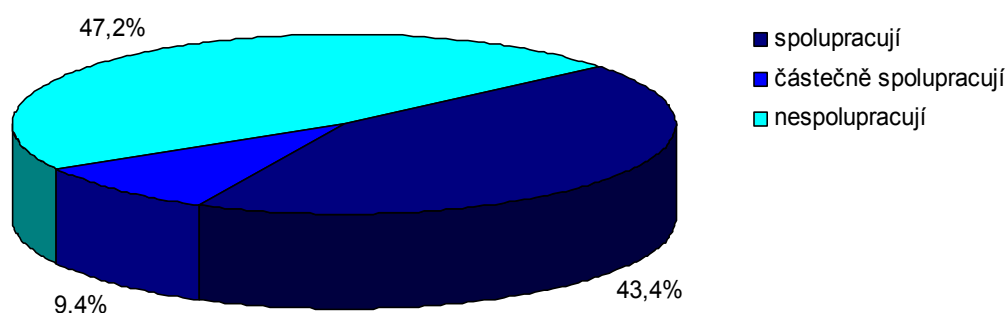
metoda	běžná populace	v graviditě	v graviditě od 2009
TSH	0,37 - 5,0 mIU/l	0,37 - 4,0 mIU/l	0,06 - 3,67 mIU/l
FT₄	9,8 - 23,1 pmol/l	9,8 - 23,1 pmol/l	9,80 - 23,43 pmol/l
anti - TPO	< 60 kU/l	< 100 kU/l	< 143 kU/l

3. Výsledky

3.1 Spolupráce

Ze souboru 106 gravidních žen, které byly sledovány na endokrinologickém oddělení III. Interní kliniky VFN a 1. LF UK v Praze na základě positivity parametrů štítné žlázy zjištěné při screeningu, je na tomto oddělení nadále sledováno 56 žen. 47,2 % se k opakovaným kontrolám po porodu již nedostavilo. Necelá polovina z těchto žen (48 %, 24 žen) by měla být nadále léčena.

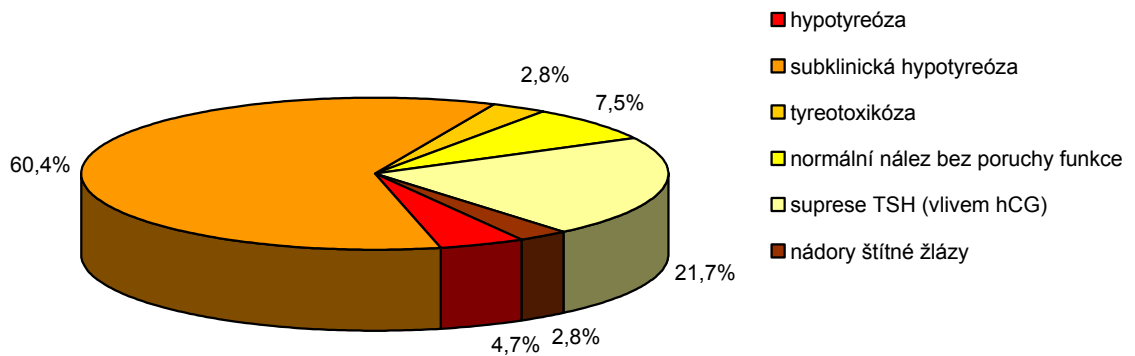
Graf 1. Spolupráce ve sledovaném souboru žen



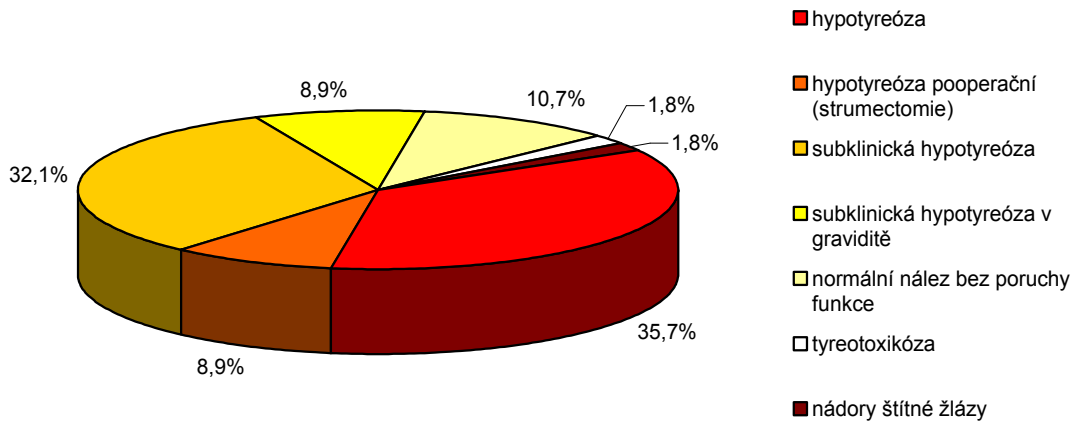
3.2 Rozložení diagnóz a rozvoj tyreopatií ve sledovaném souboru žen

Po endokrinologickém vyšetření v graviditě byla nejčastěji ve sledovaném souboru diagnostikována subklinická hypothyreóza a to v 60,4 % ze všech vyšetřovaných žen. U 39 % žen se tato subklinická forma 24 – 30 měsíců po porodu rozvinula v manifestní hypothyreózu. Celkově došlo k progresi onemocnění u 41,1 % žen. Rozložení nálezů zjištěných v graviditě při vyšetření endokrinologem je patrné na grafu 2. Přesné srovnání jednotlivých diagnóz zjištěných v graviditě a 24 – 30 měsíců po porodu můžeme vidět na grafu 4.

Graf 2. Rozložení nálezů zjištěných graviditě ve sledované souboru žen



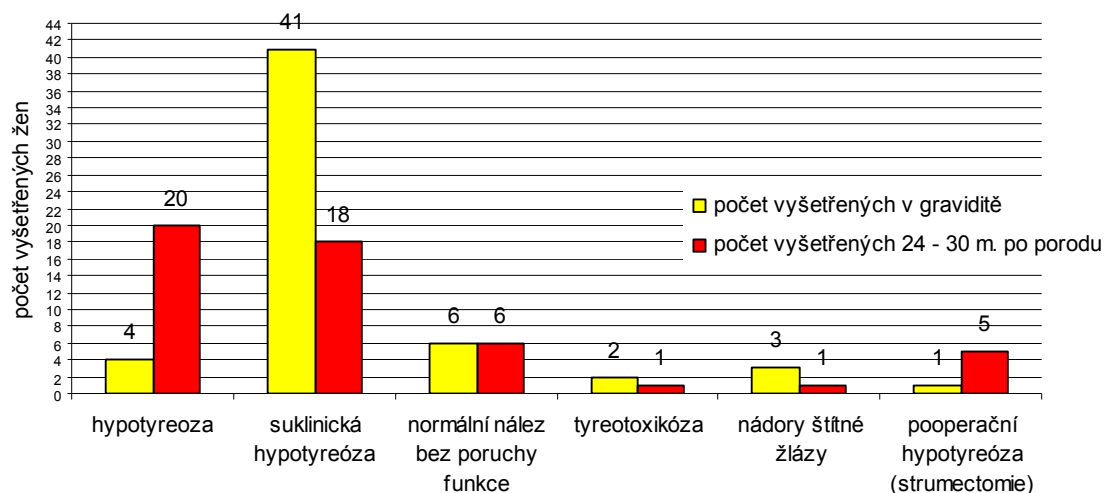
Graf 3. Zjištěné diagnózy ve sledovaném souboru žen



Rozložení jednotlivých diagnóz u sledovaného souboru žen 24 – 30 měsíců po porodu a jejich procentuální zastoupení znázorňuje graf 3. Nejvíce žen je léčeno pro manifestní hypotyreózu, necelých 9 % žen mělo subklinickou hypotyreózu pouze

v období gravidity. U 5 žen ze sledovaného souboru byla provedena strumectomie. Důvodem odstranění štítné žlázy u těchto žen byl ve 4 případech karcinom štítné žlázy.

Graf 4. Porovnání zjištěných diagnóz v graviditě a 24 - 30 m. po porodu ve sledovaném souboru žen

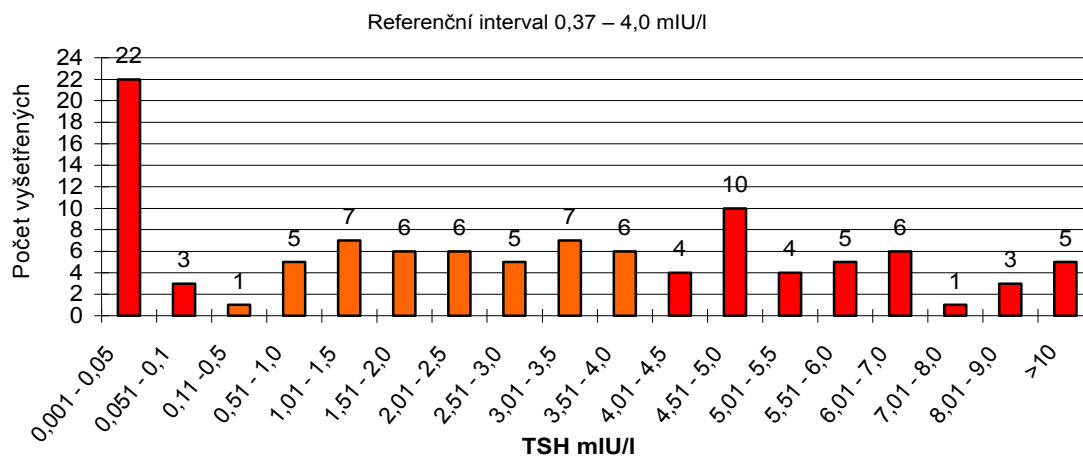


3.3 Vyšetření funkce štítné žlázy ve sledovaném souboru

3.3.1 Rozložení hladin TSH

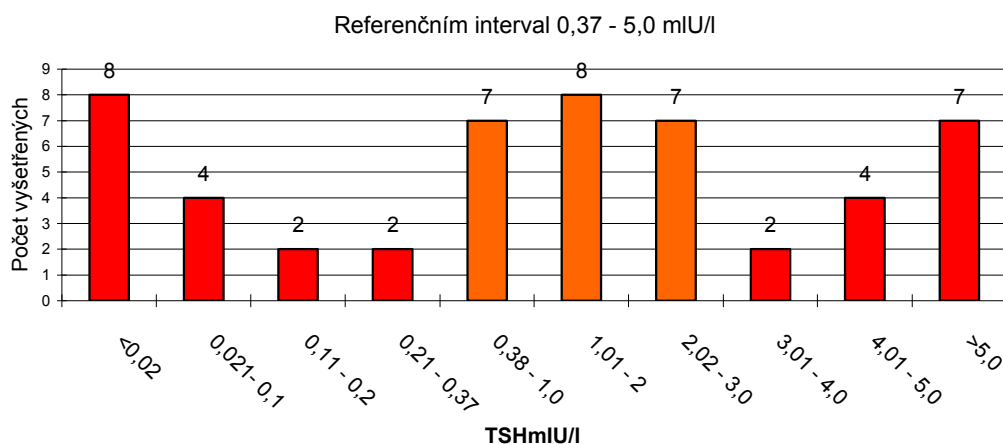
Jednotlivé rozložení hladin TSH bylo sledováno u žen v období gravidity, 2 - 6 měsíců po porodu a dále také 24 – 30 měsíců po porodu. Dle referenčních mezí pro těhotné, které byly používány na pracovišti ÚKBLD VFN a 1. LF UK v roce 2008 mělo hodnotu TSH mimo referenční interval, která byla zjištěna při screeningu v 1. trimestru těhotenství 58,5 % žen ze sledovaného souboru. 23,6 % žen mělo hodnotu nižší než 0,1 mIU/l nejspíše vlivem hCG, které právě v počátcích těhotenství může hladinu TSH snižovat. Celkem 34,9 % souboru mělo TSH vyšší než 4,0 mIU/l a u téměř všech těchto žen, bez dvou, byla po endokrinologickém vyšetření diagnostikována subklinická hypotyreóza. Bylo zachyceno 5 žen, tedy 4,7 % s TSH nad 10 mIU/l s jednoznačným rizikem pro zhoršený psychomotorický vývoj plodu. Tyto ženy byly předány do péče endokrinologa a byla u nich diagnostikována a dodnes léčena manifestní hypotyreóza.

Graf 5. Rozložení hladin TSH zjištěných v graviditě ve sledovaném souboru žen



Rozložení koncentrací TSH ve sledovaném souboru žen, které byly zjištěny při kontrolním odběru 2 – 6 měsíců po porodu, tedy před úpravou substituce, znázorňuje graf 5. Patologickou hladinu TSH mělo 45, 1 % žen. U 7 žen (13,7 %) byla zjištěna hladina TSH vyšší než 5 mIU/l.

Graf 6. Rozložení hladin TSH dle jednotlivých intervalů ve sledovaném souboru žen po 2 – 6 měsících po porodu

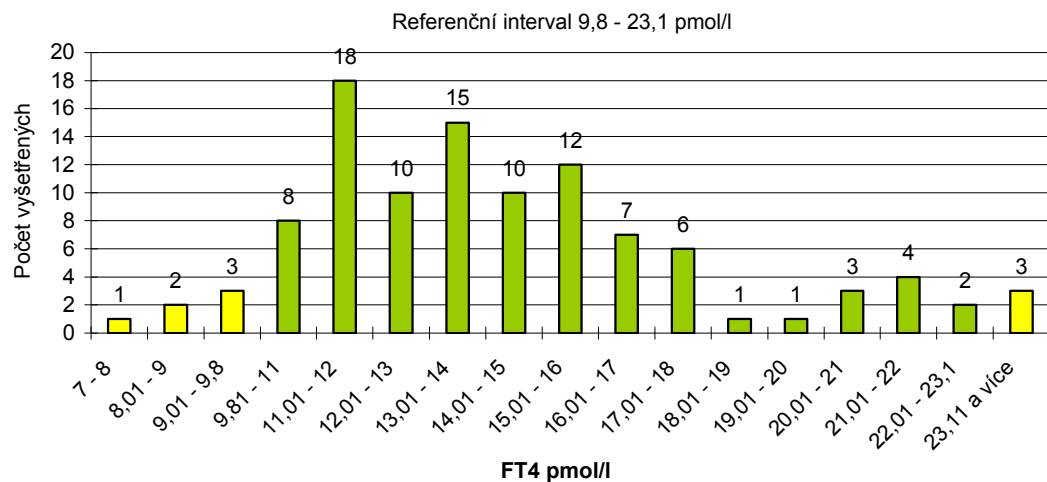


Pozitivní hladinu TSH, tedy mimo referenční interval (0,37 – 5,0 mIU/l) mělo ve sledovaném souboru žen 24 – 30 měsíců po porodu 27,7 % žen. Pouze 3 ženy měly hodnoty TSH nad horní referenční mezí.

3.3.2 FT₄

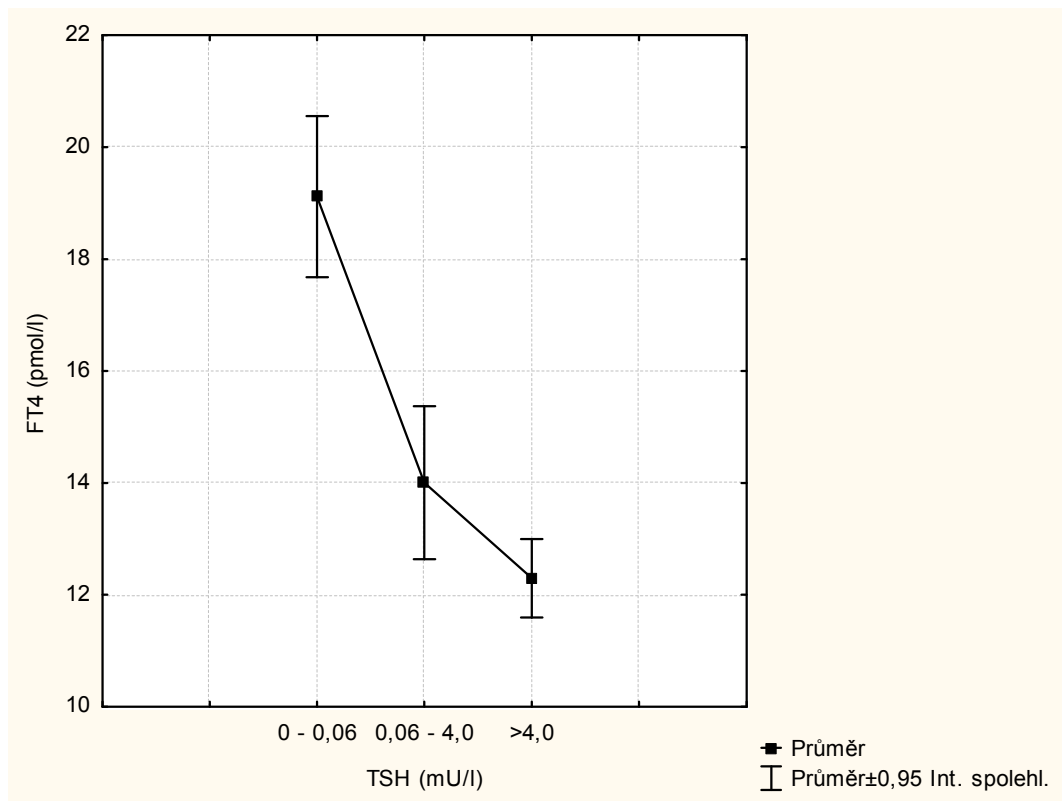
Snížení FT₄ pod kritickou koncentrací 9,8 pmol/l mělo v graviditě 6 žen, tedy 5,7 % z celého souboru a většina těchto žen měla i vyšší hladinu TSH. Všechny tyto ženy jsou léčeny pro subklinickou či manifestní formu hypotyreózy.

Graf 7. Rozložení hladin FT₄ ve sledovaném souboru žen v graviditě



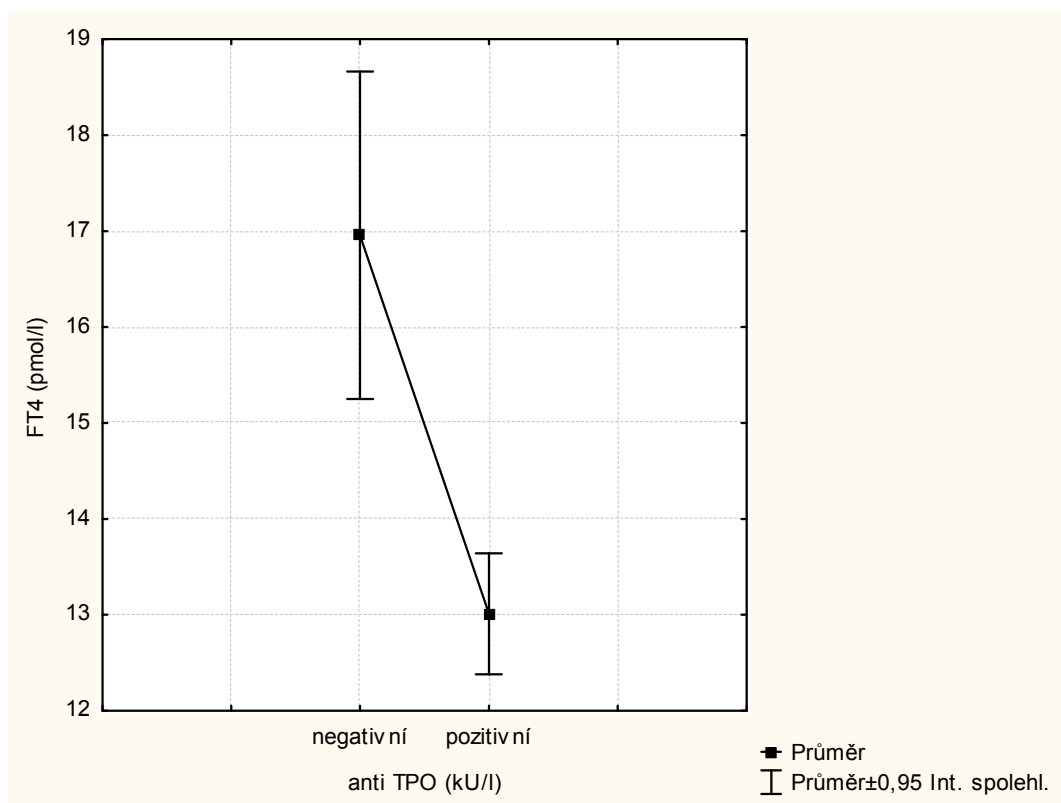
Závislost hladiny FT₄ u těhotných žen v závislosti na TSH můžeme vidět na grafu 8. Ženy, které měly velmi nízké hladiny FT₄, tedy pod dolní referenční mezí, měly zároveň i signifikantě vyšší hodnoty TSH.

Graf 8. Hladina FT₄ v závislosti na TSH ve sledovaném souboru žen v graviditě



Závislost FT₄ byla zjišťována i vzhledem k hladinám anti TPO. U žen, které měly pozitivní anti-TPO protilátky, bylo FT₄ signifikantně nižší než u žen s negativními protilátkami. Rozdíly jsou vidět na grafu 9.

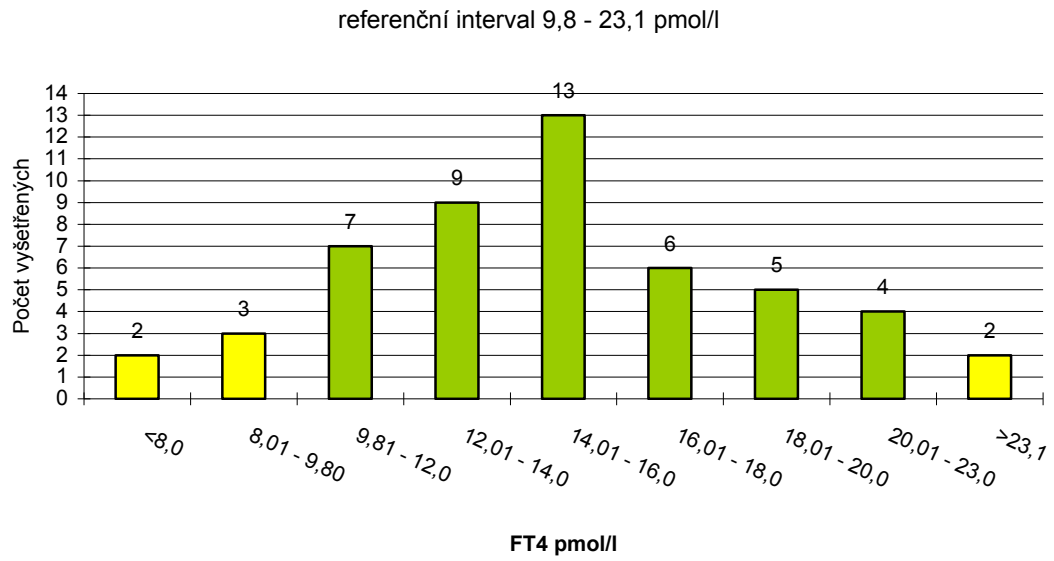
Graf 9. Hladina FT₄ u těhotných žen sledovaného souboru v závislosti na anti TPO



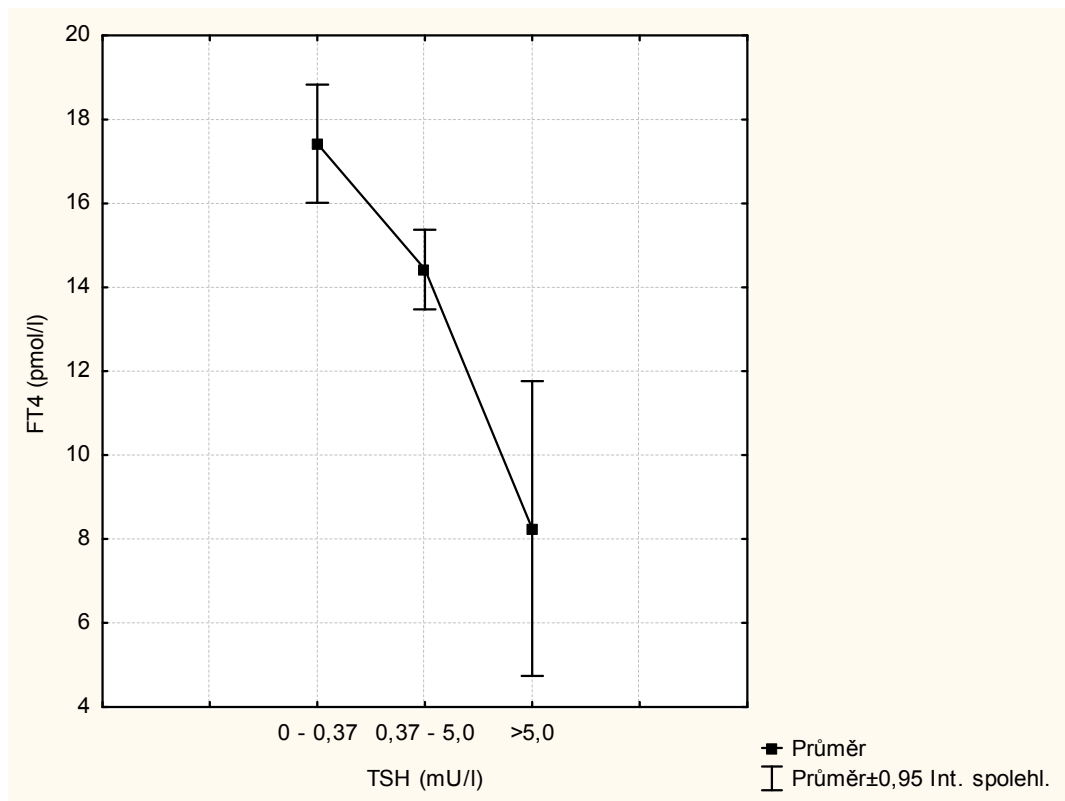
Jednotlivé hladiny FT₄ a jejich vzájemná závislost s TSH a anti TPO byly ve sledovaném souboru zjišťovány i 2 – 6 měsíců po porodu. Hodnoty mimo referenční interval, tedy pod 9,8 pmol/l a nad 23,1 pmol/l, mělo 13,7 % žen. Po návštěvě u endokrinologa byla u těchto žen upravena substituční léčba. S odstupem 24 – 30 měsíců po porodu byla pozitivita FT₄ zjištěna pouze u dvou žen. Jednotlivé rozložení hladin FT₄ je patrné na grafu 10.

Hladina FT₄ byla signifikantně rozdílná vzhledem k hladinám TSH i u žen po porodu. Ženy s TSH nad horní hranicí referenčního intervalu, tedy nad 5 mIU/l, měly hladiny FT₄ prokazatelně nižší. Tyto závislosti jsou patrné na grafu 11.

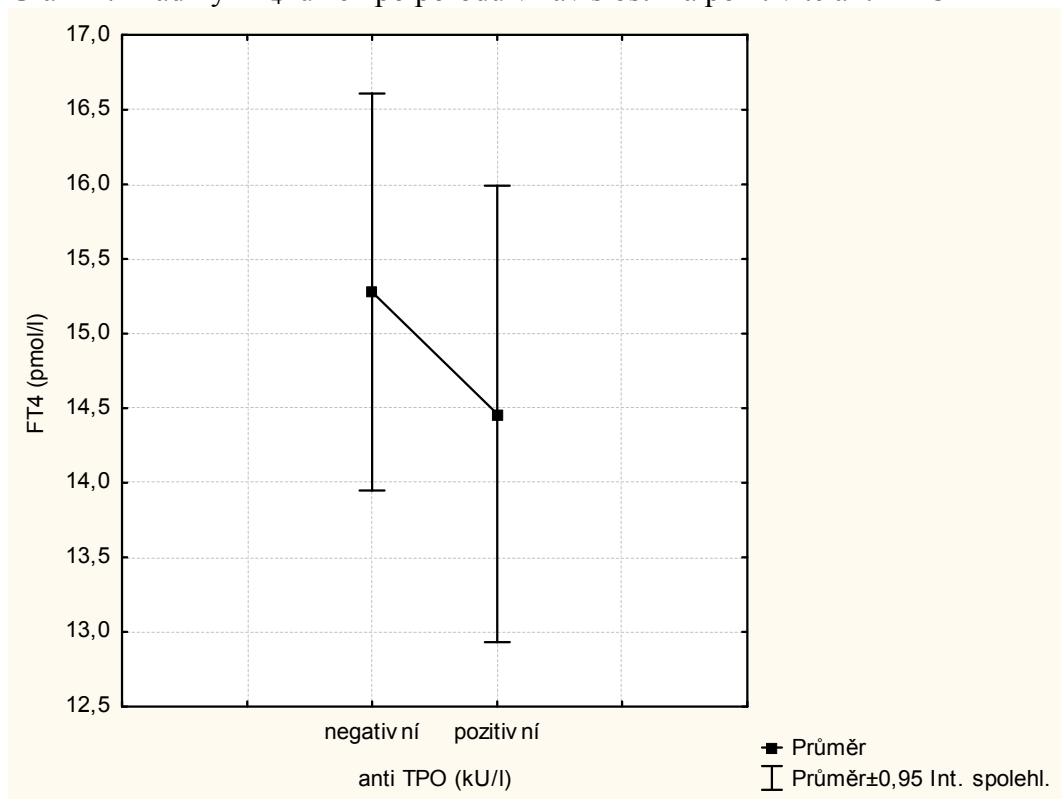
Graf 10. Rozložení hladin FT₄ ve sledovaném souboru žen 2 – 6 měsíců po porodu



Graf 11. Hladina FT₄ v závislosti na TSH u sledovaného souboru žen po porodu



Graf 12. Hladiny FT₄ u žen po porodu v závislosti na pozitivitě anti TPO



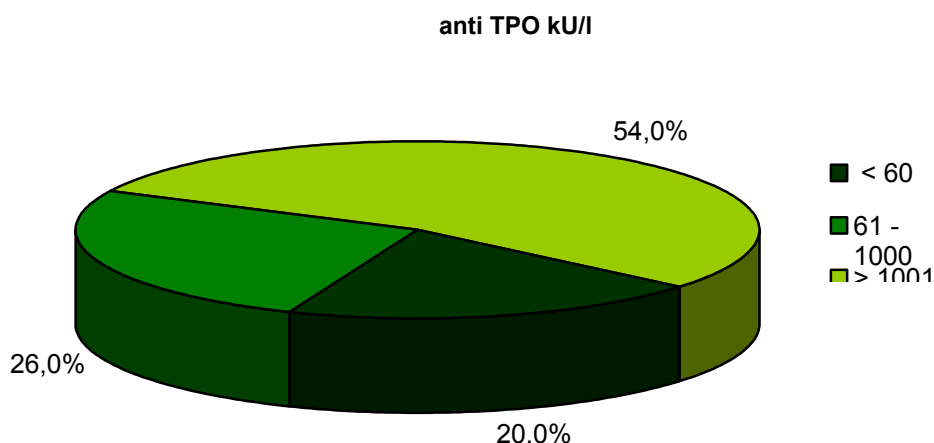
Hladiny FT₄ vzhledem k pozitivitě protilátek byly nižší i u žen po porodu. Přesnou závislost vyjadřuje graf 12. Vzhledem k úpravě medikace v poporodním období, nebyly rozdíly hladin FT₄ vzhledem k pozitivitě či negativitě anti TPO tak signifikantně rozdílné jako u žen v graviditě.

3.3.3 Anti TPO

Stanovení hladin anti TPO patří společně s vyšetřením TSH a FT₄ k nejdůležitějším diagnostickým parametrům a přispívá k upřesnění diagnózy. Jejich přítomnost je charakteristická pro autoimunitní onemocnění štítné žlázy a zvyšuje také riziko rozvoje poporodní tyreoiditidy.

Ve sledovaném souboru žen mělo pozitivní anti TPO, tedy koncentrace vyšší než 60 kU/l 80 % žen. Jednotlivé rozložení hladin anti TPO znázorňuje graf 13.

Graf 13. Rozložení hladin anti TPO ve sledovaném souboru žen



Procentuální zastoupení anti TPO ve sledovaném souboru žen vzhledem k diagnóze je uvedeno v tabulce 1. U žen s léčenou manifestní hypotyreózou byla přítomnost anti TPO > 60 kU/l u 95 %. Ženy se subklinickou hypotyreózou měly pozitivní hladinu těchto protilátek v 81,3 %. Pozitivita se objevila i u žen, které nejsou léčeny, ale právě z důvodu vysoké hladiny anti TPO jsou tyto ženy nadále sledovány. U dvou žen, které byly odeslány k endokrinologickému vyšetření v těhotenství pouze na základě pozitivních anti TPO a se v poporodním období rozvinula subklinická hypotyreóza.

Tab.1. Procentuální zastoupení žen s pozitivními anti TPO vzhledem k diagnóze

diagnóza	pozitivní - anti TPO > 60 kU/l
hypotyreóza	95,0%
subklinická hypotyreóza	81,3%
subklinická hypotyreóza v graviditě	40,0%
tyreotoxikóza	100,0%
normální nález bez poruchy funkce	25,0%

Ve sledovaném souboru žen bylo zjištěno, že všechny ženy kromě jedné, které měli pozitivní hladinu TSH, měli i zároveň pozitivní hladinu anti TPO.

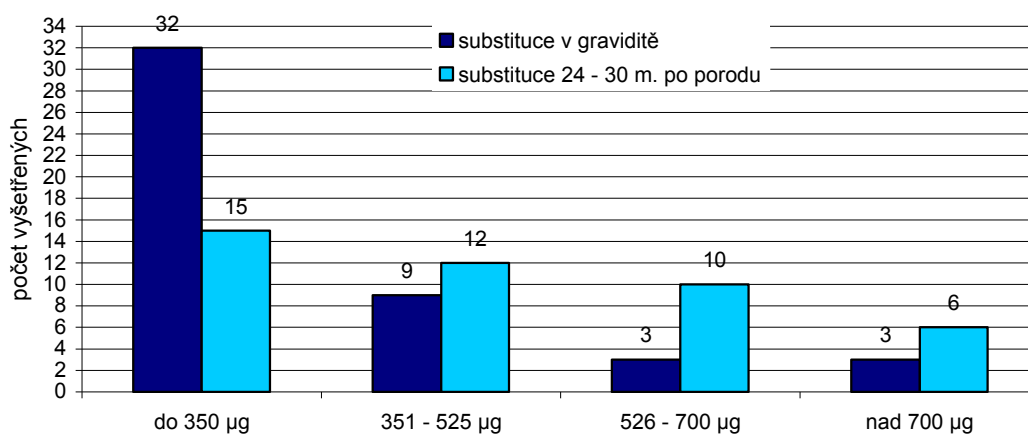
3.4 Léčba

Vývoj poměru léčených a neléčených žen sledovaného souboru v graviditě, po porodu a o 24 – 30 měsíců později popisuje tab. 2. Po porodu došlo k úplnému ukončení substituce u 6 žen. U těchto žen došlo k nedostatečné produkci tyroxinu (subklinické hypotyreóze) pouze v období gravidity. Poměr léčených a neléčených žen se v jednotlivých obdobích výrazně neliší. U žen které byly již léčeny došlo v 41,1 % ke zvýšení dávky substituce euthyroxem. Porovnání změny substituce v graviditě a 24 – 30 měsíců později znázorňuje graf 14.

Tab. 2. Vývoj poměru léčených a neléčených žen ve sledovaném souboru

ženy	v graviditě	po porodu	24 – 30 m.po porodu
léčené	67,9 %	67,9 %	69,6 %
neléčené	32,1 %	32,1 %	30,4 %

Graf 14. Porovnání změny substituce T4/týden v graviditě a 24 - 30 měsíců po porodu ve sledovaném souboru žen

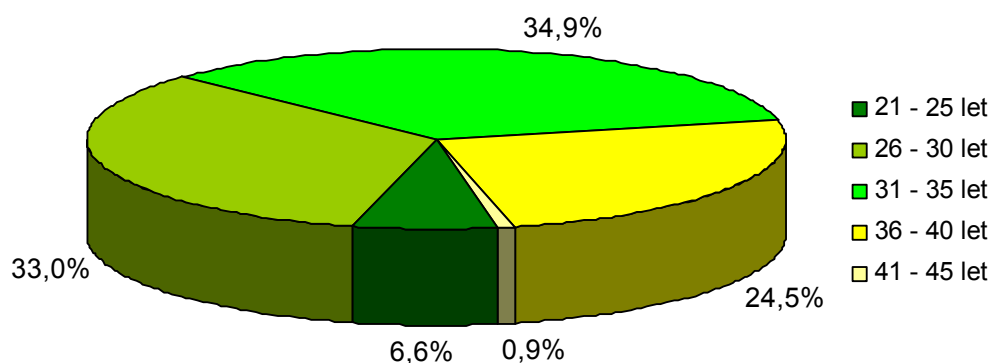


3.5 Věkové rozložení

3.5.1 Věkové rozložení ve sledovaném souboru žen v graviditě

Průměrný věk pro celou sledovanou skupinu žen v graviditě, u kterých byly zjištěny pozitivní výsledky při vyšetření funkce štítné žlázy v rámci screeningu v 1. trimestru těhotenství činil 32,0 (21 – 44) let. V kontrolním souboru 1540 žen, jejichž parametry funkce štítné žlázy byly v rozmezí referenčních mezí pro těhotné ženy, byl průměrný věk 31,2 (16 – 43) let. Nevýznamný rozdíl mezi těmito skupinami dokazuje, že ženy s pozitivními výsledky zjištěnými v graviditě se neliší od běžné zdravé populace těhotných žen na hladině spolehlivosti 0,05. Výskyt onemocnění štítné žlázy zachycený v graviditě tedy není ve sledovaném souboru přímo úměrný stáří rodičky.

Graf 15. Věkové rozložení ve sledovaném souboru žen v graviditě



3.5.1 Vliv věku na výskyt hypotyreózy

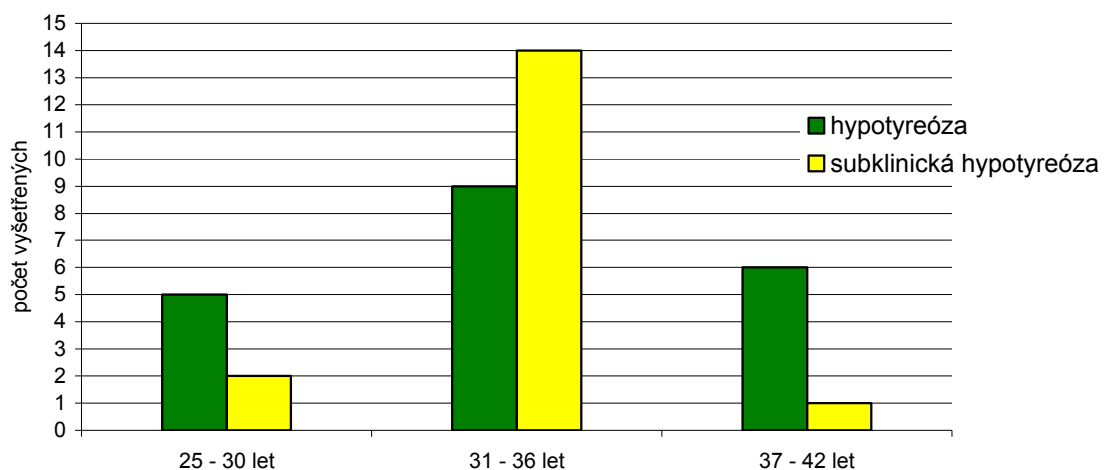
Ve sledovaném souboru žen nebyla prokázána žádná signifikantní závislost ($p < 0,05$) diagnózy vzhledem k věku pacientky. U žen ve věkové skupině 25 – 30 let byla diagnostikována subklinická hypotyreóza u 18,2 % a manifestní hypotyreóza u 45,5 %. U skupiny ve věku 37 – 42 let byla zjištěna subklinická hypotyreóza u 7,1 %

a manifestní hypotyreóza u 42,9 %. Průměrný věk vzhledem k diagnóze zahrnuje tab. 3. Obecně se u žen ve sledovaném souboru vyskytuje manifestní hypotyreóza v pozdějším věku z důvodu progresu subklinické hypotyreózy v manifestní formu tohoto onemocnění. Porovnání výskytu subklinické a manifestní hypotyreózy dle jednotlivých věkových skupin je patrné na grafu 16.

Tab. 3. Průměrný věk žen sledovaného souboru vzhledem k diagnóze

diagnóza	průměrný věk
hypotyreóza	34,1
hypotyreóza pooperační (strumectomie)	38,8
subklinická hypotyreóza	32,5
subklinická hypotyreóza v graviditě	35,1
normální nález bez poruchy funkce	33,6
tyreotoxikóza	28,0
nádory štítné žlázy	33,0

Graf 16. Srovnání výskytu subklinické hypotyreózy a manifestní hypotyreózy dle věku ve sledovaném souboru žen



3.6 Rodinná anamnéza

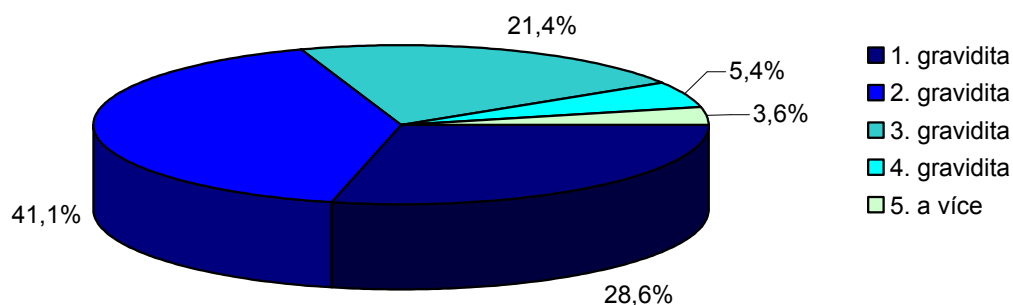
Pozitivní rodinná anamnéza byla zjištěna u 25 žen, tedy u 23,6 % z celkového počtu 106 žen. Tyto ženy se tedy řadí do rizikové skupiny. Jestliže by byl screening zaměřen pouze na tuto skupinu, 58,3% žen by nejspíše uniklo potřebné léčbě. U žen se subklinickou hypotyreózou diagnostikovanou v graviditě byla pozitivní rodinná anamnéza přítomna u 21,9 % z celkového počtu 64 žen.

3.7 Gravidita

3.7.1 Předchozí gravidita

Graf 17. ukazuje, kolikrát byly ženy ve sledovaném souboru již gravidní. Je patrné, že k vývoji poruchy štítné žlázy nemuselo dojít již v prvním těhotenství. Tato skutečnost ale nelze potvrdit, vzhledem k nedosažitelným informacím o předchozích těhotenstvích. Přibližně dvě třetiny žen uvedly, že se jedná o druhou či další graviditu. Z tohoto počtu skončilo u 21,4 % žen některé z předchozích těhotenství spontánním abortem.

Graf 17. Počet předchozích těhotenství ve sledovaném souboru žen



3.7.2 Druhá gravidita ve sledovaném souboru žen

Z celkového počtu 56 sledovaných žen, bylo od prvního vyšetření na endokrinologii podruhé gravidních 11 žen (20 %). Téměř všechny tyto ženy byly v období předchozí gravidity léčeny pro subklinickou hypotyreózu, jedna z těchto žen pro tyreotoxikózu. V období druhé gravidity byla u všech těchto žen výrazně upravena substituční léčba.

4. Diskuse

V souvislosti s vyšetřováním funkčních tyreopatií v graviditě jsou vedeny diskuse na mnoha zahraničních i českých fórech nejméně 20 let a doporučení k těmto vyšetřením jsou různými odbornými společnostmi formulovány již přes 10 let. Komplikace, které vznikají v souvislosti s poruchou štítné žlázy, nejsou spojovány jen s obdobím těhotenství a po porodu (20), ale mnohé studie potvrdily, že nejen nedostatečný přísun jódu, ale i nižší koncentrace hormonů štítné žlázy v časném stádiu těhotenství negativně ovlivňují mentální vývoj dětí těchto matek (20, 24, 28, 29, 30). Vzhledem k tomu, že byl deficit jódu v české populaci již úspěšně zvládnut a suplementace jódem u těhotných žen je v dnešní době již zajištěna, je právě stanovení koncentrací hormonů štítné žlázy hlavním diagnostickým ukazatelem při odhalování těchto poruch.

Jedním ze základních předpokladů pro odhalení a léčení poruch funkce štítné žlázy je spolupráce pacientky s ošetřujícím endokrinologem. Ze sledovaného souboru 106 žen, které navštěvovaly endokrinologii během svého těhotenství se po porodu k dalším kontrolám již nedostavilo 47,2 % žen. Necelá polovina (48 %) z těchto žen by měla být s velkou pravděpodobností nadále léčena. Při eventuelní následující graviditě by u těchto žen mohlo dojít jak ke komplikacím během těhotenství a po porodu, tak i k ovlivnění zdravého vývoje plodu.

Po endokrinologickém vyšetření v graviditě byla nejčastěji ve sledovaném souboru diagnostikována subklinická hypotyreóza a to u 60,4 % ze všech vyšetřovaných žen. U 16 žen, tj. 39 % se tato subklinická forma 24 – 30 měsíců po porodu rozvinula v manifestní hypotyreózu. Celkově došlo k progresi onemocnění u 41,1 % žen. Tato skutečnost potvrzuje opodstatněnost a důležitost následné léčby i po porodu a nepochybný možný postupný rozvoj těchto onemocnění nejen bezprostředně v poporodním období.

Dalším závažným onemocněním, které bylo diagnostikováno ve sledovaném souboru u 4 žen, v rámci zkušebního screeningu v I. trimestru těhotenství, byl karcinom štítné žlázy. Toto onemocnění patří ve fertlním věku mezi pět nejčastěji se vyskytujících malignit a prognóza se s rozvojem onemocnění zhoršuje. U všech těchto žen byla díky včasnému záchytu provedena strumectomie dříve než došlo k rozvoji této

nemoci. Screening funkčních tyreopatií tedy dokáže odhalit i jiná závažná onemocnění, u kterých je včasný záchyt a léčba rozhodující pro zdárné vyléčení.

Stanovení TSH v séru je základním vyhledávacím postupem v diagnostice funkce štítné žlázy. Jeho regulace je založena na mechanismu zpětné vazby, v graviditě se však uplatňují i další mechanismy. V 1. trimestru těhotenství se fyziologicky zvyšuje hladina choriového gonadotropinu (hCG), který je i stimulatorem tvorby tyreoidálních hormonů prostřednictvím receptorů pro TSH a participuje na zvýšení produkce mateřského tyroxinu mezi 11. – 14. týdnem v době kritického vývoje nervového systému. Suprimované TSH v počátku těhotenství nebývá většinou důsledkem hyperfunkce, ale je často způsobováno právě thyreotropní aktivitou hCG což potvrdil již Haddow a jeho spolupracovníci ve své studii z roku 1992 (39). Jiná studie ukázala, že ženy s velmi nízkými hladinami TSH měli průměrné hodnoty free β hCG dvakrát vyšší než ženy, které měly TSH v referenční intervalu (35). Thyreotropní vliv hCG byl potvrzen i u sledovaného souboru žen v graviditě. 23,6 % žen mělo hodnotu TSH nižší než 0,1 mIU/l. Pouze u jedné ženy byla opravdu prokázána hyperfunkce štítné žlázy. Dle referenčních mezí pro těhotné, které byly používány na pracovišti ÚKBLD VFN a 1. LF UK v roce 2008 (0,37 – 4 mIU/l) mělo hodnotu TSH nad horní hranici referenčního intervalu 34,9 % žen a u téměř všech těchto žen, bez dvou, byla po endokrinologickém vyšetření diagnostikována subklinická hypothyreóza. Bylo zachyceno 5 žen, tedy 4,7 % s TSH nad 10 mIU/l s jednoznačným rizikem pro zhoršený psychomotorický vývoj plodu. Tyto ženy byly předány do péče endokrinologa. Byla u nich diagnostikována a dodnes je léčena manifestní hypothyreóza.

Těhotenství je obdobím zvýšených nároků na produkci hormonů štítné žlázy. Při léčbě hypofunkce v těhotenství jsou proto obvykle podávány vyšší dávky substituce než u netěhotných pacientek s tímto onemocněním. Po porodu je poté žádoucí, aby došlo k úpravě předchozí medikace. Při kontrolním odběru 2 – 6 měsíců po porodu, tedy před úpravou substituce, mělo hodnotu TSH mimo referenční interval 45,1 % žen. Toto vysoké procento pozitivních výsledků potvrzuje již zřejmou nutnost včasné kontroly po porodu s následnou úpravou substituce. Při sledování hladin TSH 24 – 30 měsíců po porodu byly nalezeny patologické hladiny u čtvrtiny léčených žen. Pozitivita TSH u těchto žen mohla být způsobena progresí onemocnění, nevhodnou dobou odběru,

dlouhodobým nedodržením předepsané substituční léčby, užíváním současně jiných léků bez informovanosti lékaře, nadměrnou tělesnou aktivitou a dalšími faktory, které mohou hladinu TSH ovlivnit.

Dalším vyšetřovaným parametrem při diagnostice poruch štítné žlázy, hlavně při pozitivitě TSH, je stanovení koncentrace FT₄. Volný tyroxin odráží množství biologicky aktivního hormonu a není ovlivněn koncentrací vazebných bílkovin na rozdíl od celkového T₄. Nejen z těchto důvodů je FT₄ považován za důležitý diagnostický maker a někteří ho v těhotenství považují za informativnější ukazatel než koncentraci TSH(40). Hodnoty FT₄ by se měly v těhotenství pohybovat spíše v horní polovině referenčního rozmezí. Snížení FT₄ pod kritickou koncentrací 9,8 pmol/l mělo v graviditě 6 žen, tedy 5,7 % z celého souboru, a většina těchto žen měla i vyšší hladinu TSH. Všechny tyto ženy jsou léčeny pro subklinickou či manifestní formu hypotyreózy.

Závislost hladiny FT₄ a koncentrací TSH je dobře známa. U hypotyreózních pacientek nacházíme v laboratorních nálezech vysoké hladiny TSH a zároveň nízké hodnoty FT₄. Ženy sledovaného souboru v těhotenství i po něm, které měly hladiny FT₄ pod dolní referenční mezí, měly zároveň i signifikantě vyšší hodnoty TSH.

Stanovení hladin anti TPO patří vedle vyšetření TSH a FT₄ k nejdůležitějším diagnostickým parametrům a jejich přítomnost je charakteristická pro autoimunitním onemocnění štítné žlázy (15, 21, 25). Pozitivní anti TPO protilátky mělo 95 % žen s diagnostikovanou hypofunkcí štítné žlázy, což dokazuje fakt, že nejvíce hypotyreózních žen mělo právě autoimunitní postižení žlázy na podkladě chronického zánětu.

Nejen těhotenství, ve kterém porucha funkce štítné žlázy probíhá většinou asymptomaticky a problémy bývají připisovány graviditě, ale i poporodní období může být komplikováno nepoznanou tyreopatií. Právě vysoké hladiny protilátek jsou potvrzeným prediktivním faktorem poporodní tyreoiditidy (15, 17). Až 50 % žen se zvýšenou hladinou protilátek má v poporodním období některou z forem poruch štítné žlázy (23, 24), což dokládá i studie Hauerové a Piknera (19). V graviditě, v období zvýšených nároků na tyreoidu se může dosud asymptomaticky kompenzovaný chronický zánět dekompenzovat s následným rozvojem hypotyreózy (19).

K takovému rozvoji poporodní hypotyreózy došlo ve sledovaném souboru celkem u 13,7 % žen.

Pozitivita protilátek se objevila i u žen, které nebyly léčeny v graviditě, ale právě z důvodu vysoké hladiny anti TPO jsou tyto ženy nadále sledovány pro zvýšené riziko vzniku tyreopatie v další graviditě, či po ní. Tato skutečnost se potvrdila u dvou žen, které byly odeslány k endokrinologickému vyšetření v těhotenství pouze na základě pozitivních anti TPO a v poporodním období se u nich skutečně rozvinula subklinická hypotyreóza.

Vztah mezi koncentrací ani TPO a FT₄ není jednoznačný, ale obecně lze říci, že ženy, které měly pozitivní anti-TPO protilátky, měly FT₄ signifikantně nižší než ženy s negativními protilátkami. V poporodním období, nebyly rozdíly hladin FT₄ v hledem k pozitivitě či negativitě anti TPO tak signifikantně rozdílné jako u žen v graviditě, což bylo způsobeno nejspíše úpravou medikace.

V posledních letech se v České republice neustále zvyšuje věkový průměr těhotných žen. Průměrný věk celé sledované skupiny byl 32 let, u žen s poruchou funkce štítné žlázy 31,6 let a průměrný věk v kontrolní skupině bez poruchy funkce činil 31,2 roku. Je tedy zřejmé, že výskyt onemocnění štítné žlázy zachycené v graviditě není přímo úměrný stáří rodičky, ale se stoupajícím věkem těhotných se toto riziko obecně zvyšuje. Signifikantní závislost diagnózy ($p < 0,05$) na věku pacientky nebyla prokázána ani v poporodním období. Obecně se u žen ve sledovaném souboru vyskytuje manifestní hypotyreóza v pozdějším věku z důvodu progresu subklinické hypotyreózy v manifestní formu tohoto onemocnění.

Více než polovinu všech sledovaných žen tvořily ženy se subklinickou hypotyreózou. Pouze 21,9 % z nich mělo v rodinné anamnéze výskyt onemocnění štítné žlázy. Pokud by byly vyšetřovány jen ženy s osobní či rodinnou pozitivní anamnézou ve smyslu poruch štítné žlázy, nezachytilo by se více než tři čtvrtiny postižených žen. Na tento fakt upozorňuje i Vaidya ve své studii z roku 2007 (21), ačkoliv jeho závěry předpokládají jen 1/3 nezachycených žen. Z tohoto rozdílu vyplývá i další možný problém diagnostiky poruch štítné žlázy v České republice, kdy existuje jistě velké procento žen ve středním a starším věku, které mají poruchu štítné žlázy, ale stále nebyly diagnostikovány a tedy ani léčeny.

Snížená funkce štítné žlázy matky může vést i ke gynekologicko – porodnickým komplikacím. U žen s hypotyreózou manifestní, ale i subklinickou, je prokázána snížená fertilita, komplikace v průběhu gravidity, vyšší procento spontánních potratů, ale i předčasných porodů (22). Více jak dvě třetiny žen sledovaného souboru uvedlo, že se jedná o druhou či další graviditu. U 21,4 % těchto žen skončilo některé z předchozích těhotenství abortem. Nelze zjistit, zda tyto spontánní potraty byly způsobené právě sníženou funkcí štítné žlázy, ale vzhledem k tomu, že v běžné populaci je prevalence abortů do 15 % (31), nelze tuto skutečnost ani vyloučit.

Při srovnání výsledku těhotenství s ohledem na počet vývojových vad a předčasných porodů ve skupině žen s diagnostikovanou poruchou a kontrolní skupinou bez poruchy funkce štítné žlázy nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly. Ačkoliv je znám vliv onemocnění štítné žlázy v tomto směru, je zřejmé, že odpovídající léčba dokáže těmto problémům předejít.

Výskyt hypotyreózy v graviditě je neporovnatelně častější než kongenitální hypotyreóza u novorozenců, pro kterou máme od 70. let minulého století zavedený velmi dobře fungující screeningový program vyšetřování TSH ze suché kapky krve. Screening funkčních tyreopatií v graviditě povede k včasné diagnóze a léčbě, která je právě u těchto poruch v časně fázi těhotenství velmi důležitá. Neoptimálnější dobou odběru je období před plánovanou graviditou. Vzhledem k této složité problematice, je jednoznačně doporučeno vyšetření nejpozději v prvních týdnech gravidity, což lze provádět společně s vyšetřením vrozených vývojových vad v 1. trimestru těhotenství.

Domnívám se, že v současné době je nejdůležitější nastavení fungující spolupráce mezi biochemiky, endokrinology a gynekology, kteří by měli o této problematice těhotné ženy dostatečně informovat a doporučit ženám navštívit endokrinologii co nejdříve nejen v těhotenství, ale i po porodu, kdy je léčba ve většině případech i nadále potřebná a často ženami zanedbávaná.

Nejen mezinárodní studie týkající se této problematiky, ale tyto prezentované výsledky významně podporují potřebu všeobecného screeningového programu v České republice, jak pro zdraví matky a průběh celého těhotenství, tak i pro mentální vývoj jejich dětí.

5. Závěry

1. Nejčastější indikací k léčbě ve sledovaném souboru gravidních žen byla subklinická hypotyreóza, u 39 % žen se tato subklinická forma 24 – 30 měsíců po porodu rozvinula v manifestní hypotyreózu. Celkově došlo k progresi onemocnění u 41,1 % žen. Nepochybný rozvoj těchto onemocnění poukazuje na důležitost spolupráce žen se svým endokrinologem nejen v těhotenství, ale i v poporodním období. Dále byla zjištěna přechodná hypofunkce štítné žlázy v těhotenství u 6 žen a vznik poporodní hypotyreózy u 13,7 % žen. U 4 žen byl zjištěn karcinom štítné žlázy, což dokazuje, že screening funkčních tyreopatií dokáže odhalit i jiná závažná onemocnění, u kterých je včasný záchyt a léčba rozhodující pro zdárné vyléčení.
2. V sérech 3937 žen bylo 6,4 % s hladinou TSH vyšší než 4,00 mIU/l, 4,2 % s hladinou TSH nižší než 0,1 mIU/l a 12,4 % žen s pozitivními anti TPO protilátkami. Celkem 552 ženám byla doporučena návštěva endokrinologie. K endokrinologickému vyšetření se dostavilo 106 gravidních žen, u 58,6 % z nich byla nalezena patologická hodnota TSH. 23,6 % žen mělo hodnotu nižší než 0,1 mIU/l nejspíše vlivem hCG, které právě v počátcích těhotenství může hladinu TSH snižovat. Celkem 34,9 % souboru mělo TSH vyšší než 4,0 mIU/l. Bylo nalezeno 5 žen, tedy 4,7 %, s TSH nad 10 mIU/l, (které měly zároveň i velmi nízké hladiny FT₄) s jednoznačným rizikem pro zhoršený psychomotorický vývoj plodu. Při kontrolním odběru 2 – 6 měsíců po porodu mělo hodnotu TSH mimo referenční interval 45,1 % žen. Toto vysoké procento pozitivních výsledků potvrzuje nutnost včasné kontroly po porodu s následnou úpravou substituce. Při sledování hladin TSH 24 – 30 měsíců po porodu byly nalezeny patologické hladiny u čtvrtiny léčených žen. Snížení FT₄ pod dolní referenční mezí mělo v graviditě 6 žen, tedy 5,7 % z celého souboru a tři čtvrtiny těchto žen měly i vyšší hladinu TSH. Všechny tyto ženy jsou léčeny pro subklinickou či manifestní formu hypotyreózy. Po porodu byla patologická hodnota nalezena u 13,7 %, s odstupem 26 – 30 měsíců pouze u dvou žen. Ženy sledovaného souboru v těhotenství i po něm, které měly hladiny FT₄ pod dolní

referenční mezí, měly zároveň i signifikantně vyšší hodnoty TSH. Pozitivní anti TPO protilátky (>60 kU/l) mělo 80 % všech vyšetřovaných žen, u žen s manifestní hypotyreózou až 95 % žen. Všechny tyto ženy měly signifikantně nižší FT4. U dvou žen, které byly odeslány k endokrinologickému vyšetření pouze na podkladě pozitivních protilátek se po porodu rozvinula subklinická hypotyreóza.

3. Pozitivní rodinná či osobní anamnéza byla zjištěna u 21,9 % hypotyreózních žen. Za předpokladu vyšetřování pouze těchto žen, jak doporučuje Světová endokrinologická společnost, by 80 % žen uniklo potřebné léčbě. Domnívám se, že by měly být vyšetřovány všechny ženy bez ohledu na jejich osobní či rodinnou anamnézu. Ze sledovaného souboru 106 žen, které navštěvovaly endokrinologii během svého těhotenství se po porodu k dalším kontrolám již nedostavilo 47,2 % žen. Necelá polovina (48 %) z těchto žen by měla být s velkou pravděpodobností nadále léčena. Více jak dvě třetiny žen sledovaného souboru uvedlo, že se jedná o druhou či další graviditu. U 21,4 % těchto žen skončilo některé z předchozích těhotenství abortem. Vzhledem k nedostatečným informacím o předchozích těhotenstvích nelze říci, zda byly předchozí komplikace způsobeny právě onemocněním štítné žlázy, ale nelze tuto skutečnost ani plně vyloučit.
4. V této studii nebyla prokázána signifikantní závislost diagnózy ($p < 0,05$) na věku pacientky. Obecně se u žen ve sledovaném souboru vyskytuje manifestní hypotyreóza v pozdějším věku z důvodu progresu subklinické hypotyreózy v manifestní formu tohoto onemocnění.

V roce 2009 se podařilo zahájit pilotní projekt pro vyšetřování poruch štítné žlázy v těhotenství v rámci screeningu vrozených vývojových vad, ve vybraných okresech České republiky. Základními vyšetřovanými parametry jsou TSH, FT4 a anti TPO protilátky v sérech těhotných žen mezi 9. - 11. týdnem gravidity. Celý projekt je financován Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Pevně věřím, že výsledky projektu budou posledním krokem k zavedení plošného screeningu funkčních tyreopatií do běžné praxe v České republice.

6. Literatura

1. Límanová, Z. Štítná žláza, Galén 2006
2. Stárka, L. et al. Aktuální endokrinologie. Zamrazil, V. Štítná žláza. Jodový deficit. Praha: Maxdorf – Jessenius, 1999, s. 366 – 392
3. Límanová, Z., Němec, J., Zamrazil, V. Nemoci štítné žlázy, Praha, Galén, 1995
4. Zamrazil, V. Hypotyreóza, Maxdorf - Jessenius , 2007
5. 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
6. Zima, T., et al. Laboratorní diagnostika, Praha, Galén, 2007
7. Maruna, P., Gynekologické aspekty poruch štítné žlázy. Přehled. Česká gynekologie. 2006, 71, 4, s.332 – 338
8. Bílek, R., Zamrazil, V. Analytické aspekty stanovení jodu v bilančních studiích mapujících jodový deficit v ČR, Biomarkers and environment, 2002
9. Springer, D., Horáček, J., Hauerová, D., Límanová, Z. Poruchy štítné žlázy v těhotenství – souhrn výsledků nezávislých studií. Česk. Gynek., 72, 2007, č. 6, s. 375 – 381
10. Jiskra, J., Límanová, Z., Potluková, E., Antošová, M., Význam skríninku tyreopatií u těhotných žen : patofyziologický podklad a praktické aspekty. Čas. Lék. Čes., 2007, 146, s 827 – 833
11. Límanová, Z., Potluková, E. Význam preventivního vyšetření funkce štítné žlázy v graviditě. Praktická gynekologie, 2007, 11(3), s. 120 – 124
12. Smallridge, R. C., Ladenson, P. W., Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health, Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 2001, 86, 6 p. 2349 – 2353
13. Lazarus J H, Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. Thyroid, 2002, 12, 10, p. 861 – 865
14. Nicholson, W.K., Robinson K.A., Smallridge R.C. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review, Thyroid, 2006, 16, 6, p.573 – 582

15. 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, p.610 - 615.
16. Kolská, M., Gregora, M., Finková, M., et al. Neonatální tyreotoxikóza. *Čes Slov Pediatr*, 2001, 56, 7, p. 405 – 408
17. Lazarus JH, Premawardhana LD, Best practice No 184, Screening for thyroid disease in pregnancy, *Journal of clinical pathology* 2005, 58 p. 449 – 452
18. 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, p. 49 – 56
19. Hauerová, D., Pikner, R., Topolčan, O. et al. Thyreopatie u těhotných žen a jejich vývoj po porodu, *Vnitřní lékařství*, 2002, 48, 11, p.1060 – 1064
20. 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, p. 549 – 555
21. Vaidya, B., et al, Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy : Universal screening or targeted high risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (1), p. 203 – 207
22. Poppe, K., Velkeniers, B., Glinde, D.: Thyroid disease and female reproduction, *Clin. Endocrinol.*, 2007, 66, p. 309 – 321
23. Dayan C.M. Whose normal thyroid function is better – yours or mine? *The Lancet* 2002, 360, s.353 – 354
24. Lazarus J H, Thyroid hormone and intellectual development: a clinician's view. *Thyroid*, 1999, 9, 7, p. 659 – 660
25. Marai, I., Carp, H., Shai, S., et al. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J reprod Immun*, 2004, 51, 3, p. 235 – 240
26. Aka, N., Ataly, S., Sayharman, S., et al. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet gynecol*, 2006, 46, 4, p. 274 – 277
27. Delange, F., Optimal iodine nutrition during pregnancy , lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*, 2004, 2, p. 1 – 12

28. Klein, RZ., Sargent, JD., Larsen PR. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen*, 2001, 8, 1, p. 18 – 20
29. 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.
30. Pop, VJ., Brouwers, EP., Vader, VH., et al. Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and subsequent child development : a 3 year follow – up study. *Clin Endocrinol*, 2003, 59, p. 282 - 288
31. Kupferminc, MJ. *Gynekologie po promoci*. 2004/3
32. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and development outcome? *Thyroid* 2005 15(1) 60-71.
33. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D & Hassan H. Euthyroid Women with Autoimmune Thyroid Disease undergoing the assistant reproduction technologies. The role of Autoimmunity and Thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 91 2587-91.
34. Zamrazil, V. Vliv věku na štítnou žlázu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2001 4 46-52.
35. Springer, D. Vyšetřování poruch štítné žlázy v těhotenství a stanovení referenčních intervalů užívaných laboratorních tyroidálních markerů. Praha, 2009, 61 s., 7 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze
36. Springer, D., Límanová, Z., Zima T., Calda, P. Vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství; naše výsledky. *Actual Gyn*. 2009; 1:50 – 54
37. Krejčová, S. Odezva pozitivních nálezů hormonů štítné žlázy u gravidních žen. Praha, 2008, 71 s. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze.

38. Springer D., Zima T., Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 2009 160, 791 - 797
39. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR & Pulkkinen AJ: The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening* 2004 11 170–174.
40. Kooistra, L., Crawford, S., van Baar, et al. Neonatal effect of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*, 2006, 117, 1, p. 18 – 20.

7. Přílohy

Příloha 1. Automatický analyzátor ADVIA® Centaur™ (Siemens)



Příloha 2. Springer, D., Límanová, Z., Krejčová S., Zima T., Výsledky vyšetřování štítné žlázy u těhotných. *Poster*. IX. Celostátní sjezd ČSKB, 20 – 22. 09. 2009, Praha



Výsledky vyšetřování funkce štítné žlázy u těhotných



Results of evaluation of maternal thyroid function

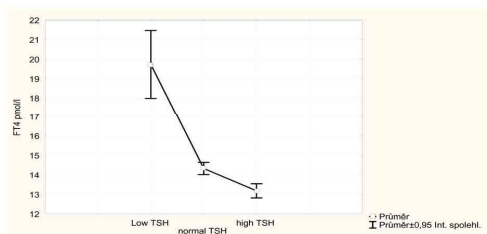
Springer Drahomíra, Límanova Zdenka*, Krejčová Simona, Zima Tomáš

ÚKBLD LF UK a VFN Praha
*III.interní klinika LF UK a VFN Praha

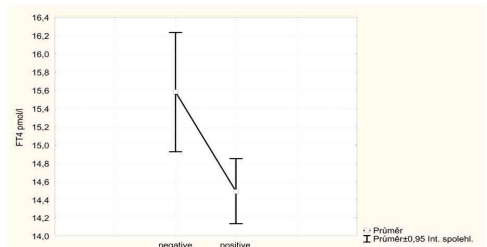
Úvod

Do doby vlastní tyreoidální sekrece na konci prvního trimestru gravidity je plod zcela závislý na dodávce tyroxinu matkou, hypotyreózní matka v časném stádiu embryonálního vývoje může mít za následek poruchu psychomotorického vývoje. Ženy s pozitivními anti TPO protilátkami je vhodné sledovat i po porodu, u téměř poloviny z nich dojde k rozvoji poporodní tyreoiditidy.

FT4 u žen s rozdílnými hladinami TSH



FT4 u žen s pozitivními a negativními anti-TPO Ab



Studovaná skupina

7 350 těhotných žen (v 9. – 11. týdnu těhotenství) vyšetřovaných v rámci prenatalního screeningu v 1. trimestru. Dále bylo hodnoceno 318 žen z celkové 1205, které měly TSH vyšší než 3,67 mU/l nebo nižší než 0,06 mU/l, případně pozitivní anti TPO protilátky. V séru byly stanoveny anti-TPO a TSH. FT4 byl vyšetřen jen v případě positivity anti-TPO nebo pokud TSH bylo mimo referenční interval. Všechny vyšetřované ženy podepsaly informovaný souhlas s tímto dalším vyšetřením.

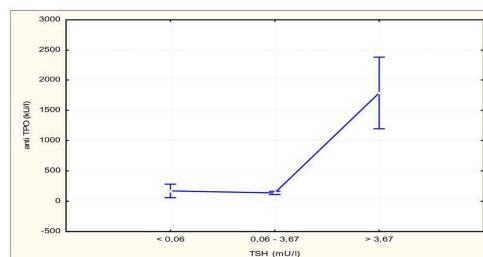
Závěry

- Neprokázali jsme závislost hladin TSH a anti-TPO na věku. Ve skupinách těhotných žen rozdělených podle hladin TSH a anti-TPO nebyly signifikantní rozdíly ($p < 0.05$) mezi jejich průměrným věkem. Ve skupinách rozdělených podle věku nebyly signifikantní rozdíly ($p < 0.05$) v průměrných hladinách TSH nebo anti-TPO.
- Všechny ženy se zvýšenou hladinou TSH byly asymptomatické a rodinnou nebo osobní historií poruch funkce štítné žlázy mělo jen 58,3 % z nich. Ženy s diagnózou subklinické hypotyreózy měly pouze ve 21,9 % rodinnou historii poruch štítné žlázy.
- Přibližně dvě třetiny žen uvedly, že se jedná o druhou či další graviditu. Z tohoto počtu u 37,7 % žen skončilo některé z předchozích těhotenství spontánním abortem.
- Zachycení žen s poporodní tyreoiditidou je významné i pro další těhotenství, do kterého by neléčená žena vstupovala s již rozvinutou poruchou štítné žlázy a tím by byl další plod ohrožen již od počátku těhotenství.
- Výsledky naší práce ukazují na vhodnost zavedení všeobecného populačního vyšetřování tyreoidálních dysfunkcí v těhotenství, které by vedlo k včasné diagnóze a odpovídající léčbě poruch funkce štítné žlázy a bylo by možné ho s výhodou kombinovat s vyšetřováním biochemických markerů rizika Downova syndromu, které se provádí v 1. trimestru těhotenství.

Zastoupení stanovených diagnóz



TPO ve skupinách těhotných žen s rozdílnými hladinami TSH



Metody

ADVIA® Centaur™ Siemens
automated random-access immunoassay
TSH – sendvičová imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií
anti-TPO and FT4 – kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií



Statistická analýza byla prováděna pomocí programu Statistica 7.1 CZ. (StatSoft, Praha 6, Česká republika).

Poster vznikl za podpory firmou BioVendor – Laboratorní medicína a.s.