



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



*Diplomová práce*

**ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**  
**A**  
**PORUCHY REPRODUKCE U ŽEN**

Thyroid gland disorder and female reproductive dysfunction

*Lucie Melicharová*

2006/2007

Autorka práce: Lucie Melicharová

Studijní program: všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Jindřich Madar, ÚPMD

Konzultantka: RNDr. Dana Nováková, FN Motol

Datum obhajoby: 31.1.2007

Prohlašuji, že tuto diplomovou práci jsem zpracovala samostatně s použitím dále uvedených pramenů a literatury.

Říčany u Prahy 21.1.2007

.....  
Lucie Melicharová

Ráda bych touto cestou poděkovala MUDr. Jindřichu Madarovi a RNDr. Daně Novákové za ochotu a pomoc při tvorbě mé diplomové práce.

## **Obsah:**

1) Úvod .....	1
2) Štítná žláza.....	3
3) Poruchy plodnosti .....	11
4) Funkční poruchy štítné žlázy a menstruační cyklus.....	12
5) Štítná žláza v těhotenství.....	15
6) Štítná žláza a poruchy plodnosti.....	16
7) Mužská reprodukce ve vztahu ke štítné žláze.....	19
8) Štítná žláza a IVF.....	20
9) Prevence a léčba.....	23
10) Cíl a metodika.....	26
11) Výsledky.....	28
12) Závěr.....	31
13) Souhrn.....	34
14) Summary.....	35
15) Seznam použité literatury.....	36

## **1) Úvod**

Mou diplomovou práci jsem nazvala Onemocnění štítné žlázy a poruchy reprodukce u žen. Je to téma stojící na rozhraní mezi gynekologií, imunologií a endokrinologií. Poruchy reprodukce mě zaujaly již během povinně volitelných kurzů: Imunologie ženské reprodukce a Reprodukční imunologie. Svě seminární práce jsem tehdy psala na téma Protilátky proti spermii.

Nyní jsem se rozhodla věnovat tématu štítné žlázy. A důvod – v budoucnosti bych se ráda věnovala oboru gynekologie a porodnictví, s kterým dané téma velmi úzce souvisí.

Ve většině vyspělých zemí je stále aktuálním tématem klesající porodnost. Jedním z důvodů je posun plánovaného rodičovství do vyšších věkových kategorií, dále je to nižší počet dětí v rodinách, ale také se zde velkou měrou podílí snížená reprodukční schopnost párů.

Podle statistiky neplodnost v ekonomicky vyspělých zemích vzrůstá a v současné době postihuje 10-15% partnerských dvojic, tedy každý 7.-10. pár (Ventruba, 2001).

Na příčinách neplodnosti se podílí v 30-35% pouze muž a ve 35-40% pouze žena. Kombinace faktorů u obou partnerů se vyskytuje u 25% neplodných dvojic, a je nutné si uvědomit, že u muže i ženy se může vyskytovat více příčin současně. Jen u 5% párů, které vyhledávají lékařskou pomoc, se nezjistí zjevné příčiny sterility (Ventruba, 2001).

Neschopnost otěhotnět a donosit dítě může mít řadu příčin, mezi ty nejčastější podle Ventruby patří: ovariální faktor 25-40%, tuboperitoneální faktor 25-40%, endometrióza 15-25%, děložní faktor 5-7%, cervikální faktor 3-4%, poševní faktor 3-4%, imunologický faktor 2-3%, psychogenní vlivy 1-2% (Ventruba, 2001).

Jak jsem uvedla výše poruchy reprodukce u žen mohou mít řadu příčin, svůj podíl na nich mají i poruchy štítné žlázy. Prokázaná korelace mezi hladinami TSH a fertilitou u žen vedla k tomu, že některá pracoviště zařadila vyšetřování štítné žlázy mezi screeningová vyšetření u sterilní a infertilit.

Tyreoidální poruchy se několikanásobně častěji vyskytují u žen než u mužů. Je doložen úzký vztah mezi činností štítné žlázy a reprodukčními schopnostmi. Jak hypothyreóza tak i hyperthyreóza mohou – a to i v preklinických stádiích – způsobovat:

- 1) poruchy menstruačního cyklu až anovulaci

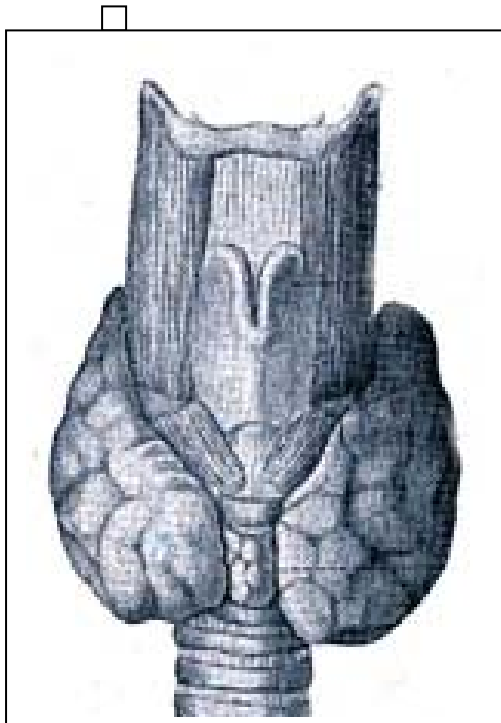
- 2) poruchy plodnosti (změna charakteru cervikálního hlenu, ovlivnění motility vejcovodů)
- 3) opakované neúspěchy pacientek v IVF programu
- 4) opakované potrácení (vliv na nidaci vajíčka)
- 5) prematuritu plodu
- 6) poporodní tyreoiditidu (Nováková, 2003)

Podle literárních údajů se hypotyreóza vyskytuje u 2-3% populace, tyreotoxikóza u 0,2-0,5% populace. Jsou výrazné regionální rozdíly, platí poměr postižení žen a mužů 4-6:1. V počtu nejsou zahrnuty tzv. subklinické poruchy (subklinická hypotyreóza a subklinická tyreotoxikóza), které jsou asi stejně časté jako manifestní formy (Němec, Zamrazil 2001).

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy – subklinické formy se vyskytují s frekvencí 4% (hypotyreóza 3,5%, hypertyreóza 0,5%) (Nováková, 2003).

Když tedy sečteme 3% hypotyreózy a 0,5% tyreotoxikózy a 4% subklinických forem, vyjde nám 7,5% populace postižených některou formou poruchy štítné žlázy. Již jsem zmínila vliv funkce štítné žlázy na plodnost žen a také vyšší prevalenci poruch štítnice u žen. Proto je podle mého názoru toto číslo dostatečným zdůvodněním významu tématu mé diplomové práce. Pokud uvážíme relativně snadné možnosti monitorace funkce štítné žlázy a následné možnosti léčby, nabízí se možnost vyšetřování thyroideálních funkcí u pacientek léčených pro neplodnost a jejich léčby ještě předtím než se nezdaří jiné a mnohem náročnější způsoby léčby. Důvody vyšetřování samozřejmě nejsou pouze ekonomické.

## 2) Štítná žláza



### ANATOMIE:

Štítná žláza – glandula thyroidea je žláza s vnitřní sekrecí. Je uložena na krku po obou stranách průdušnice. Je tvořena dvěma laloky – lobus dexter a sinister, které jsou před průdušnicí spojeny istmem (ten někdy vyběhává kraniálně a tvoří lobus pyramidalis). Laloky připomínají trojboké pyramidy s bazí kaudálně. Isthmus je užší pruh tyreoidální tkáně, který probíhá napříč mezi laloky přes průdušnici. Barva žlázy je dle stupně prokrvení červenohnědá až do fialova. Povrch je hladký s prosvítající kresbou lalůček. Na povrchu je vazivové pouzdro.

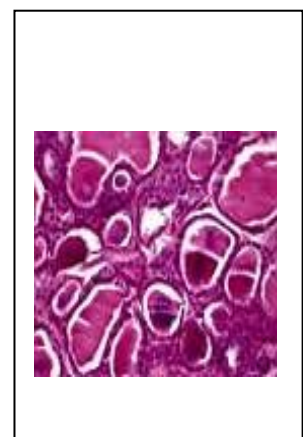
Rozměry štítné žlázy za normálních okolností jsou tyto: délka laloku 5-8 cm, šířka laloku 2-4 cm, tloušťka laloku 1,5-2,5 cm; isthmus je dlouhý kolem 1,5 cm, asi stejně široký a jeho tloušťka je kolem 0,5 cm. Hmotnost štítné žlázy je 30-40 g, může však značně kolísat (20- 60 g) (Čihák, 2002).

### HISTOLOGIE:

Parenchym žlázy je pomocí jemných vazivových sept, vycházejících z pouzdra, rozdělen na lalůčky. Tkáň je tvořena folikuly, což jsou kulovité útvary různé velikosti, vystlané jednovrstevným epitelem různé výšky – ta závisí na funkčním stavu folikulu.

Ve folikulech je obsažen koloid. Je tu bohatá vaskularizace, a to jak krevní tak lymfatická. Endotelie kapilár jsou fenestrovány, což usnadňuje přestup hormonů do krevního řečiště. Na regulaci se podílí autonomní inervace (hlavně vazomotorické regulace).

Hlavním regulátorem morfologického i funkčního stavu štítné žlázy však zůstává tyreoidální stimulační hormon (TSH či tyreotropin), který je vylučován předním lalokem hypofýzy (Junqueira, 1999).





Kromě folikulárních buněk se ve štítné žláze vyskytují buňky parafolikulární, které produkují kalcitonin (hormon ovlivňující kalcio-fosfátovou homeostázu).

#### BIOCHEMIE:

Hormony štítné žlázy – tyreoidální hormony patří do skupiny hormonů vážících se na intracelulární - intranukleární receptory a tím ovlivňují genovou expresi. Jsou to lipofilní molekuly, proto mohou difundovat přes membrány všech buněk. Specifické účinky jsou zajištěny pomocí vysokoafinitních receptorů, které jsou pouze v cílových buňkách. Chemicky se jedná o jodované deriváty aminokyseliny tyrozinu, jsou to  $T_3$  (3,5,3'-trijodthyronin) a  $T_4$  (3,5,3',5'-tetrajodthyronin, tyroxin).

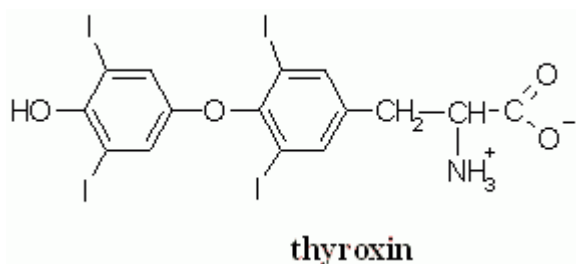
Tyto hormony potřebují pro svou biologickou aktivitu jód. Při syntéze hormonů dochází nejprve k oxidaci jódu a pak k několika stupňové jodaci tyrozinu, jenž je součástí velké molekuly tyreoglobulinu. Oba procesy jsou regulovány pomocí tyreoperoxidasy. Tyreoglobulin je součástí koloidu umístěného uvnitř folikulů ve štítné žláze. Po stimulaci dochází ke štěpení v molekule tyreoglobulinu a uvolnění tyreoidálních hormonů do krve.

V krvi jsou lipofilní hormony transportovány pomocí nosiče TBP (tyroxin vázající protein). Mezi volnou a vázanou frakcí hormonů existuje dynamická rovnováha.

Extratyreoidální dejodací se konvertuje  $T_4$  na  $T_3$ . Jelikož  $T_3$  se váže na receptory cílových buněk s desetkrát vyšší afinitou než  $T_4$ , považuje se  $T_3$  za hlavní metabolicky aktivní hormon (Murray, 2001).

Na periférii je kromě změny tyroxinu na trijodtyronin možná ještě změna na slabého agonistu – reverzní  $rT_3$ .

Hormony jsou nakonec úplně dejodovány a inaktivovány deaminací a dekarboxylací. V játrech podléhají glukuronidaci a sulfataci a poté jsou vyloučeny z těla (žlučí, ze střeva jsou reabsorbovány a vyloučeny močí).



## FYZIOLOGIE:

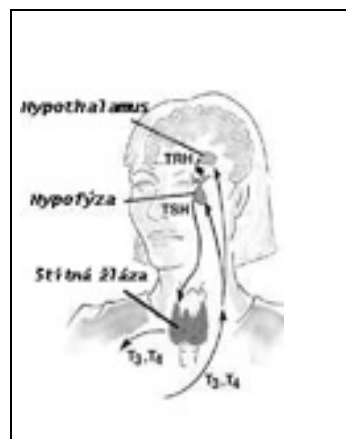
Štítná žláza prostřednictvím vylučovaných hormonů ovlivňuje činnost všech tělesných orgánů (Nečas, 2003).

Hormony štítné žlázy ovlivňují Na/K-ATPasu (zvýšení aktivity), zvyšují spotřebu kyslíku tkáněmi, mají kalorigenní účinek. V prenatalním období mají vliv na správné vyhrávaní některých systémů (hlavně nervové tkáně a skeletu). Zasahují do metabolismu lipidů (lipolýza, změny cholesterolu), sacharidů (zvýšení resorpce z GIT a glukoneogenesa) a proteinů (katabolismus svalové hmoty). Účinek hormonů je svázán s působením katecholaminů, zprostředkovávají tedy sympatomimetické účinky (hlavně na myokard – pozitivně inotropní a chronotropní účinky). Dále ovlivňují nervosvalovou dráždivost.

Předmětem mé práce jsou účinky tyreoidálních hormonů na ženský reprodukční systém. Proto budou tyto vlivy rozebrány v samostatných kapitolách.

Činnost štítnice je regulována pomocí osy hypothalamus- hypofýza- štítná žláza. Její funkce jsou také ovlivňovány množstvím jódu v těle.

Adenohypofýza produkuje TSH (tyreotropní hormon), který se váže na receptor folikulárních buněk. Po stimulaci dochází ke zvýšenému vstupu jódu do žlázy, zvýšené jodaci tyreoglobulinu a je zahájena tvorba  $T_3$  a  $T_4$ . Další účinek je spojen s hypertrofií žlázy. Sekrece TSH je regulována pomocí hypothalamického TRH (tyreoliberin), který zvyšuje sekreci TSH. Dále se podílí somatostatin, který uvolňování TSH inhibuje. V poslední řadě je to zpětnovazebná inhibice cirkulujícími tyreoidálními hormony. Při stresu se uplatňuje inhibice glukokortikoidy.



TSH je glykoprotein (skládá se z 211 aminokyselinových zbytků) a je tvořen dvěma subjednotkami. Subjednotka  $\alpha$  je identická s FSH, LH a placentárním lidským choriogonadotropinem (hCG), subjednotka  $\beta$  realizuje specifickou vazbu TSH k jeho receptoru a jeho biologickou aktivitu (Nečas, 2003).

## ONEMOCNĚNÍ:

V literatuře jsou poruchy štítné žlázy děleny různými způsoby. Je možné je dělit do několika skupin: struma, tyreotoxikóza, hypothyreóza, záněty štítné žlázy, nádory. Není možné (a ani to není cílem této práce) se zde podrobně věnovat chorobám štítné žlázy. Podrobnější informace zájemci mohou najít v literatuře zabývající se

endokrinologií. Onemocnění štítné žlázy se může projevovat jako:

**Nedostatečná činnost** štítné žlázy, **hypotyreóza**, se projevuje zpomalením tělesných funkcí (únavnost, zimomřivost, zácpa) i psychiky (nezájem o cokoli, nevykonnost), v pokročilých případech zhrubnutím hlasu a přibýváním na váze (ale hypotyreóza je zcela vzácně příčinou těžší obezity). Nejzávažnějším projevem je zvýšení krevních tuků a postižení srdce. Klasický obraz nedostatku jódu od narození (kretenismus) se u nás již dávno nevyskytuje (online, dostupné z [www.ordinace.cz](http://www.ordinace.cz)).

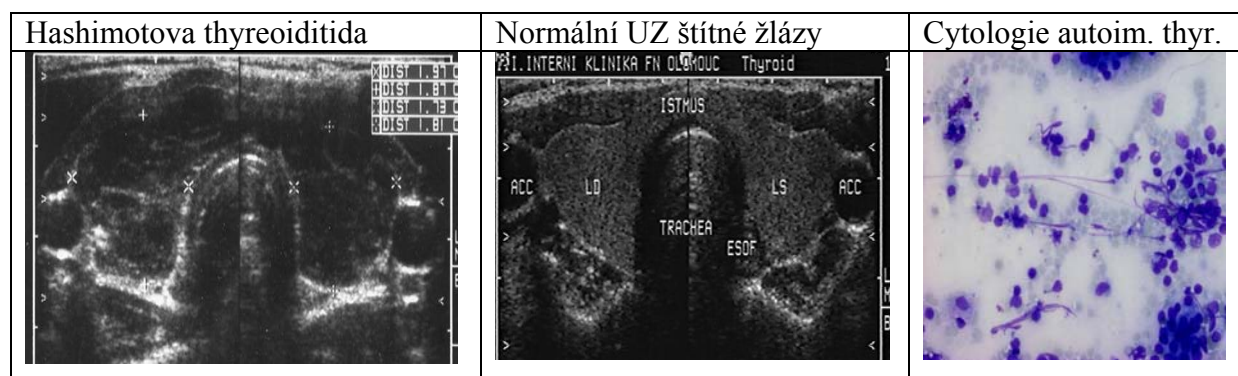
Pokles funkce štítné žlázy může být způsoben vrozeným defektem (ageneze, enzymatické poruchy atd.), poškozením štítné žlázy autoimunitním procesem (nejčastější příčina hypotyreózy u dospělých) a léčebnými zákroky (operace, podání radiojodu, zevní ozáření, lékové vlivy). Ostatní příčiny jsou vzácné (Němec, Zamrazil, 2001).

Hashimotova autoimunitní thyreoiditida postihuje častěji ženy, její výskyt stoupá s věkem. Může způsobovat jak hyper tak i hypofunkci žlázy, také může vést k jejímu poškození zánětlivým procesem. Dochází k infiltraci lymfocyty a také k tvorbě protilátek (proti TSH-R, ty mohou působit stimulačně, častější je ale blokáce).

Snížená funkce štítné žlázy je spojena se vzestupem hladiny TSH v séru, který stačí k diagnóze hypotyreózy. Pro praktický postup však raději doplňujeme u všech případů s vzestupem TSH ještě stanovení volného tyroxinu (FT4), které měří hodnoty volného tyroxinu (Němec, Zamrazil, 2001).

Vedle laboratorních známek hypothyreózy (nízká hladina FT4, event. FT3 a zvýšená hladina TSH) nacházíme zpravidla cirkulující autoprotiilátky proti TPO a TG. Na ultrazvuku může být žláza zvětšená, normální i menší, ale má typickou hrubou difúzně hypoechogenní strukturu. S pokračující náhradou parenchymu vazivem přibývá echogenity (Bureš, 2003).

Fotky: převzato z prezentace (Karásek, 2006) se souhlasem autora



**Hypertyreóza, zvýšená činnost** žlázy, přesněji zvýšené koncentrace hormonu tyroxinu (označovaného T4), se projeví bušením srdce, jemným třesem rukou, horkokrevností, hubnutím i při dobré chuti k jídlu, nepřiměřeně dobrou náladou (euforií), zmatenou podnikavostí, někdy až nespavostí (online, dostupné z [www.ordinace.cz](http://www.ordinace.cz)).

Tyreotoxikóza vzniká na podkladě autoimunitního procesu (tvorba protilátek stimulujících TSH receptory), tyreoidální autonomie (vznik ložisek ve štítné žláze, které se vymanily z regulačních mechanismů), z rozpadu tyreoidální tkáně (např. po léčbě radiojodem a v průběhu některých zánětů štítné žlázy). Vzácně se vyvíjí na podkladě zvýšené sekrece TSH a adenohypofýze, zvýšenou tvorbu tyreoidálních hormonů metastázami karcinomu štítné žlázy nebo ovariálním teratomem (Němec, Zamrazil, 2001).

Nejčastější je Gravesova-Basedowova nemoc, jedná se o autoimunitní onemocnění, které postihuje nejčastěji ženy ve věku 20-40 let. Podkladem je tvorba stimulačních protilátek proti TSH receptoru.

Laboratorní nálezy jsou typické pro periferní hyperthyreózu, tj. zvýšené hodnoty FT4 a FT3 spolu s nízkou hladinou TSH (zpravidla pod detekční limit). Dostí specifickým markerem aktivní Gravesovy-Basedowovy nemoci jsou cirkulující protilátky proti TSH-receptoru (TSHR-Ab). Ultrazvukové vyšetření ukáže difúzní strumu s hrubší hypoechogenní strukturou a nápadně zvýšenou vaskularizací při dopplerovském vyšetření (Bureš, 2003).

Fotky: převzato z prezentace (Karásek, 2006) se souhlasem autora



**Struma** je zvětšení štítné žlázy, může, ale také nemusí být viditelná a nebo hmatná. Hmotnost větší než 60g při zvážení během pitvy je již považována za strumu. Nejpresněji lze velikost štítné žlázy vyšetřit UZ, kdy se měří velikost laloků ve 3

rovinách a z nich se vypočítává objem žlázy v ml (norma u žen je do 20 ml, u mužů do 25 ml). Při výraznějším zvětšení může dojít k dýchacím nebo polykacím obtížím, pokud struma tlačí na struktury ve svém okolí a působí tak deviaci průdušnice méně často jícnu.

Struma se vyskytuje jako prostá difúzní struma, což je kompenzační zbytnění pod vlivem TSH. Důvodem je nedostatečný přívod jódu, působení strumigenů nebo porucha sekrece hormonů štítné žlázy. Další možností je struma nodózní, která je charakterizována přítomností uzlu. Uzly mohou být solitární nebo mnohočetné (multinodózní struma), benigní nebo maligní povahy. Tato forma může vzniknout přechodem z prosté difúzní strumy.

**Záněty a nádory** dle učebnice vnitřního lékařství (Bureš, 2003).

Záněty štítné žlázy:

<b>Akutní</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hnisavá thyreoiditida</li> </ul>
<b>Subakutní</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Quervainova thyreoiditida</li> <li>• Tichá (němá, silent) thyreoiditida</li> <li>• Poporodní thyreoiditida</li> </ul>
<b>Chronické</b>
<p>Hashimotova thyreoiditida (včetně atrofické varianty)</p> <p>Riedelova thyreoiditida</p>

Nádory štítné žlázy:

<b>Nádory benigní</b>	<b>Nádory maligní</b>
<p>Adenom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- folikulární</li> <li>- papilární</li> <li>-z Hürthlových buněk</li> </ul>	<p><b>Primární ze štítné žlázy</b></p> <p>Karcinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- papilární</li> <li>- folikulární</li> <li>- anaplastický</li> <li>- medulární</li> </ul> <p>Lymfom</p> <p><b>Sekundární (metastázy)</b></p>

## LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ A NORMY:

Stanovení funkce štítné žlázy je základním diagnostickým postupem u většiny ambulantních endokrinologických nemocí. Opírá se o

1. hodnocení klinického stavu (anamnéza, objektivní vyšetření)

2. použití laboratorních metod k ověření funkční diagnózy. Výběr metod vychází ze závěrů získaných v bodě 1. Podle mezinárodních standard je základem vyšetření hladiny TSH (tyreotropního hormonu) některou ze senzitivních metod II. a III. generace. Na to navazuje vyšetření hormonů štítné žlázy buď celkových (T4 a T3) nebo volných (FT4, FT3). Dynamické testy (např. TRH test tj. vzestup TSH po aplikaci TSH stimulujícího hypotalamického peptidu TRH atd.) mají v současné době použití ve speciálních indikacích (Němec, Zamrazil, 2001).

Vychází z bazální hodnoty stanovení TSH metodami IRMA nebo obdobným vyšetřením (např. ELISA, EIE, RIA), k posouzení změn tyroidální funkce. Tento postup je použitelný pro obě základní diagnostické skupiny, tyreotoxikózu i hypothyreózu. Vycházíme z představy, že hladina TSH je nejenom regulátorem funkce štítné žlázy, ale současně i nejcennějším parametrem, umožňujícím okamžité posouzení možných změn. U osob s normální thyroideální funkcí je hladina TSH v mezích normálu, který se pohybuje obvykle v rozmezí 0,17 – 4,0 mIU/l (Němec, Zamrazil, 2001).

V krvi se zjišťují koncentrace hormonů tyroxinu (FT4, normální hodnoty 9 – 25 pmol/l) a tyreostimulačního hormonu z podvěsku mozkového (TSH, normální hodnoty 0,3 – 5 mIU/l), který štítnou žlázu řídí. Jsou i další stanovení, např. protilátek proti štítné žláze, ale se znalostí FT4 a TSH lze udělat diagnózu potřebnou pro zahájení léčby. Vyšetřované parametry mohou být ovlivněny různými vnitřními i vnějšími faktory. Hodnoty mohou být zkresleny stavy jako je: hladovění, hospitalizace, onemocnění jater, onemocnění ledvin, těžká onemocnění (AIM, pneumonie, maligní onemocnění), stavy po traumatu nebo po operaci, vysoký věk, některé léky (βblokátoři, salicyláty, glukokortikoidy, amiodaron), RTG kontrastní látky, ...

Tabulka referenčních hodnot laboratorních vyšetření (Nečas, 2003).

<b><i>Endokrinologie (vybrané hodnoty)</i></b>	<b><i>Norma spodní</i></b>	<b><i>Horní</i></b>	<b><i>Jednotky</i></b>
Tyroxin (T <sub>4</sub> )	60	150	nmol/l
Volný tyroxin (f T <sub>4</sub> )	9,8	23,1	pmol/l
Trijodtyronin (T <sub>3</sub> )	0,9	3	nmol/l
Tyreotropní hormon (TSH)	0,5	6	U/l
Tyroxin vázající globulin (TBG)	12	26	mg/l
Reverzní trijodtyronin (rT <sub>3</sub> )	0,2	0,6	nmol/l
Reflex achillovy šlachy	260	360	ms

### **3) Poruchy plodnosti**

**Fertilita** je podle WHO definována dosažením těhotenství v průběhu 2 let nechráněného pohlavního styku (Ventruba, 2001).

**Sterilita** je stav, kdy žena není schopna otěhotnět. Neplodnost žen, které v anamnéze neudávají žádné těhotenství, se označuje jako *primární sterilita*.

O *sekundární sterilitě* hovoříme, pokud žena uvádí těhotenství ukončené porodem, potratem nebo těhotenství mimoděložní (Ventruba, 2001).

**Infertilita** znamená, že žena bez problému otěhotní, ale není schopná těhotenství donosit a porodit životaschopný plod. V anglosaské terminologii se neplodnost označuje termínem »infertility«. Také v současném českém názvosloví poruch reprodukce se výraz infertilita stále více používá pro poruchy plodnosti v obecném slova smyslu nejen pro neschopnost donosit těhotenství, ale i ve smyslu všech poruch fertility, tedy i sterility (Ventruba, 2001).

Infertilitu je také možné dělit na primární a sekundární. Dále se užívá termín habituální potrácení, což je stav, který lze definovat jako:

Opakované spontánní potraty (Angl. = RSA), jsou obvykle definovány jako 3 a více po sobě jdoucích těhotenských ztrát, postihují přibližně 1% žen. Etiologie RSA je vymezena asi u 50% případů a může zahrnovat genetické, anatomické, hormonální, infekční a farmakologické faktory (De Carolis, 2004).

Nejčastější příčiny poruch plodnosti jsou uvedeny v kapitole Úvod. Dnes lze z velké části u těchto poruch určit diagnózu, příčinu a podle toho je následně léčit. Při stanovování diagnózy se začíná anamnézou, následuje fyzikální vyšetření pacientky a volba z mnoha různých laboratorních a zobrazovacích metod. Vyšetřen je samozřejmě i partner pacientky. Někdy se nelze vyhnout ani invazivním vyšetřením jako je laparoskopie.

**Idiopatická neplodnost** by neměla být považována za diagnózu, neboť **jde spíše o selhání diagnostiky**. V praxi se toto označení používá po dvou nebo více letech trvání neplodnosti, kdy všechna standardní vyšetření jsou v mezích normy:

- dostupné parametry průkazu ovulace jsou normální;
- HSG, laparoskopie a hysteroskopie neprokázaly patologický nálezn;
- vyšetření spermatu včetně postkoitálního testu je v normě (Ventruba, 2001).



## **4) Funkční poruchy štítné žlázy a menstruační cyklus**

Hypothyreóza a hyperthyreóza jako takové byly popsány v kapitole Štítná žláza. Nyní se budu věnovat vlivu thyreoidy na menstruaci.

Vztah mezi štítnou žlázou a reprodukčním systémem byl ve své vnější manifestaci popsán již v 19. století, ale jeho podstata dlouho unikala. Již z doby výzkumů Roberta J. Gravesa (1797-1853) a Karla Adolfa von Basedova (1799-1854) je znám vztah patologického zvětšení štítnice (strumy) k poruchám menstruace, nástupu puberty, průběhu těhotenství a k menopauze (Maruna, 2006).

Pacientky se subklinickou poruchou thyroidey bývají obvykle považovány za asymptomatické, ale mohou se prezentovat jako gynekologické pacientky s poruchami menstruace nebo neplodností (Wartofsky, 2006).

### **HYPOTHYREÓZA:**

**Kongenitální hypothyreóza:** nedostatek tyreoidálních hormonů nemá vliv na rozvoj pohlavních orgánů během intrauterinního vývoje. U dětí narozených s touto poruchou jsou jak zevní tak vnitřní genitálie normálně vyvinuty.

**Juvenilní hypothyreóza:** pokud není léčena dochází k opoždění puberty a nástupu menarché, případně mohou přetrvávat anovulační cykly. V některých případech může naopak dojít k nástupu předčasné puberty, také se může objevit galaktorea.

Zde se pravděpodobně uplatňuje vliv nadprodukce TSH v důsledku uplatnění zpětné vazby v ose hypofýza-štítná žláza a uvažovaný fenomén vzájemně překryvného efektu hypofyzárních glykoproteinových hormonů, tj. TSH, PRL, FSH a LH. Podle této teorie může výrazná nadprodukce TSH částečně imitovat efekty gonadotropinů event. i prolaktinu až do navození pseudopubertas precox (Maruna, 2006).

**Fertilní věk a hypothyreóza:** vyskytují se jak změny délky menstruačního cyklu, tak změny intenzity krvácení. Odchyly se vyskytují hlavně v luteální fázi cyklu.

V současné době je nejčastější poruchou cyklu u hypothyreózy oligomenorea. Následuje amenorea, polymenorea a nejméně často se vyskytuje menorigie. Menorigie je vysvětlitelná prudkým vzestupem hladin estrogenů provázejícím anovulační cykly (Maruna, 2006).

K polymenoree a menorigii může přispívat i zvýšená krvácivost v důsledku

vychýlené homeostatické rovnováhy – těžší hypothyreóza totiž snižuje koncentrace koagulačních faktorů VII, VIII, IX a XI (Redmond, 2002; cit in Maruna, 2006).

U těžké hypothyreózy se často vyskytují anovulační cykly, také se objevuje pokles libida. U lehčích forem hypothyreózy (ne ve všech případech) dochází k ovulaci, a pokud dojde k oplození vajíčka, je zde vyšší riziko patologického průběhu těhotenství.

Hladiny gonadotropinů zůstávají při hypothyreóze obvykle normální. V některých případech je ale popisována snížená nebo opožděná odpověď LH v LHRH stimulačním testu, zejména u těch pacientek, u kterých hypothyreóza navodila hyperprolaktinémii. Vzácněji se může objevit i galaktorea. Elevace prolaktinu je indukovaná působením TRH, který je u pacientů s primární hypothyreózou zvýšený uplatněním zpětné vazby z periferie. TRH stimuluje v adenohipofýze nejenom sekreci TSH, ale i prolaktinu (Maruna, 2006).

Při hyperprolaktinémii dochází ke změnám v menstruačním cyklu. Je ovlivňováno vylučování progesteronu žlutým tělískem. Může vzniknout až amenorea.

Hormony štítné žlázy také přímo ovlivňují metabolismus ovariálních hormonů (sekreci progesteronu, efekt gondotropinů, syntézu vazebných hormonů – SHBG).

Nejčastější onemocnění štítné žlázy – autoimunitní zánět se může kombinovat s autoimunitním ovariálním selháním (autoimunitní polyglandulární syndrom).

#### **HYPERTHYREÓZA:**

**Kongenitální hyperthyreóza:** nejčastěji Gravesova-Basedowova nemoc; nemá vliv na reprodukci.

**Juvenilní hyperthyreóza:** mírné opoždění nástupu menarché zatím nebylo potvrzeno ani vyvráceno.

**Fertilní věk a hyperthyreóza:** vyskytují se hormonální změny na úrovni gonadotropinů, mužských i ženských pohlavních hormonů.

Zvyšuje se syntéza testosteronu a androstendionu, také je zvýšena konverze mužských pohlavních hormonů na ženské.

U žen s hyperthyreózou mohou být plasmatické hladiny estrogenů 2-3krát vyšší než u zdravých žen, a to ve všech fázích menstruačního cyklu. Je to způsobeno především zvýšením jejich vázané frakce díky vzestupu SHBG (Maruna, 2006).

Během menstruačního cyklu (folikulární i luteální fáze) jsou zvýšeny hladiny LH a FSH. Mechanismus, který se podílí na jejich zvýšení u thyreotoxických žen není znám.

Tanaka uvádí, že hypertyroxinémie má na úrovni hypofýzy permisivní vliv na stimulační efekt LHRH na uvolnění gonadotropinů (Tanaka, 1981, cit in Maruna, 2006).

U hyperthyreózy se na změnách menstruačního cyklu kromě přímého vlivu zvýšené hladiny tyreoidálních hormonů podílí také změny sekundární jako je např.: nutriční a emoční stav pacientky, biochemické a hormonální změny. Svůj vliv má také kouření. Může se zde vyskytovat amenorea, oligomenorea, hypomenorea i anovulace. Většina těchto pacientek má však ovulaci zachovanou.

Podle současných studií jsou tedy menstruační poruchy u thyreotoxikózy zhruba 2,5krát častější proti normální populaci, což již zdaleka neodpovídá číslům ve starších učebnicích (Maruna, 2006).

Jak hyper tak hypothyreóza může vést k poruchám menstruačního cyklu. Nejčastěji se manifestují jako prostá oligomenorea (nižší menstruační krvácení). Anovulační cykly jsou velmi časté. Vzestup krvácení se může objevit, u hyperthyreózy je ale výskyt nižší. Poruchy menstruačního cyklu mělo 21,5% z 214 pacientek (Koutras DA, 1997).

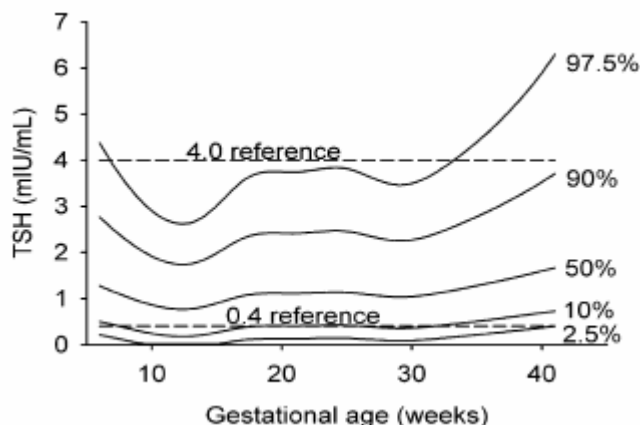
## 5) Štítná žláza v těhotenství

Těhotenství samo o sobě výrazně zasahuje do regulace tyreoidálních funkcí. Pokud je štítná žláza nějakým způsobem narušena, může dojít ke změnám na úrovni oplodnění, nidace nebo průběhu samotného těhotenství.

Neporušená funkce štítnice je nutná pro těhotenstvím zatížený organismus matky, pro správný vývoj plodu, ale také proto, aby vůbec mohlo dojít k oplodnění a na to navazujícím dějům.

U zdravých žen těhotenství působí na regulaci tyreoidálních funkcí, hlavně: a) vzestupem sérové kapacity pro transport tyreoidálních hormonů a naopak modifikací regulačních procesů, které řídí nastavení koncentrace volných hormonů štítné žlázy; b) poklesem jodu dostupného pro mateřskou (a na zpět fetální) štítnou žlázu; c) přechodnou stimulací, na konci 1. trimestru, mateřské štítné žlázy přímým thyreotropním účinkem lidského choriového gonadotropinu; d) alterací periferního metabolismu mateřskými tyreoidálními hormony, pravděpodobně vzestupem jódtyroninových dejodačních procesů, příbuznou placentární dejodázou typu III; a nakonec e) impozantní nové nastavení výstupu tyreoidálních hormonů je dosaženo před polovinou těhotenství, úplně koresponduje s 1,5 násobkem vzestupu hormonů štítné žlázy produkovaných nad základní hladinu hodnoty před těhotenstvím, produkční vzestup se udržuje až do konce (Glinioer, 2000).

Grafické zobrazení hodnot TSH v průběhu těhotenství (percentilové vyjádření).



z práce Dashe J a spol., 2003.

## **6) Štítná žláza a poruchy plodnosti**

Dysfunkce štítné žlázy může působit problémy hned na několika úrovních, ty se vyskytují buď samostatně nebo se mezi sebou mohou kombinovat. Patří sem poruchy ovulace (již jsem se zmiňovala o existující asociaci mezi funkčními poruchami štítné žlázy a porušenou ovulací), fertilizace, implantace, časné těhotenské ztráty.

Hormony štítné žlázy mají přímý vliv na správnou funkci oocytů, luteálních buněk i buněk granulózy. Navíc jejich hladiny ovlivňují produkci gonadotropinů (zejména LH), prolaktinu a SHBG (Karásek, 2006).

Hypothyreóza (a to i subklinická) je často asociována s mateřskými nebo fetálními komplikacemi. Patří sem riziko potratu, smrti plodu, předčasného porodu, placentární abrupce.

Existují však také změny u euthyroidních žen, u kterých jsou ale laboratorně prokázány autoprotilátky proti štítné žláze. Přítomnost těchto protilátek s sebou nese zvýšené riziko spontánního potratu. A zároveň se tyto imunitní změny ukazují jako nezávislý marker těhotenských rizik.

Jak může být vysvětlena asociace mezi imunitní reakcí, která je namířená proti štítné žláze, a vzestupem rizika zbytečných fetálních ztrát kvůli časným potratům? Nejvíce akceptovaným vysvětlením je, že přítomnost thyroideálních protilátek ukazuje všeobecný základ abnormální stimulace imunitního systému, který je častěji asociovaný s rejekcí těla plodu imunologicky tvořeným jako napůl cizí (Glinoe, 2000).

Mateřské autoprotilátky mohou procházet přes placentu a přímo poškozovat fetální placentární jednotku (Matalon, 2001).

Existují evoluční teorie, které vysvětlují poruchy reprodukce u žen s vysokými titry antithyroidálních protilátek, jako snahu zabránit přenosu autoimunitních genů na další generace.

Jiné hypotézy vysvětlují asociaci mezi protilátkami proti štítné žláze a těhotenskými ztrátami jako:

První hypotéza navrhuje, že ženy s vysokým titrem antithyroidálních protilátek mají základ velmi mírné thyroideální hypofunkce (Matalon, 2001).

Zde se tedy uplatňuje spíše vliv změněné hladiny hormonů než vliv protilátek.

Druhá teorie považuje anti-thyreoidální protilátky spíše za jednoduchý sekundární marker predispozice autoimunitním onemocněním než jako aktuální příčinu těhotenských ztrát. Není nezvyklé nacházet orgánově specifické anti-thyreoidální protilátky paralelně s neorgánově specifickými autoprotiilátkovými abnormalitami. Thyroidální protilátky byly referovány až u 45% pacientek se systémovým lupus erytematosus. Orgánově specifické autoprotiilátky demonstrují podobný efekt non-orgán specifických autoprotiilátek. Tato data by mohla navrhnout, že periferní autoprotiilátkové abnormality pozorované u habituálních potratů pouze reflektují základní lymfocytární imunoregulační defekt, který představuje aktuální příčinu těhotenských ztrát (Malaton, 2001).

Vzhledem k tomu, že se tato citace zmiňuje o paralelním výskytu s jinými protilátkami, stojí za zmínku rozdíl mezi anticardiolipinovými a antithyreoidálními protilátkami. Tento rozdíl se týká těhotenských ztrát. Anticardiolipinové protilátky souvisejí s pozdními ztrátami, zatímco thyreoidální souvisí se ztrátami během prvního trimestru.

Antithyreoidální protilátky jsou často zmiňovány v souvislosti s opakovanými potraty a infertilitou. Vyšetřovány jsou antithyreoglobulin (aTG) a antithyreoperoxidasa (aTPO). Často jsou současně vyšetřovány jiné autoprotiilátky, jako antiphospholipidové ( aPL), anti-extrahovatelný nukleární antigen (anti-ENA). Někteří autoři proto doporučují sledovat aTG a aTPO jako marker těhotenských ztrát.

Zde je signifikantní asociace mezi RM<sup>1\*</sup> a autoprotiilátkami sdružených v panel: aTPO, aTG and anti-ENA. aPL, ty byly asociovány s infertilitou (Marai, 2004).

Proto tedy ženy s anti-thyreoidálními protilátkami (bez ohledu na protilátkový typ) asociovanými nebo ne s aPL měly signifikantně nižší procenta spontánních těhotenství (redukce plodnosti) ve srovnání s ženami pouze s aPL (P < 0,0001) (De Carolis, 2004).

I subklinické formy funkčních abnormalit u štítné žlázy jsou spojeny se zvýšenými riziky pro těhotné. Vyšší výskyt časných potratů je dáván do souvislosti se zhoršenou adaptací již poškozené štítnice během těhotenství.

Zcela aktuální informace z databáze ProQuest uvádí: Byla provedena retrospektivní analýsa všech těhotných žen, které porodily ve Slovinsku v letech 1997-1999. Pacientky byly rozděleny do dvou skupin. První skupinu tvořily pacientky které měly v anamnéze thyreoidální dysfunkci (n = 748), v druhé skupině byly ostatní ženy (n = 52 253). V první

---

\* RM – recurrent miscarriages

skupině byla signifikantně vyšší incidence infertility (5,5% vs. 3,7%,  $p < 0,05$ ), poruch menstruačního cyklu (3,2% vs. 1,9%,  $p < 0,05$ ), hypertenzních poruch (7,0% vs. 4,2%,  $p < 0,05$ ), hrozících předčasných porodů (9,1% vs. 5,6%,  $p < 0,001$ ) a porodů před 32. týdnem (2,7% vs. 1,5%,  $p < 0,05$ ). U výskytu potratů, non-gestačního diabetu, proteinurie, hyperemeze, intrahepatální cholestázy těhotných, intrauterinní růstové retardace, placentární abrupce, přechasných porodů, nízkého gestačního věku při porodu a mrtvě narozených nebyl signifikantní rozdíl. Závěr byl, že poruchy štítné žlázy negativně ovlivňují těhotenství a těhotenské výsledky (Antolič, 2006).

Gestační diabetes melitus (GDM) a thyroideální dysfunkce kompromitují mateřské a fetální zdraví. V této studii byla sledována prevalence abnormální funkce štítné žlázy a anti-thyroideálních protilátek v časném těhotenství v populaci s vysokým rizikem gestačního diabetu. Byly měřeny hodnoty FT3, FT4 a TSH u pacientek screenovaných pro GDM, také byly kvantifikovány protilátky proti thyroideální peroxidase (anti-TPOAb). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v parametrech thyroideálních funkcí u pacientek s GDM a bez něj (Agarwal, 2006).

Podle amerických literárních údajů je hyperthyreosa pozorována u 0,2% všech těhotenství a 95% z toho je Graves Basedovova choroba. Neléčená hyperthyreosa je asociována se zvýšeným množstvím spontánních potratů. Neléčená hyperthyreosa je také asociována s fetálními ztrátami a předčasnými porody dětí s nízkou porodní váhou. Podobný je i nález u žen, které mají hypothyreosu.

Poporodní thyreoiditida se objevuje zhruba půl roku po porodu, trpí ji asi 5% všech žen, které neměly v anamnéze chorobu štítné žlázy. Poporodní thyreoiditida může být zjištěna také po porodních ztrátách. Ale pouze 11% žen s poporodní thyreoiditidou rozvine permanentní hypothyreosu. Některé studie dokládají při dlouhodobém sledování žen s poporodní thyreoiditidou tendenci vyvinout Hashimotovu thyreoiditu po delší době(doporučení asociace ACOG, 2002).

## ***7) Mužská reprodukce ve vztahu ke štítné žláze***

Navzdory tomu, že je velká prevalence poruch štítné žlázy v populaci, je pouze málo klinických studií o jejím vlivu na mužské reprodukční funkce. Hypertyreóza může způsobovat poruchy metabolismu sexuálních hormonů, právě tak jako spermatogeneze a fertility. Tyto abnormality se opravují po nastolení euthyreózy. Efekt hypothyreoidismu na mužskou funkci je slabší než u hyperfunkce. Těžká juvenilní hypothyreosa může být asociována s předčasnou pubertou. Hypothyreóza u dospělých je asociována s poruchou metabolismu sexuálních hormonů a infertilitou, ale je o tom málo prací (Krassas, 2004).



## **8) Štítná žláza a IVF**

Štítná žláza hraje svou roli i v průběhu in vitro fertilizace. Mnoho pacientek s poruchami reprodukce je posíláno do IVF center, aniž by měly vyšetřené parametry štítné žlázy. I klinicky nezřetelné poruchy mohou způsobit nemalé problémy. Někdy se až po nezdařené IVF podaří zjistit příčinu, která tkví v thyreoidální dysfunkci. Proto je nutné na tuto možnost myslet a raději ji prověřit dříve než pacientka zbytečně absolvuje náročný cyklus IVF. Pro názornost uvádím výsledek jedné studie, která zjišťovala kolik pacientek IVF má dysfunkci štítnice.

Výzkum přinesl tyto následující výsledky: 74,7% pacientek IVF programu s thyreoidální dysfunkcí má hypofunkci. U 82,2% z nich bylo zjištěno, že mají primární hypothyreózu. Výzkum ukázal vyšší frekvenci a variabilitu thyreoidálních dysfunkcí u infertilních pacientek v IVF programu (Kulakov, 2004).

Některé studie se zabývají zjišťováním hladiny TSH (jako ukazatele funkčního stavu žlázy) v prekoncepčním období u pacientek zařazených do IVF programu. Snaží se najít souvislost mezi hladinou příslušného hormonu a těhotenskými výsledky, případně vzniklými komplikacemi.

Jedna taková studie sledovala hladinu TSH (mezník 2,5 mIU/L), gestační stáří u porozených dětí, jejich porodní hmotnost a také výskyt potratů. Její výsledky:

Výsledky: Porodnické výstupy byly k dispozici pro 195 cyklů, 36% mělo hladinu thyreoidálního stimulačního hormonu  $> 2,5$ . Gestační věk v době porodu byl vyšší u cyklů s thyroideu stimulujícím hormonem  $\leq 2,5$  než u cyklů s hormonem stimulujícím štítnou žlázu  $> 2,5$  (38,5 vs 38,0 týdnů pro jedno dítě, 36,0 vs 34,6 týdnů pro dvojčata, celkově  $P = 012$  pro hladinu hormonu stimulujícího štítnou žlázu). Střední porodní váha pro cykly s thyroideu stimulujícím hormonem  $\leq 2,5$  byla vyšší než u cyklů s hormonem stimulujícím štítnou žlázu  $> 2,5$  ( 7,33 vs 6,78 lbs pro jedno dítě,  $P = 024$  a 5,36 vs 4,83 lbs pro dvojčata,  $P = 023$ ). Restriktivní analýza cyklů, kde ženy nebraly thyreoidální náhrady, nezměnila celkové závěry. Zde byl trend směrem k vzestupu rizika potratů se vzestupem hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu u nerádcovských cyklů kontrolovaných na věk a denně 3 krát hladinu thyroideu stimulujícího hormonu, ale tento trend nedosáhl statistické signifikace.

Závěr: prekoncepční hladina štítnou žlázu stimulujícího hormonu  $> 2,5$  mIU/L je asociována s nižší gestačním věkem v době porodu a s nižší porodní váhou u matek pocházejících z in vitro fertilizace (Baker, 2006).

V této práci hledali vztah mezi přítomností protilátek u eutyroidních žen a špatným výsledkem IVF. Vzali 24 žen, které neuspěly v IVF cyklu (více než 3 cykly). Sledovali protilátek proti: tyreoglobulinu, tyreoidální peroxidáze a anti-cardiolipinové protilátky (IgG aIgM). Kontrolní skupinu tvořilo 24 žen, které neměly endokrinní poruchy a léčily se pro sterilitu. Všechny pacientky u obou skupin měly TSH v normě. V první skupině mělo 13 pacientek protilátky proti TGL, TPO nebo obě, ve druhé skupině jenom 2 proti TPO, rozdíl byl statisticky významný. Kardiolipinové protilátky byly shodné v obou skupinách. Přítomnost protilátek je markerem selhání v IVF programu (Bussen, 2000).

Ve studii bylo měřeno TSH a prolaktin u 509 pacientek. Hladiny TSH a prolaktinu pozitivně korelovaly. Ani TSH ani prolaktin nekorelovaly s IVF výsledkem, ale TSH hladina byla signifikantně vyšší u žen, u kterých byly poruchy fertilizace. Studii uzavřeli, že TSH může předpovídat špatnou fertilizaci v IVF programu a že je odrazem významu thyroideálních hormonů pro fyziologii oocyty (Cramer, 2003).

Delší dobu je zájem o to, jaký je dlouhodobý zdravotní efekt IVF u žen. Práce testovala riziko benigních gynekologických chorob u žen více než 12 měsíců po absolvování IVF cyklu. Ženy byly průměrně 4,46 let po IVF, žen bylo 8714. Měly kompletní zdravotní dotazník, který sledoval věk počátku zdravotních problémů. Byly to uterinní leiomyomy, chirurgické odstraňování ovariálních cyst a poruchy štítné žlázy. Ženy byly rozděleny do skupin „high responders“  $> 14$  oocytů ( $n = 1562$ ), „normal responders“ 4-13 oocytů ( $n = 6033$ ) a „low responders“ 0-3 získaných oocytů ( $n = 1119$ ). Výsledky u žen s vysokou odpovědí na ovariální stimulaci byly signifikantní pokles intrauterinních leiomyomů, chirurgické odstraňování ovariálních cyst ve srovnání s normal responders“. V chorobách štítné žlázy nebyl prokázán mezi skupinami rozdíl (Klip, 2003).

Jedná se o prospektivní studii, do které bylo zařazeno 234 žen, u kterých bylo před cykly asistované reprodukce vyšetřováno: antiTPO, TSH, FT4. Byly vyloučeny ženy, u kterých byla známa porucha štítné žlázy. U 14% žen byly nalezeny protilátky proti TPO (skupina číslo 1), u 86% protilátky nebyly nalezeny (skupina č. 2). Ve skupině č. 1 bylo 53% těhotných a z toho 53% potratilo. Ve skupině č. 2 bylo 43% těhotných a z toho

potratilo 23%. Rozdíl v počtu potratů mezi skupinami 1 a 2 byl statisticky významný. Závěr práce byl, že přítomnost protilátek proti TPO signifikantně zvyšuje riziko pro spontánní potrat (Poppe, 2003).

## **9) Prevence a léčba**

Vzhledem k prokázanému patologickému vztahu tyreoidální a reprodukční dysfunkce, by bylo vhodné, snažit se dané poruchy co nejdříve odhalit a následně adekvátním způsobem léčit. Protože ani laboratorní vyšetření ani léčebné metody (kromě komplikovaných postupů např. v léčbě nádorů) nejsou náročné, je zde dobrý základ pro preventivní opatření.

Prevence jako taková spočívá v monitorování parametrů štítné žlázy u pacientek, které mají poruchy menstruačního cyklu, poruchy plodnosti (neschopnost otěhotnět nebo donosit dítě) nebo u těhotných jako screening. Jako základní vyšetření je často doporučováno stanovení hladiny TSH. Rizikové jsou některé skupiny žen, jako třeba ty, které mají v anamnéze nějaké jiné autoimunitní onemocnění. Pak se nabízí otázka, které ženy zařadit do screeningového programu. Na to se snaží odpovědět mnohé studie, na jejichž podkladě jsou tvořena doporučení. Na tomto místě je vhodné se zmínit, že některá naše klinická pracoviště již zařadila vyšetření štítné žlázy mezi základní při vyšetření neplodných žen.

Při zjištění abnormalit ve funkci štítné žlázy, je nutné pacientky léčit. Po úpravě dochází i ke zlepšení reprodukčních funkcí.

Léčba mladých infertilních žen a žen s poruchami menstruačního cyklu extraktem ze štítné žlázy a později čistým thyroideálním hormonem vedla ke zlepšení jejich menstruačních cyklů a často také k žádoucímu těhotenství (Oravec, 1994).

Léčebný postup je typický pro tyreotoxikózy, kdy nasazujeme u všech typů tyreotoxikózy léčbu tyreostatiky, které blokují syntézu hormonů ve štítné žláze a dnes již event. za přechodného tlumení klinických projevů podáváním betablokátorů. Léčbu u hypothyreózy nasazujeme jako substituční léčbu tyreoidálními hormony, dnes zásadně syntetickými s naprostou převahou využití čistých preparátů tyroxinových. Léčebný postup dosahuje cíle navozením eutyreózy jak klinicky tak laboratorně, v substituci pokračujeme v dalším léčebném postupu v optimální dávce, kterou jsme zjistili pro substituci a kontrolujeme substituci stanovením TSH event. FT4 1x za 6 – 12 měsíců. U tyreotoxikózy se nemůžeme spokojit s dosažením eutyreózy, potřebujeme-li k tomu vyšší dávku tyreostatik. Snažíme se od této fáze přejít k pokusu o definitivní likvidaci thyreotoxikózy, kterou provádíme v naprosté většině případů operačně, méně často

aplikací radiojodu (Němec, Zamrazil,2001).

Pro ilustraci zde uvedu výsledky jedné studie, která se zabývá vlivem subklinických thyreoidálních abnormalit na výskyt opakovaných spontánních abortů a zároveň se snaží zhodnotit výsledky léčby dvěma různými metodami.

**VÝSLEDY:** Mezi pacientkami s thyreoidálními protilátkami 6 z 11 těhotných (54,5%) léčených IVIG zkončilo živým narozením. Ve skupině s thyreoidální suplementací 13 z 16 těhotných (81,2%) zkončilo živým narozením. Pouze jedna těhotenská ztráta se objevila mezi pacientkami s mírným základem thyreoidální patologie léčených náhradní terapií.

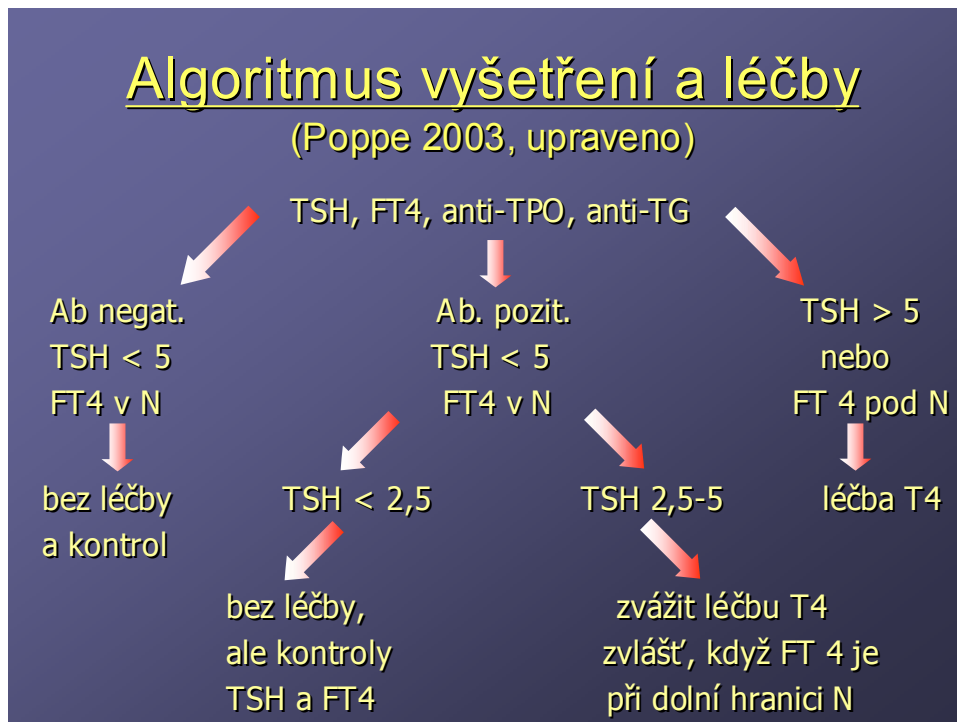
**ZÁVĚR:** Mírné thyreoidální abnormality jsou asociovány s vzestupem poměru potratu. Takle čistě porodnická prognóza ukázala souvislost s porušenou adaptací štítné žlázy v těhotenství. Thyreoidální substituční terapie se ukazuje být účinnější než IVIG v prevenci nového potratu (Vaquero, 2000).

Závěry prací, které se zabývají tímto tématem se ale různí. Např. mohu citovat:

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy zvyšuje poměr potratů a tyroxinová léčba se nezdá být protektivní (Trokoudes, 2006).

Většina prací ale prokazuje pozitivní efekt léčby, jako např.: V této studii byly těhotné ženy vyšetřeny na hladiny TPOAb, FT4 a TSH v rámci screeningu. Byly vyloučeny pacientky s prokázaným hyper nebo hypothyroidismem. Ve skupině bylo 115 těhotných žen s pozitivními TPOAb a normálními hladinami FT4 a TSH. Hned v týdnu první prohlídky byla zahájena léčba a to buď levotyroxinem nebo placebem. Dávka byla stanovena podle hmotnosti a hladiny TSH. Léčené pacientky měly signifikantně nižší výskyt spontánních potratů (4% vs. 14%) a předčasných porodů (7% vs. 22%), měly stejný poměr jako ženy zařazené jako TPOAb negativní (French, 2006).

Algoritmus vyšetření a léčby (Poppe, 2003 citováno v: Karásek, 2006):



## ***10) Cíl a metodika***

### **Cíl:**

#### 1) Teoretická část

Cílem teoretické části mé práce bylo přehledně uvést a shrnout dosavadní poznatky, které byly publikovány různými autory během posledních několika let.

Samozřejmě není možné, abych uvedla všechny práce, které se daným tématem zabývají. Jak si čtenář mohl všimnout, je toto téma poměrně rozsáhlé a porucha thyroideálních funkcí ovlivňuje reprodukci na mnoha jejích úrovních.\*

#### 2) Praktická část

Cílem praktické části bylo:

- ověření výsledků některých studií uvedených v teoretické části mé práce
- ověření asociace mezi thyroideální dysfunkcí a sníženými reprodukčními schopnostmi u žen
- Obhájení prospěšnosti zařazení funkčního vyšetření štítnice mezi screeningová vyšetření u žen přicházejících pro sterilitu a infertilitu

Ve své práci se nevěnuji problematice vlivu porušené thyroideální homeostázy na menstruační cyklus jako takový, na porodnické komplikace, na výskyt vrozených vad u dětí, jejichž matky mají nějaké onemocnění štítné žlázy.

### **Metodika:**

#### 1) Teoretická práce

Teoretická část představovala vyhledávání informací, týkající se štítné žlázy samotné a také jejího vlivu na reprodukci, z různých zdrojů (učebnice pro lékařské fakulty, časopisy a internetové zdroje – viz seznam použité literatury).

Teoretickou část jsem rozdělila na několik kapitol. Druhá kapitola je věnována popisu štítné žlázy – její anatomii, histologii, biochemii, fyziologii, onemocněním, dále jsem zde uvedla laboratorní vyšetření a normy. V třetí kapitole jsem uvedla definice poruch plodnosti. V dalších kapitolách jsem se vždy jednotlivě věnovala oblastem, které změny štítné žlázy mohou ovlivnit (jsou to poruchy plodnosti, změny menstruačního cyklu, vlivu na mužské reprodukční schopnosti, IVF). Kapitola číslo 5 se věnuje roli

---

\* Podle některých studií ovlivňují poruchy štítné žlázy reprodukční schopnosti i u mužů (např. motilitu spermií).

štítné žlázy v průběhu fyziologického těhotenství a samostatnou kapitolu jsem věnovala možnostem prevence a léčby.

## 2) Praktická část

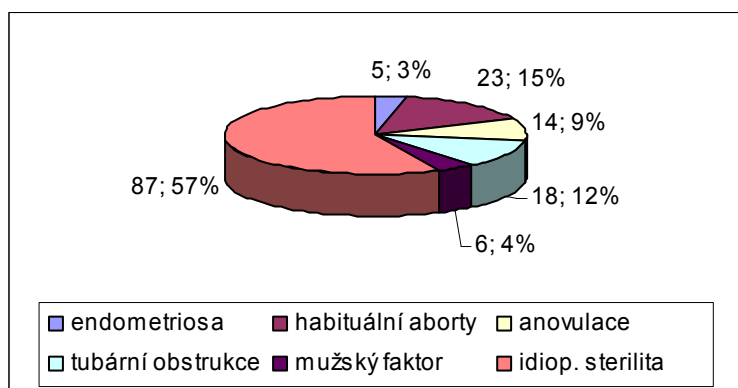
Vyšetřovaný soubor představuje 153 žen ve věku od 25 do 47 let (průměrný věk – 32,4 let). Tyto pacientky jsou vyšetřovány a léčeny pro sterilitu a infertilitu ve spolupráci FN Motol a ÚPMD Podolí. Podle stanovených příčin neplodnosti byly rozděleny do 6 skupin. U těchto pacientek bylo v ÚPMD provedeno základní vyšetření štítné žlázy (TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> - stanovení metodou RIA, komerčními kity Immunotech Praha). Jejich hodnoty pak byly porovnány s normálními hodnotami (stanoveny laboratoří), také byly porovnány mezi jednotlivými skupinami.

Dále byly u pacientek vyšetřeny imunologické parametry (hladiny IgG, IgA, IgM, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, imunokomplexů, Ig proti kardiolipinům a buněčná imunita indukovaná trofoblastem a spermii), to ale přesahuje rámec mé diplomové práce.

Složení souboru: celkem 153 žen

Příčina neplodnosti	Počet pacientek
Endometrióza	5
Habituální aborty	23
Anovulace	14
Tubární obstrukce	18
Mužský faktor	6
Idiopatická sterilita*	87

Grafické znázornění souboru:



\* Idiopatická sterilita není přesné označení, jedná se o dosud nezařazenou sterilitu



## 11) Výsledky

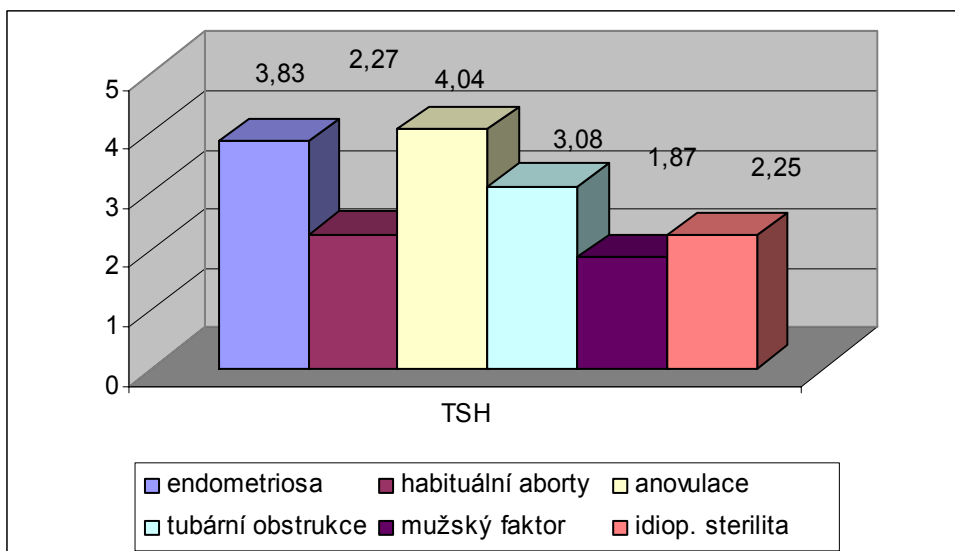
Tabulka: shrnutí získaných hodnot hladin TSH, FT4 a FT3 od pacientek ze souboru, bez ohledu na příčinu neplodnosti. Jsou zde uvedeny normální hodnoty, rozmezí hodnot (nejvyšší a nejnižší), hodnoty průměrné a také počet a procentuální vyjádření kolik pacientek bylo mimo normu.

	TSH	FT4	FT3
Norma	0,5-4,5 (3,0 norma USA)	do 24	do 5,5
Rozmezí	0,01-12,1	2,2- 30,6	1,6-14,9
Průměr	2,45	15,47	4,20
Pod normou (číslo)	8	8	3
Pod normou (%)	5,22	5,22	1,97
Nad normou (číslo)	12 (49)	3	10
Nad normou (%)	7,84 (32,02)	1,97	6,57

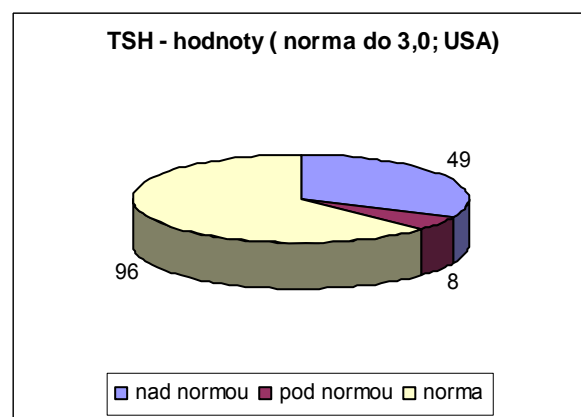
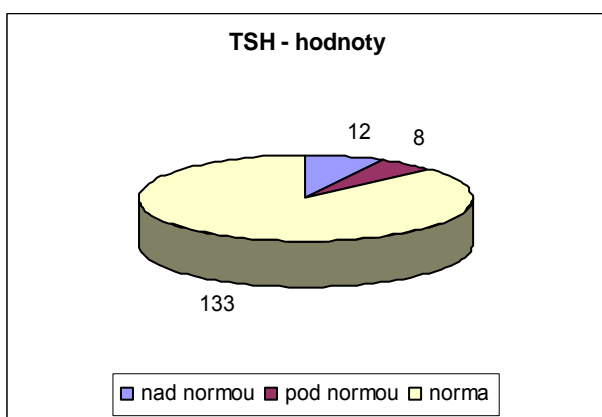
Tato tabulka upozorňuje zvláště na některé hodnoty uvedené v tabulce předcházející. Ukazuje normální laboratorní hodnoty TSH (dolní a horní hranici normy), dále pak zobrazuje nejvyšší a nejnižší naměřenou hodnotu v souboru. A ještě je zde uvedena průměrná hodnota tyreotropního hormonu. Chtěla jsem zde poukázat na rozptyl hodnot vyšetřovaných hormonů u daného souboru. Tato čísla odpovídají českým laboratorním normám.

Dolní hranice normy	Horní hranice normy	Nejnižší naměřená hodnota	Nejvyšší naměřená hodnota	průměr
0,5	4,5	0,01	12,1	2,45

Grafické zobrazení hodnot TSH pro jednotlivé skupiny: průměrné vyšetřené hodnoty v jednotlivých skupinách dle příčin neplodnosti. Barevným označením horních hranic norem (ČR – 4,5 a USA – 3,0) můžeme zvýraznit ty diagnostické skupiny, které jsou nad těmito normami. Jsou to: anovulace, endometriososa a tubární obstrukce.

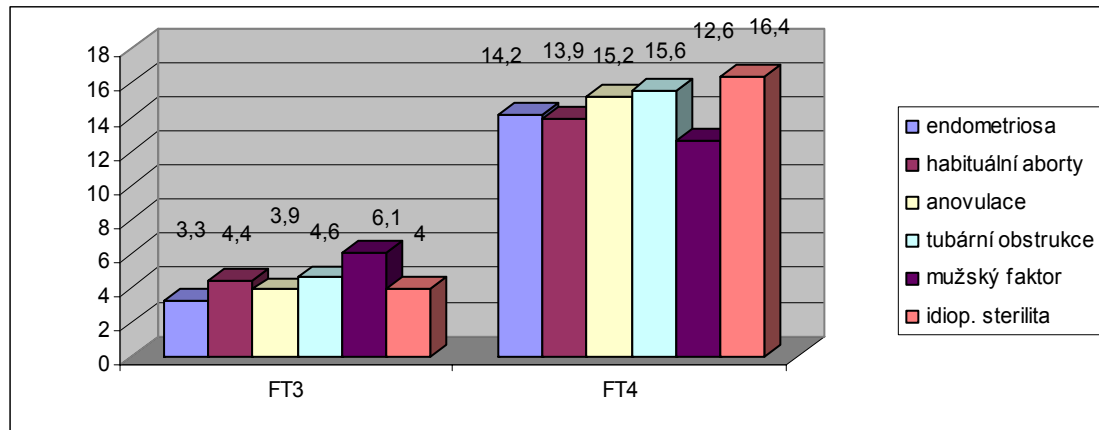


V těchto dvou grafech\* jsou zobrazeny 3 skupiny pacientek, které vznikly jejich rozdělením dle hodnot TSH a podle toho, jaký mají jejich hodnoty vztah k normě (jsou v normě, nad nebo pod normou). V prvním grafu je norma užívaná v České republice (v literatuře a jednotlivých laboratořích se může mírně lišit) a v druhém grafu je pro srovnání uvedena norma užívaná v USA (oproti normě používané v ČR - do 4,5 je v USA používána norma do 3,0).

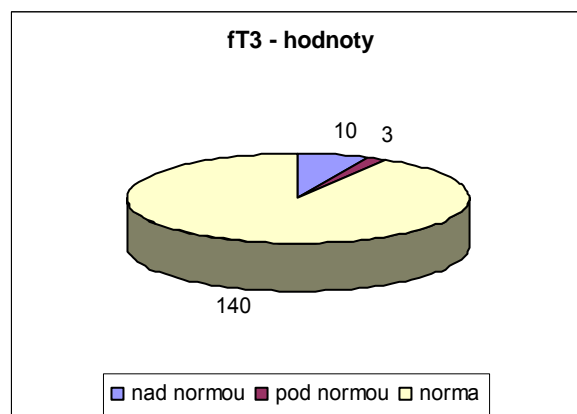
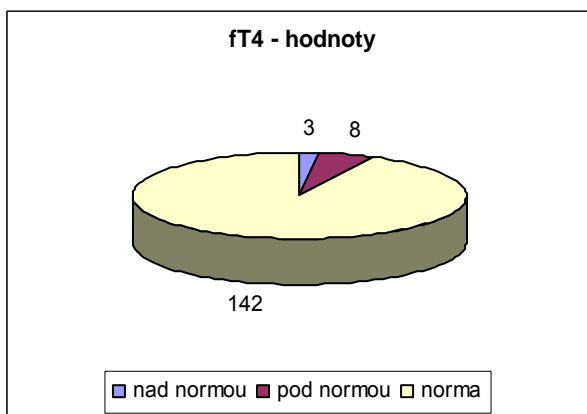


\* Hodnoty nejsou v %, ale jsou to absolutní čísla.

Grafické zobrazení průměrných hodnot volných tyreoidálních hormonů - FT3 a FT4 v jednotlivých skupinách dle příčin neplodnosti. I zde jsou barevně odlišeny normy a tím zvýrazněny, ty skupiny pacientek, které je přesahují.



Dva grafy ukazují početní zastoupení pacientek ve 3 skupinách podle vztahu hladin FT4 a FT3 k normě (normální hodnoty, nad a pod normou).



## **12) Závěr**

Na závěr mé práce bych chtěla shrnout některá důležitá fakta z literatury, ale také výsledky praktické části práce.

1) onemocnění štítné žlázy patří mezi častá onemocnění žen ve fertilním věku

2) vztah mezi štítnou žlázou a reprodukčním systémem byl popsán již v 19. století

3) poruchy menstruačního cyklu se vyskytují jak u hypo tak u hyperfunkce. U hypothyreózy se nejčastěji jedná o oligomenoreu, u těžké hypothyreózy se často vyskytuje anovulace. U tyreotoxikózy dochází k různým změnám frekvence cyklu, také ke kvantitativní změně krvácení, ovulace bývá ale většinou zachovalá

4) hypothyreóza a to i subklinická má větší riziko defektní implantace plodového vejce, časných potratů, předčasných porodů, porodních komplikací, smrti plodu

5) thyroideální dysfunkce může negativně ovlivnit i výsledky pacientek zařazených do IVF programu.

Z těchto údajů je jasné, že štítná žláza má velký vliv na naše reprodukční schopnosti; ovlivňuje je nejen u žen, ale také u mužů.

### **ZÁVĚREČNÉ HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ:**

1) TSH (153 pacientek léčených pro sterilitu a infertilitu)

pod normou – 5,22%

nad normou (ČR) – 7,84%; nad normou (USA) – 32,02%

2) TSH (skupiny dle diagnóz)

nad normou (ČR do 4,5) – 0

nad normou (USA do 3,0) - anovulace (4,04)

- endometrióza (3,83)

- tubární obstrukce (3,08)

3) FT3 (153 pacientek)

pod normou – 1,97%

nad normou – 6,57%

4) FT3 (diagnostické skupiny)

nad normou (do 5,5) – habituální aborty (6,1)

5) FT4 (153 pacientek)

pod normou – 5,22%

nad normou – 1,97%

6) FT4 (diagnostické skupiny)

nad normou (do 24) – 0

Rozdílné procentuální zastoupení pacientek s patologickými hodnotami hormonů štítné žlázy a hormonu stimulujícího štítnou žlázu se dá jednoduše vysvětlit homeostatickými mechanismy organismu. Naše tělo se snaží udržet rovnovážný stav a to i tehdy, jestliže je tato rovnováha nějakým patologickým procesem narušena. Aby štítná žláza mohla plnit své funkce i za změněných podmínek, mění se hladina TSH. Do určitého okamžiku hypotalamo-hypofyzární systém může korigovat nedostatky štítné žlázy (zvýšením nebo naopak snížením TSH stimuluje štítnou žlázu tak, aby to odpovídalo našim potřebám).

Patologické hodnoty tyreoidálních hormonů u pacientek léčených pro sterilitu podporují teorie, které prokazují jejich možný negativní vliv na reprodukční funkce. Vzhledem k existující korelaci je podle mě vhodné, zařadit vyšetření hormonů štítné žlázy mezi screeningová vyšetření u pacientek léčených pro neplodnost (nejen u pacientek, které nemohou otěhotnět, ale také u těch, které nemohou dítě donosit).

I když se názory liší, mnohé práce uvádějí pozitivní efekt hormonální substituční léčby u pacientek s hypofunkcí štítné žlázy. Proto si myslím, že zahájení terapie u těchto pacientek by bylo vhodné.

Tato studie navazuje na dlouhodobou studii prováděnou v ÚPMD od roku 1996, ve které bylo vyšetřeno 2651 sterilních a infertilních žen (TSH, FT3 a FT4). Práce z r. 96 sloužila jako podklad pro návrh na zařazení vyšetření štítné žlázy do standard pro sterilní pacientky. Jejich výsledky: dle parametru snížené hladiny TSH (do 0,32) bylo nalezeno 1,88% žen, s hodnotami TSH mezi 4,0 až 4,95 bylo zachyceno 6,82% žen, hodnoty TSH zvýšené nad 5,0 mIU/l byly nalezeny u 6,30% žen, celkem u 15% žen TSH mimo normu (Nováková, 2003).

Celkově data ze studie (vyšetření 153 žen) potvrdila údaje z roku 2003 o vysokém počtu nálezů abnormálních parametrů štítné žlázy u pacientek léčených pro sterilitu a infertilitu.

## **13) Souhrn**

Tato práce – Onemocnění štítné žlázy a poruchy reprodukce u žen – se zabývá vlivem porušené funkce thyroidey na ženský reprodukční systém.

Protože štítná žláza reguluje mnoho orgánových systémů, může se porušená rovnováha thyroideálních hormonů projevovat řadou různých symptomů (včetně změn na úrovni pohlavních orgánů).

Asymptomatické (tzv. subklinické) formy poruch štítné žlázy se mohou manifestovat právě jako gynekologické nebo porodnické problémy. Jednotlivé skupiny těchto obtíží byly probrány v teoretické části práce a souhrnně vyjmenovány v kapitole Závěr.

Jako základní parametr, kterým můžeme hodnotit thyroideální funkce, je uváděna hladiny TSH.

Ve skupině 153 pacientek vyšetřovaných pro sterilitu a infertilitu bylo mimo normu 13,06% žen (ČR norma), 37,24% žen (USA norma). Nejčastěji to byly diagnózy: anovulace, endometrióza a tubární obstrukce. Na podrobnější informace odkazují na kapitoly Výsledky a Závěr.

Studie potvrdila častý výskyt abnormálních parametrů štítné žlázy u žen, které jsou léčeny pro neplodnost (sterilitu nebo infertilitu). Je tedy nutné na vliv štítnice myslet a nezapomenout na ni v diferenciálních diagnózách. Vhodné je zařazení do screeningových vyšetření.

## **14) Summary**

This study – Thyroid gland disorder and female reproductive dysfunction – devotes association between thyroid dysfunction and female reproductive system.

Imbalance of thyroid hormone level can cause many different symptoms, because thyroid gland regulate many organs and systems (inclusive reproductive system).

Asymptomatic (mild) thyroid abnormalities can be manifested as gynecological and obstetric problems. Each of these problems was described in teoretic part of this paper and summarized in last chapter „Závěr“.

Thyroid gland function is examined by measuring of TSH level. TSH is often showed as basal parametr or marker of thyroid function.

In the group of 153 patients examined and treated for infertility and sterility was 13,06% women outside normal TSH level (Czech republic norm), 37,24% women (USA norm). The most often diagnosis (outside TSH norm): anovulation, endometriosis and obstruction of the Fallopian tube. For detailed information see chapters result- „Výsledky“ and conclusion - „Závěr“.

This study confirmed frequent occurrence abnormal thyroid gland parameters among women treated for sterility or infertility. Thus it is important to think of thyroid gland in differential diagnosis. Screening examination thyroid function is best prevention.



## ***15) Seznam použité literatury***

ACOG practice bulletin NO 37 august 2002: Thyroid disease in Pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2002; 79 (2): 171-180

Agarwal, MM, Dhatt, GS, Punnose, J, Bishawi, B, Zayed, R: Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. Gynecological Endocrinology, 2006; 22 (5): 261

Antolic, B, Gersak, K, Verdenik, I, Novak-Antolic, Z.: Adverse effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome: Epidemiologic study in Slovenia. Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine, 2006; 19 (10): 651

Baker, V., L., Rone, H., M., Pasta, D., J., Nelson, H., P., Gvakharia, M., Adamson, G., D.: Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level with pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006; 194 (6): 1668-1674

Bureš, J., Horáček, J.: Základy vnitřního lékařství. Praha, Galén a nakladatelství Karolinum, 2003. s. 538-547

Bussen, S., Steck, T., Dietl, J.: Immunology. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. Human Reproduction, 2000; 15 (3): 545

Cramer, D., W., Sluss, P., M., Powers, R., D., McShane, P.: Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: Is there a link between fertilization and thyroid function? Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2003; 20 (6): 210

Čihák, R.: Anatomie 2. Praha, Grada Publishing, 2002. s. 402-406

Dashe, J., Casey, B., McIntire, D., Wells, E., Byrd, W., Leveno, K., Cunningham, F., G.: Use of pregnancy-specific normogram for thyroid stimulating hormone (TSH) to improve screening for thyroid disease. *ABSTRACT American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Supplement 1, 2003; 189 (6): 188

De Carolis, C., Greco, E. et. al.: Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: Evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2004; 52: 263-266

De Carolis, C., Guarino, E., Perricone, C., Dal Lago, A., Giacomeli, R., Fontana, L., Perricone, R.: Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: Evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *American Journal of Reproductive Immunology* , 2004; 52: 263-266

French, L.: Levothyroxine Reduces Preterm Birth in Euthyroid Women. *American Family Physician*, 2006; 74 (11): 1931-1932

Glinoe, D.: Thyroid dysfunction, and the risk of miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2000; 43: 2012-2013

Junqueira, L., C.: *Základy histologie*, Jinočany, Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1999. s. 389-396

Karásek, D., Oborná, I., Nováková, D., Halenka, M., Březinová, J., Dostál, J. Fryšák, Z.: Autoimunitní onemocnění štítné žlázy u žen neplodných párů. Abstrakt – Hradec Králové: *Alergie* 8 (suppl.2), str.97; XXIII. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů, XI. kongres českých a slovenských imunologů; 2006

Klip, H., van Leeuwen, F., E., Schats, R., Burger, C., W.: Risk of benign gynaecological diseases and hormonal disorders according to responsiveness to ovarian stimulation in IVF: a follow-up study of 8714 women. *Human Reproduction*, 2003; 18 (9): 1951

Koutras, DA: Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci.*, 1997; 816: 280-284

Krassas, GE, Pontikides, N.: Male reproduction in relation with thyroid alterations. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 18(2): 83-195

Kulakov, V., I., Yavorovskaya, K., A., Petrovic, E.: The role of thyroid dysfunction in patients with infertility in the realization of IVF. *Gynekological Endocrinology*, 2004; 18: 348

Matalon, S.,T., Blank M., Ornoy, A., Shoenfeld, Y.: The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2001; 45: 72-77

Marai, I., Carp, H., Shai, Shabo, R., Fishman, G., Shoenfeld, Y.: Antibody panel screening in recurrent miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2004; 51: 235-240

Maruna, P.: Gynekologické aspekty poruch štítné žlázy. *Přehled. Česká gynekologie*, 2006; 71 (4): 332-338

Murray, R., K.: *Harperova biochemie*. Jinočany, nakladatelství H+H, 2001. s. 534-539

Nečas, E.: *Patologická fyziologie orgánových systémů – část II*. Praha, nakladatelství Karolinum, 2003. s. 547-559

Němec, J., Zamrazil, V.: *Funkční tyroidální poruchy. Doporučené postupy pro praktické lékaře*, 2001 [online] [cit. 20.9.2006]. Dostupné z: [www. csl.cz/dp](http://www.csl.cz/dp)

Nováková, D., Madar, J., Tolarová, M., Štroufalová, A.: *Skríning štítné žlázy u sterilních a infertilních žen dle hladin thyreotropinu. Prezentace – XXVI. endokrinologické dny, Liberec 2003*

Nováková, D., Uhrová, E., Brandejská, M., Křenek, M., Racek, P., Vlček, P., Zemanová, K., Šácha, M., Madar, J., Štroufalová, S.: Evaluation of thyroid gland function – a part of a new guideline. Abstrakt – Žďár nad Sázavou: sborník abstrakt s. 12; VIII symposium reprodukční imunologie s mezinárodní účastí; 2003

Oravec, S., Hlavacka, S.: Disorders of thyroid function and fertility disorders. Česká gynekologie, 1994; 59 (2): 56-9

Poppe, K., Glinoe, D., Tournaye, H., Devroey, P., van Steirteghem, A., Kaufman, L., Velkeniers, B.: Assisted Reproduction and Thyroid Autoimmunity: An Unfortunate Combination? J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; 88: 4149 - 4152.

Redmond, G., P.: Hypothyroidism and women's health. Int. J. Fertil. Women's Med., 2002; 47, p. 123-127 (cit. In: Maruna, P., 2006)

Štítná žláza a její choroby [online] [cit.16.9.2006]. Dostupné z: [www.ordinace.cz/clanek/stitna-zlaza-a-jejichoroby](http://www.ordinace.cz/clanek/stitna-zlaza-a-jejichoroby)

Tanaka, T., Tamai, H., Kuma, K.: Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. Metabolism, 1981; 30: 323-326 (cit. In: Maruna, P., 2006)

Trokoudes, K., M., Skordis, N., Picolos, M., K.: Infertility and thyroid disorders. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2006; 18 (4): 446-51

Vaquero, E., Lazzarin, N., De Carolis, C., Valensise, H., Moretti, C., Romanini, C.: Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. American Journal of Reproductive Immunology, 2000; 43: 204-208

Ventruba, P.: Poruchy plodnosti. In: Citterbart, Karel: Gynekologie. Praha, Galén a Karolinum, 2001. s.127-139.

Wartofsky, L., Van Nostrand, D., Burman, K., D.: Overt and subclinical hypothyroidism in women. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2006; 61 (8): 535-542