

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor : Ekologická a evoluční biologie



Drahoslava Šípová

Léčba hypotyreózy a hypertyreózy v těhotenství a jejich následky pro plod

Hypothyroidism and hyperthyroidism treatment during pregnancy and their consequences for the human foetus development

Bakalářská práce

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Peterka, DSc.

Praha, 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 18.08.2012

Drahlava Šípová

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla velice poděkovat svému školiteli, doc. MUDr. Miroslavu Peterkovi, DSc., za trpělivost, užitečné rady a postřehy a za vedení při psaní této bakalářské práce.

Abstrakt

Choroby postihující štítnou žlázu můžeme pro jednoduchost rozlišit na autoimunitní onemocnění, hypotyreózu a hypertyreózu. Mezi příčiny jejich vzniku počítáme na příklad genetické predispozice, faktory vnějšího prostředí a přísun jódu v příliš velkých i příliš malých dávkách. Různé formy tyreoidálních dysfunkcí se vyskytují u velkého počtu světové populace, větší zastoupení mají mezi takto postiženými ženy v porovnání s muži v poměru přibližně 4:1. Větší pozornost je ženám věnována nejen v důsledku jejich vyšší náchylnosti k těmto nemocem, ale i z toho důvodu, že patologie štítné žlázy přetrvávají, nebo se dokonce nově objevují, i během těhotenství. Pokud nedojde k jejich včasnému zachycení a následné adekvátní léčbě, působí probíhající nemoc především v prvním trimestru negativně na vyvíjející se dítě. V relativně velkém množství se pak objevují potraty, předčasné porody, mrtvě narozené děti a děti s různými stupni tělesného a duševního postižení. V rámci léčby, která probíhá v případě hypofunkce levotyroxinem a u hyperfunkce propyltiouracilem, carbimazolem a metimazolem, dochází u budoucích matek ke zmírnění projevů tyreoidálního onemocnění. Po porodu ale mohou být někdy u novorozenců pozorovány vrozené vady, jejichž původ je přičítán antityroidálním lékům a poukazuje tak na jejich možný teratogenní účinek.

Klíčová slova: štítná žláza, hypotyreóza, hypertyreóza, autoimunitní onemocnění, těhotenství, vývoj dítěte, léčba, antityreoidální léky, levotyroxin, teratogenní účinek

Abstract

Hypothyroidism, hyperthyroidism and the autoimmune thyroid diseases are the basic disorders the diseases affecting the thyroid gland can be divided into. The causes of the thyroid disorders are assigned to the genetic background, environmental factors and too high or too low iodine intake. Various forms of thyroid disorders are very common among the large number of world population, more often seen among women compared to men, scale approximately 4:1. The attention is more paid to women because of their bigger predisposition to the thyroid diseases but also because of the persistence or new occurrence of the diseases during the pregnancy. If the diagnosis is not retained early and no adequate treatment follows, the proceeding disease will mainly in the first trimester negatively affect the developing baby. There are relatively big amount of the miscarriages, premature deliveries, stillbirths and babies with various degrees of somatic and intellectual infirmities appearing. Within the frame of the treatment, in the case of thyroid hypofunction with levothyroxine and in the case of thyroid hyperfunction with propylthiouracil, carbimazole and methimazole, the smoothing of the thyroid disorders signs happens. After the delivery there is a risk of neonatal congenital disorders, whose cause is assigned to the antithyroid drugs and also advert to their possible teratogenic effect.

Keywords: thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism, autoimmune disease, pregnancy, development of the child, treatment, antithyroid drugs, levothyroxine, teratogenic effect

Obsah

1. Úvod.....	7
2. Patologie štítné žlázy.....	10
2.1. Tyroiditida.....	10
2.1.1. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy.....	11
2.2. Hypotyreóza.....	13
2.3. Hypertyreóza.....	15
3. Štítná žláza v těhotenství.....	16
3.1. Hypotyreóza v těhotenství.....	19
3.1.1. Hypotyroxinémie.....	21
3.1.2. Kongenitální hypotyreóza.....	22
3.2. Hypertyreóza v těhotenství.....	24
4. Léčba štítné žlázy v těhotenství.....	25
4.1. Hypotyreóza.....	25
4.2. Hypertyreóza.....	27
4.2.1. Propylthiouracil.....	27
4.2.2. Metimazol a carbimazol.....	28
5. Závěr.....	32
6. Použitá literatura.....	35

Použité zkratky:

TRH – tyreoliberin; **TSH** – tyreotropin; **T3** – trijodtyronin, **ft3** – volný trijodtyronin; **T4** – tyroxin; **ft4** – volný tyroxin; **AITD** – autoimunitní onemocnění štítné žlázy; **H₂O₂** – peroxid vodíku; **DIT** – dijodtyrozin; **MIT** – monojodtyrozin; **N⁺/I⁻** – sodno-jodidový symport; **HT** – Hashimotova nemoc; **GD** – Gravesova nemoc; **TPOAb** – protilátky proti tyreoidální peroxidáze; **TGAb** – protilátky proti tyreoglobulinu; **hCG** – lidský choriový gonadotropin; **CH** – kongenitální hypotyreóza; **LT4** – levotyroxin; **PTU** – propylthiouracil; **CZ** – carbimazol; **MMI** – metimazol; **ACC** – aplasia cutis congenita; **TGB** – tyroxin vázající globulin

1. Úvod

Štítná žláza je orgán motýlkovitého tvaru, tvořený dvěma laloky v jejich dolní části spojený istmem. Najdeme ji na ventrální straně krku na průdušnici pod štítnou chrupavkou, kterou žláza z části po stranách objímá. Svou velikostí se u lidí liší v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a příjmu jódu, u dospělých osob se její váha pohybuje v rozmezí 15-20 g. Její činnost je řízena tzv. etážovým systémem osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza. Z hypotalamu uvolněný tyreoliberin (TRH) stimuluje buňky adenohipofýzy k sekreci tyreotropinu (TSH), která probíhá v pulzních vlnách v průběhu 24 hodin a je řízena dvěma hlavními systémy-jíž zmíněným kontrolou pomocí TRH a dále negativní zpětnou vazbou přes hladiny T3 v tyreotropích hypofýzy (Límanová et al., 1995). TSH se skládá ze dvou nekovalentně spojených podjednotek α a β , kde α -podjednotka je univerzální a společná kromě TSH i pro lutropin, lidský choriový gonadotropin a folitropin (McDougall, 1992). β -podjednotka se u každého glykoproteinu liší a mezi několik jejich funkcí patří biologická aktivita a specifické vazebné vlastnosti (Límanová et al., 1995). Veškerá sekretorická činnost štítné žlázy je pak pod vlivem TSH (Guyton, Hall, 1996).

Ze všech žláz s vnitřní sekrecí se štítná žláza vyvíjí jako první. Její základy se ve formě vchlípeniny, která je původně dutá, objevují ve spodní části faryngu kolem 24.dne embryonálního vývoje (Moore, Persaud, 2002). Poté dochází k jejímu sestoupení ke kořeni jazyka, kde je její základ pozorovatelný jako *foramen caecum* (Límanová et al., 1995). Od kořene jazyka žláza sestupuje dál až před tracheu, kde dochází z původně duté výchlípkovy tzv. tyreoidního *diverticula* ke zkompaktnění tkáně a diverzifikaci ve dva laloky spojené istmem (Moore, Persaud, 2002). Celý průběh sestupu štítné žlázy je definovaný tubulární strukturou zvanou *ductus thyreoglossus*, který za normálních okolností přibližně po šesti týdnech atrofuje, v ostatních případech, kdy zůstává zachována jakákoli jeho část, je místem vzniku různých patologií (McDougall, 1992).

V 11.týdnu embryonálního vývoje se ve folikulech štítné žlázy, které vznikly rozpadem epitelových provazců, začne tvořit koloid a nedlouho poté jsou tyto buňky schopny vylučovat a střídat jód a syntetizovat hormony (Moore, Persaud, 2002). Strukturně štítná žláza dozrává mezi 17.a 18.týdnem (Bocian-Sobkowska et al., 1992).

Aby mohlo dojít k syntéze hormonů trijodtyroninu a tyroxinu, musí mít žláza vždy k dispozici dostatečné množství jódu, který je aktivně vylučován z krve jodidovou pumpou

(McDougall, 1992). Z tyreocytů se pak hormony krevním řečištěm dostávají k cílovým orgánům (Límanová et al., 1995). Z těchto důvodů patří štítná žláza mezi nejvíce vaskularizované orgány v těle (McDougall, 1992).

Jód je halogenid, jehož převážná část se v přírodě nachází v mořské vodě, kam se dostal dlouhodobým splavováním z hornin. Obecně jsou tedy přímořské oblasti zásobeny jodem mnohem lépe než vnitrozemí a hory. Kromě mořské vody patří mezi zásobárny jódu vzduch (hlavně v přímořských oblastech), minerální vody a určitá část je ho i v půdě, pokud je ho ale malé množství, odrazí se to na obsahu jódu v potravě rostlinné i živočišné (Stárka et al., 1999). Největší množství jódu je ale lidmi získáváno z potravy, především mořských ryb a jiných mořských živočichů, mléka a mléčných výrobků. I přes konzumaci doporučených minimálních denních a týdenních dávek ryb a mléka nemusí dojít k saturaci jodem (Rasmussen et al., 2002). Důležitou roli hraje i jodovaná sůl, která představuje jednu z možností, jak lidem dodat dostatečné množství jódu v oblastech, kde ho přijímají v nedostatečném množství. V rámci těchto suplementačních programů ale může dojít k několika situacím v závislosti na tom, jak velkým jodovým deficitem daná populace trpí, na výskytu nemocí štítné žlázy, tyreoidálních protilátek a podobně (Bülow Pederson et al., 2006a; Bülow Pederson et al., 2007; Vejbjerg et al., 2007). Na příklad v oblastech s mírným nedostatkem jódu byl více než přiměřený až nadměrný přísun jódu spjat se vznikem hypothyreózy a AITD. V rámci programů suplementace jodem by se proto mělo myslet především na to, aby se podávaná dávka přizpůsobila každé populaci podle jejích potřeb a nedocházelo k zavedení stejné dávky pro všechny (Teng et al., 2006).

K syntéze hormonů dochází uvnitř základní funkční jednotky štítné žlázy, což je tyreocyt. Tato buňka je rozdělená na vnitřní doménu, která sestává z folikulárních buněk, a na vnější doménu, kterou představuje koloid. Za normálních podmínek jsou folikulární buňky ploché, svou velikost mění až v závislosti na věku člověka, na stimulaci tyreotropinem a s tím související sekreční aktivitou (Límanová et al., 1995). Dalším charakteristickým znakem folikulárních buněk je jejich polarizace, tedy rozdělení na stranu bazální, kde se vyskytuje jádro a veškerý proteosyntetický aparát buňky, a na stranu apikální, kde probíhá čilá endocytóza a exocytóza (Kobilková, Dušková, 2006). Apikální úsek folikulárních buněk nasedá na koloid a v místě, kde se setkávají, dochází k oxidaci jodidu I^- na jód I_2 pomocí H_2O_2 za současné katalýzy tyreoidální peroxidázy. Ta katalyzuje nejen oxidaci jodidových iontů, ale i inkorporaci jódu do tyrosinových zbytků v tyreoglobulinu, spojování jódtyrozylových zbytků v tyreoglobulinu a jodaci tyrozylových molekul v albuminech a jiných

proteinech (Límanová et al., 1995). Zároveň s oxidací jodidu na jód dochází ve folikulárních buňkách k syntéze tyreoglobulinu, který je posléze exocytován do koloidu (McDougall, 1992). V koloidu pak dochází k párování molekul jódu s tyrozinem. V případě spojení dvou atomů jódu a tyrozinu vzniká diiodtyrozin (DIT), jeden atom jódu a tyrozin vytvoří monoiodtyrozin (MIT). Pak dochází logicky k párování DITu a MITu, fúzí DIT a MIT vzniká T3, a fúzí dvou molekul DIT vzniká T4 (McDougall, 1992). Všechny procesy jsou opět katalyzovány tyreoidální peroxidázou. Tyroxin je prekurzor triiodtyroninu, až jeho dejodací dejodázami vzniká biologicky aktivní triiodtyronin (Límanová et al., 1995). Pro správnou funkci dejodáz je důležitý selen, jehož nedostatek se projevuje na periferním metabolismu a při tvorbě tyreoidálních hormonů (Stárka et al., 1999). Množství syntetizovaného tyroxinu kvantitativně převyšuje množství triiodtyroninu, který je ale pro štítnou žlázu hormonem metabolicky aktivním. Tyroxin má oproti němu mnohem užší vztah s tyreotropinem (McDougall, 1992). Vztah mezi volným tyroxinem a TSH se v nedávné době ukázal být složitější a ne tak lineární, než se doposud předpokládalo (Hoermann et al., 2010). Při nedostatečném zásobení organismu jódem dochází ke snížení jeho množství v organismu a také k preferenční tvorbě triiodtyroninu nad tyroxinem a zároveň se snižuje množství tvořeného tyroxinu (Límanová et al., 1995).

Pokud nedojde k jeho proteolýze, funguje tyreoglobulin jako zdroj hormonů štítné žlázy a jejich prekurzorů. Takto vzniklé zásoby jsou dimenzované na přibližně 100 dní (McDougall, 1992). Tyreoglobulin je klinicky velice důležitý antigen typický pro štítnou žlázu, jeho přítomnost v koloidu tyreocytů usnadňuje jejich imunocytochemickou identifikaci (Kobilková, Dušková, 2006) a navíc může fungovat jako spolehlivý marker deficience jódu a abnormalit či dysfunkcí štítné žlázy (Knudsen et al., 2001).

Po uvolnění hormonů z folikulárních buněk do oběhu přichází na řadu jejich navázání na proteinové nosiče, mezi které řadíme albumin, transthyretin a globulin vázající tyroxin (TGB). Největší afinitu pro T3 a T4 má TGB a nejrychlejším zdrojem hormonů je transthyretin a albumin má největší vazací schopnost, ale nejmenší afinitu (Límanová et al., 1995). Uvnitř těchto buněk dochází při vstupu tyroxinu jeho přeměna na biologicky aktivní triiodtyronin, který pak převážně v játrech, vyvíjejícím se mozku a svalech působí selektivně na genovou expresi (Dunn, 1998).

Tato práce si klade několik cílů. Prvním z nich je seznámit čtenáře s problematikou hypofunkce a hyperfunkce štítné žlázy u mužů a žen. Poté následuje shrnutí poznatků o tom,

jak neléčená hypotyreóza a hypertyreóza působí na matku a dítě a nakonec se pokusí odpovědět na otázku, zda nejčastěji používané léky pro léčbu štítné žlázy mají na vyvíjející se dítě teratogenní vliv.

2. Patologie štítné žlázy

Jakákoli abnormální činnost štítné žlázy se zjišťuje pomocí různých testů a její stanovení závisí především na hladině TSH v séru (Negro et al., 2010). V případě tyreoidální dysfunkce se pohybuje mimo hranice eutyroidního stavu. Jako dalšího ukazatele abnormální činnosti štítné žlázy se využívá měření množství volného či celkového tyroxinu. Podle studie provedené v americkém Coloradu můžeme fungování štítné žlázy rozdělit na eutyreózu (TSH v normálním rozmezí 0,3-5,1 mIU.l⁻¹), hypotyreózu (hladina TSH zvýšená nad 5,1 mIU.l⁻¹ a celkový tyroxin se nachází pod 57,9 nmol.l⁻¹), subklinickou hypotyreózu (hladina TSH zvýšená nad horní hranici a celkový tyroxin je zvýšen či roven 57,9 nmol.l⁻¹), hypertyreózu (hladina TSH menší nebo rovna 0,01 mIU.l⁻¹) a subklinickou hypertyreózu (hladina TSH v rozmezí 0,01-0,3 mIU.l⁻¹) (Canaris et al., 2000).

Mezi ženami a muži může existovat rozdíl právě v hodnotách TSH. U žen byly zjištěny hodnoty 0.69-5.70mU.l⁻¹ a u mužů 0.56-4.60mU.l⁻¹. Výrazně nižší TSH se u mužů s věkem zvyšuje (Bjoro et al., 2000). Aby se předcházelo nemocem štítné žlázy, měla by se optimální dávka jodu pohybovat v poměrně úzkém rozpětí kolem doporučené denní dávky 150 µg (Bülow Pederson et al., 2002). Tyreoidální onemocnění ovlivňuje i množství přijímaného jódu, v tomto případě se jako užitečným a citlivým markerem ukázalo být měření tyreoglobulinu v séru použitelné na celé populace (Knudsen et al., 2001; Rasmussen et al., 2002). Štítná žláza patří k orgánům, které jsou u mnoha lidí špatně nebo vůbec tolerovány imunitním systémem, s tyreoidální peroxidázou a tyreoglobulinem jako antigeny pro přirozeně se vyskytující protilátky (Tozzoli et al., 2008). A právě autoimunitní onemocnění, je především ve vyspělých státech (Eriksson et al., 2012) příčinou rozvoje nadměrné nebo nedostatečné činnosti štítné žlázy. Mezi tyto autoimunitní onemocnění (v angličtině AITD-autoimmune thyroid disease) řadíme Hashimotovu hypotyreózu, Gravesovu hypertyreózu, atrofickou tyreoiditidu (od Hashimotovy nemoci se liší nepřítomností strumy) a postpartální dysfunkci štítné žlázy (Brix et al., 2000). Za vznikem AITD stojí kromě genetických predispozic i vlivy vnějšího prostředí. Uvádí se, že určitý vliv může mít i intrauterinní mikrochimérismus (Brix et al., 2009), na příklad Bülow Pederson et al. (2006b), tuto teorii zpochybňují s tím, že mikrochimérismus

není zas tak důležitý faktor, jak by se mohlo zdát.

2.1. Tyreoiditida

Pod pojmem tyreoiditida se sdružují veškeré odchylky ve funkci štítné žlázy, které jsou charakterizovány nějakou formou jejího zánětu. Jelikož existuje více typů tyreoiditidy, dělí se do několika kategorií. Patří sem infekční tyreoiditida (zahrnující všechny typy infekce, kromě virové), dále tyreoiditida subakutní (nebo také subakutní granulomatózní tyreoiditida, která způsobuje akutní formu nemoci doprovázenou prudkou bolestí), autoimunitní onemocnění štítné žlázy (řadí se sem Hashimotova tyreoiditida-se strumou, pak nebolestivá tyreoiditida-bez strumy, která je považována za variantu chronické Hashimotovy nemoci, a Gravesova nemoc) a jako poslední Riedelova tyreoiditida, která je velmi vzácná (Desailloud, Hober, 2009).

2.1.1. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy

Ve stručnosti můžeme říci, že autoimunitní onemocnění je charakterizováno přítomností protilátek proti tyreoidální peroxidáze, tyreoglobulinu (Weetman et al., 1982; Holowell et al., 2002) či receptorům pro TSH, případně proti jeho α -podjednotce (Chen et al., 2003). Spekulovalo se i o NI symportéru, jako možném antigenu, ale Seissler et al. (2000) ukázali, že mezi hlavní antigeny nepatří a vyskytuje se jen u několika málo jedinců s HT nebo GD. V etiologii tohoto onemocnění hraje velkou roli vnější prostředí i genetické pozadí jedince. Genetika má ale výraznější zastoupení (Manji et al., 2006). Hansen et al. (2006) prokázali, že prvotní příznaky autoimunitního onemocnění štítné žlázy jsou pod silným genetickým vlivem, na protilátky samé pak působí věk, pohlaví a množství TSH a fT3 v séru pacienta.

O několik let dříve Tomer et al. (1999) poukázali na to, že i když mají AITDs různé klinické projevy, objevují se u nich stejné imunopatogenetické mechanismy, a tím pádem i společná genetická náchylnost. Při práci s celým lidským genomem objevili několik chromozomů, na kterých se nacházely lokusy přímo pro HT a GD, Konkrétně se u GD jednalo o chromozomy 14q, 20q a Xq chromozom, u HT o 13q a 12q, a také lokus společný pro GD a HT na chromozomu 6p. O několik let později ale ta samá skupina autorů provedla přezkoumání lidského genomu, aby vyvrátili či potvrdili dříve nalezená data. Nakonec se ukázalo že chromozom Xq a chromozom 13q musí být ze seznamu vyškrtnuty, protože neprokázaly dostatečnou spojitost s AITDs. Naopak nově přibyly lokusy na chromozomu 8q a 10q (pro HT i GD) a 7q pro GD. Opět se ale potvrdilo, že za predispozici k AITDs může nést

odpovědnost více genů (Tomer et al., 2003).

Důležitost genetických faktorů potvrdili již dříve i Brix et al. (2001) při studii provedené na dvojčatech. Zároveň ale upozorňují na fakt, že jejich výsledky se nedají aplikovat na jiné skupiny a populace, protože genetické pozadí a podmínky vnějšího prostředí se v rámci států/oblastí liší. Pro vznik AITDs je tedy důležitá přítomnost genetických predispozic, vnější prostředí pak má ale hlavní roli v tom, zda se nemoc plně projeví či ne. Mezi jeden z faktorů působícího vnějšího prostředí je příjem jódu. Nemá sice žádný vliv na množství protilátek TPOAb a TGAb, ale prevalence autoimunitního onemocnění štítné žlázy se liší i díky odchylkám v příjmu jódu mezi populacemi a více než přiměřený a až enormní příjem jódu může zvyšovat incidenci AITDs u lidí (Teng et al., 2006).

Mnohem častěji se s autoimunitou štítné žlázy setkáváme u žen než u mužů (Bjørø et al., 2000), i když na množství samotných protilátek nemusí mít pohlaví pacienta vliv (Tozzoli et al., 2008). Svou roli v této prevalenci může mít i inaktivace X chromozomu, za normálních okolností náhodná. Za nenáhodností této inaktivace mohou stát škodlivé mutace a přestavby X chromozomu a s nimi spojené odlišné modely exprese chromozomu. Tím mohou být znevýhodněny krevní, buňkové i tyroidální buňky (Ozcalik et al., 2006). Při nenáhodné inaktivaci vzniká odchylka od fyziologického rozsahu mozaiky, která by měla být stejně jako proces inaktivace brána v potaz jako možný faktor pro tuto dominanci u žen (Brix et al., 2005; Ozcalik et al., 2006; Chabchoub et al., 2009). TSH byl u pacientů s pozitivním nálezem protilátek vyšší než u pacientů s protilátkami negativními a zároveň se množství protilátek měnilo v závislosti na množství TSH- nejméně TPOAb bylo pozorováno s hodnotami TSH $0,2-2,0\text{mU.l}^{-1}$, zvýšení TSH do $4,0\text{mU.l}^{-1}$ více než zdvojnásobilo množství TPOAb (Bjørø et al., 2000). Výrazný vliv na fenotyp autoimunitních onemocnění (např. oftalmopatie a biochemická závažnost choroby) má rodinná a kuřácká historie a věk (Manji et al., 2006). Riziko výskytu Gravesovy choroby související s kouřením (a tedy vyšším příjmem thiokyanátu) popsali i Holm et al. (2005).

V posledních letech se začíná vžívat názor, že za vznikem AITDs může stát mikrochimérismus. V našem konkrétním případě dochází k vmezeření mikrochimerických fetálních buněk do tkáně mateřské štítné žlázy a reakce mezi matkou (hostitelem) a intratyreoidálním štěpem, kterou toto vmezeření vyvolá, zapříčiní chronický zánět, exkreci hormonů a podobně (Klitschar et al., 2001). Výsledky belgické studie z minulého roku ukazují, že souvislost mezi fetálními mikrochimerickými buňkami a výskytem AITDs opravdu existuje (objevili rozdíly v počtu fetálních buněk mezi matkami postiženým AITD a zdravým

matkami) a dále se ukázalo, že původ mikrochimerických buněk byl u GD i HT různý, což prý může hrát roli v odlišné patogenezi obou nemocí (Lepez et al., 2011).

Důkazy o vlivu mikrochimerismu na pozdější vývoj autoimunitního onemocnění štítné žlázy se objevují již dříve. Klintschar et al. (2001) na příklad uvádějí **hypotézu vícečetného mateřství**. Renné et al. (2004) porovnávali ženy s HT, GD a folikulárními adenomy a největší prevalence jedné a více pozitivních buněk ve štítných žlázách pacientek byla pozorována u žen s HT (60 %), pak s GD (40 %) a nejméně u folikulárních adenomů (22 %). Větší prevalenci mikrochimerismu u žen s autoimunitním onemocněním a ne naopak potvrzuje Ando et al. (2002). Mikrochimerické buňky se častěji nachází u žen, které již porodily (Ando et al., 2002; Renné et al., 2004), a také byly nalezeny u matek, které trpěly Hashimotovou tyreoiditidou, ale ne u žen zdravých a trpících nodulární strumou (Klintschar et al., 2006). K jejich identifikaci dochází pomocí mužských markerů, konkrétně lokusu SRY na Y chromozomu (Klintschar et al., 2001).

2.2.Hypotyreóza

Snížená funkce štítné žlázy neboli hypotyreóza je způsobená nedostatečnou tvorbou hormonů, tedy **tyroxinu a trijodtyroninu**. Je to nejčastější tyreoidální onemocnění, které postihuje kolem pěti procent světové populace. Nejčastější příčinou pro vznik tohoto onemocnění je ve vyspělých státech autoimunitní onemocnění štítné žlázy (nebo taky spontánní hypotyreóza), tedy Hashimotova či Ordova tyreoiditida, celosvětově je pak hlavním důvodem pro vznik hypotyreózy nedostatečný přísun jódu (Eriksson et al., 2012). Přejít od v podstatě eutyroidního stavu až do klinické hypotyreózy způsobené autoimunitním onemocněním štítné žlázy je postupný proces trvající několik let (Effraimidis et al., 2011). Carlé et al. (2009) ale dokázali, že Hashimotova tyreoiditida (charakterizovaná přítomností strumy) a Ordova tyreoiditida (charakterizovaná atrofií štítné žlázy) nepředstavují dvě odlišné nemoci a měly by být brány spíše jako dvě extrémní situace vyskytující se v rámci škály volumu štítné žlázy. Vznik hypotyreózy v důsledku existující AITD potvrzuje i studie z Číny (Teng et al., 2006), svou roli v tom ale hraje i jód-jeho vysoký přísun může spustit a zjitřit AITD, a tím zvýšit pravděpodobnost vývinu klinické hypotyreózy. Tyreoidální protilátky se dají společně se škálou TSH (v tomto případě 2,5-4,0 mU.l⁻¹) použít k odhadnutí vypuknutí hypotyreózy v dlouhodobém měřítku (Walsh et al., 2010).

Hypotyreóza je mnohem častější u žen než u mužů, na příklad Bjøro et al. (2000) uvádějí výskyt této nemoci u 4,8 % žen a 0,9 % u mužů, Hollowell et al. (2002) celkový počet

postižených hypotyreózou stanovují na 4,6 %, z toho 4,3 % subklinickou a 0,3 % klinickou formou. Bülow Pederson et al. (2002); Carlé et al. (2006); Hollowell et al. (2002) a Knudsen et al. (2000) se shodují na vyšším zastoupení hypotyreózy mezi ženami než mezi muži (na příklad spontánní hypotyreóza 1:3,7 a nespontánní hypotyreóza 1:3,5 u Carlé et al., 2006). Stejný názor mají i na jejím vyšším zastoupení mezi lidmi staršího věku. Walsh et al. (2010) nedávno na základě 13 let trvající studie uvedli, že nejrizikovějšími činiteli pro vyvolání hypofunkce ŠŽ se ukázalo být množství TSH a to, že pacientem byla právě žena.

Subklinická hypotyreóza je diagnostikována na základě nálezu TSH vyšší než 10 mU.l^{-1} a normálních hodnot tyroxinu (Bjøro et al., 2000). Tato hypofunkce je téměř třikrát běžnější u žen než u mužů (Estaquio et.al 2009), přibližně 0,90 % u žen a 0,37 % u mužů (Bjøro et al., 2000).

Rizikovými faktory pro pokračování subklinické hypotyreózy u neléčeného pacienta byly množství tyreotropinu v krvi vyšší než 6 mIU.l^{-1} , vysoké hodnoty protilátek proti štítné žláze a změna přísunu jódu z lehkého nedostatku do množství více než adekvátního. Tato změna může také urychlovat přechod ze subklinické na klinickou hypotyreózu. Tyto faktory byly podobné i u lidí dříve zdravých bez subklinické verze nedostatečné činnosti štítné žlázy, jen množství tyreotropinu bylo vyšší než 2 mIU.l^{-1} (Teng et al., 2006).

Hypotyreóza se ovšem může objevit i v případě, kdy je přísun jódu po delší dobu vyšší, než by měl optimálně měl být. Ukázalo se, že výskyt hypotyreózy je častější už při malém zvýšení přísunu jódu (průměrně kolem $5 \mu\text{g}$ za den), především u populace se slabou jodovou deficiencí (Bülow Pedersen et al., 2002). Ke stejnému závěru došli i v Číně, při srovnávání tří oblastí s různým příjmem jódu. Incidence subklinické hypotyreózy byla vyšší v oblastech s více než adekvátní a enormním přísunem jódu (Teng et al., 2006).

Při diagnóze tohoto onemocnění se lékaři opírají o zvýšenou hladinu TSH (při klinické formě hypotyreózy nad 10 mIU.l^{-1}) a snížené množství T3 a T4 (tyroxin je při klinické manifestaci onemocnění snížen pod dolní mez, což obvykle představuje $60\text{-}70 \text{ nmol.l}^{-1}$, hladina fT4 spadne pod 10 pmol.l^{-1} , trijodtyronin se u lehčích forem hypotyreózy může pohybovat v normálním rozmezí). Toto onemocnění rozdělujeme podle místa poruchy na hypotyreózu centrální a periferní. Centrální hypotyreóza je způsobena destrukcí či autoimunním postižením hypofýzy a vedle patologie štítné žlázy pozorujeme i změny na úrovni gonadální a později i na úrovni nadledvin. Dalším důvodem pro vznik centrální hypotyreózy je mnohem vzácněji postižení hypotalamu (Límanová et al., 1995). Častější hypofyzární původ nacházíme i ve studii Ferretti et al. (1999). Z výsledků tohoto výzkumu

také vyplývá, že typickými příznaky je přítomnost edému, suché kůže, ospalost, astenie a ztráta energie a že nejspolehlivěji je toto onemocnění diagnostikováno pomocí množství TSH a fT4. Při periferní hypotyreóze je zachována hypotalamo-hypofyzární činnost, porucha se projevuje pouze na úrovni štítné žlázy (Límanová et al., 1995).

Kromě měření hodnot TSH se jako docela dobrý marker hypotyreózy dají použít samotné symptomy přisuzované hypotyreóze. Statisticky významné příznaky jsou drsný hlas, suchá kůže a svalové křeče. Čím více (i těch méně statistických) se jich u pacienta projeví, tím je pravděpodobnější, že hypotyreózou trpí (Canaris et al., 1997). K léčbě, jejímž cílem je dosažení eutyroidního stavu a pohybu TSH v mezích vymezených pro eutyreózu, se používá levothyroxin. Stává se ale, že léčba pouhým levotyroxinem nemusí stačit a dochází k podávání T4/T3 (Gullo et al., 2011). Během pravidelných klinických a biochemických kontrol, které jsou nedílnou součástí léčby, se množství podávaného levotyroxinu přizpůsobuje požadavkům jednotlivých pacientů, protože během léčení dochází v rámci individuálních potřeb k různým změnám, přičemž se ukázalo, že co se týče osob ve věku 60 let a mladších společně se stabilně podávanou dávkou levotyroxinu v rozmezí 100-150 μg na den, je postačující kontrola jednou za 18 měsíců (Viswanath et al., 2007).

Na základě dánské studie provedené v rámci let 1997-2000 ve dvou oblastech ve východním a západním Dánsku si můžeme ukázat, že za vznikem hypotyreózy kromě výše zmíněných příčin stojí i další důvody, a to postpartální dysfunkce štítné žlázy (PPTD), což je subklinická forma hypotyreózy objevující se a diagnostikovaná u žen přibližně do roka od porodu. Dále subakutní neboli de Quervainova tyreoiditida (SAT), hypotyreóza u pacientů užívajících lithium či amiodaron, hypofunkce vzniklá po ozáření či chirurgickém zákroku a nakonec kongenitální hypotyreóza, diagnostikovaná u novorozenců. Důsledek působení těchto faktorů pak konkrétněji označujeme jako nespontánní hypotyreózu (Carlé et al., 2006).

2.3.Hypertyreóza

Nejčastější příčinou vzniku hypertyreózy je Gravesova nemoc a rizikovými faktory pro její vývin je jakákoli forma strumy, množství TSH pod $0,3 \text{ mIU.l}^{-1}$, vysoké množství TPOAb (Teng et al., 2006). Stejně jako hypotyreózu, nacházíme i hyperfunkci štítné žlázy častěji u žen než u mužů, s přibližným odhadem výskytu 2,5 % u žen a 0,6 % u mužů, a její incidence stoupá u pacientů s věkem. Subklinická hyperfunkce vykazuje množství TSH menší než $0,05 \text{ mIU.l}^{-1}$ a její výskyt byl častější u žen než u mužů (Bjoro et al., 2000). Hollowell et al. (2002) udává celkový počet nemocných hypertyreózou na 1,3 %, z toho 0,5 % klinická a 0,8 %

subklinická forma. Přechod z eutyroidního stavu do klinické hypertyreózy, způsobené Gravesovou chorobou, je na rozdíl od hypotyreózy rychlejší, odehrává se v řádech několika málo měsíců (Effraimidis et al., 2011).

Kromě Gravesovy nemoci může za vznikem hypertyreózy stát jód – tzv. jodem způsobená hypertyreóza (IIH - iodine induced hyperthyroidism). V populaci s jodovou deficiencí může i mírné navýšení přijímaného jódu způsobit zvýšení výskytu hypertyreózy. Toto navýšení se projeví ve všech věkových skupinách, ale úplně největší nárůst byl pozorován u lidí ve věku 20-39 let. Nárůst u této skupiny byl vyšší asi o 160 % oproti průměrně 20% nárůstu u dalších dvou věkových skupin (40-59let a 60let a víc). IIH se stejně jako hypertyreóza způsobená AITD objevovala více u žen než u mužů (Bülow Pederson et al., 2006a).

3. Štítná žláza v těhotenství

Během těhotenství musí štítná žláza zásobovat matky i vyvíjející se dítě dostatečným ale ne nadměrným až toxickým množstvím hormonů, aby nedocházelo ke zhoršení zdravotního stavu matky a vývoje dítěte (Davis et al., 1988; Calvo et al., 1990; Lavado-Autric et al., 2003, Anselmo et al., 2004).

V prvním trimestru dochází ke zvyšování množství lidského choriového gonadotropinu (hCG). Tento rapidní nárůst a na konci prvního trimestru i pokles je shodný pro jedno- i vícečetná těhotenství, související pokles TSH (Thevarajah et al., 2009) je ale markantnější u vícečetných těhotenství (Grün et al., 1997). Lidský choriový gonadotropin je syntetizován nejdříve buňkami trofoblastu a později tuto funkci přejímá placenta. Začátek nárůstu hCG je pozorován dvanáctý a třináctý den a stoupá až do svého maxima mezi 45.-70. dnem (Marshall et al., 1968), u vícečetných těhotenství dochází k nárůstu dříve (Grün et al., 1997). Díky tomu, že má s TSH společnou alfa podjednotku a má tedy tyreotropní účinek (váže se na receptory pro TSH, a tím způsobuje vyšší produkci hormonů T3 a T4), a potlačuje tak množství tyreotropinu (Grün et al., 1997).

Co se týče kvantity, liší se výskyt dysfunkce štítné žlázy u těhotných žen (ale i u netěhotné populace) v závislosti na oblasti, ve které došlo k výzkumu, incidence bude vyšší či nižší, na příklad Taghavi et al., (2009). V této íránské studii se kromě zvýšené incidence tyreoidálních dysfunkcí přišlo na to, že mezi skupinami těhotných žen s dysfunkcí a bez dysfunkce štítné žlázy (klinické i subklinické) vlastně není žádný rozdíl, co se týče prevalence

zhoršených zdravotních podmínek matky a dítěte (v tomto případě předčasný porod a preeklampsie). V nedávné době se objevil názor, že dysfunkce štítné žlázy a pozitivní protilátky vůbec nesouvisí se zhoršeným zdravotním stavem vyvíjejícího se dítěte a komplikacemi v těhotenství (preeklampsie, placentální abrupce, těhotenská cukrovka, nadměrný váhový přírůstek u matky). Naopak slouží jako prediktor pro výskyt patologie štítné žlázy v pozdějším věku. Nejvíce se zvýšila šance na onemocnění hypofunkcí štítné žlázy, pokud žena trpěla v těhotenství klinickou či subklinickou hypotyreózou a riziko je ještě vyšší, pokud se společně s hypotyreózou vyskytují i tyreoidální protilátky (Männistö et al., 2010). Většinou se ale zdravotníci a vědci kloní k názoru, že horší zdravotní podmínky a výsledky jsou spojovány právě s výskytem patologií štítné žlázy (Negro et al., 2006; Rahman et al., 2008), na příklad při subklinické hypotyreóze hrozilo ženám až třikrát větší riziko placentální abrupce a předčasný porod se u nich vyskytoval až dvakrát častěji (Casey et al., 2005).

Při provádění testů těhotných žen, při kterých má být potvrzena či vyvrácena dysfunkce štítné žlázy, je nutné pamatovat na to, že se množství zkoumaných látek (TSH, fT4 a fT3) u těhotné a netěhotné populace liší a zároveň se zastoupení TSH, fT4 a fT3 liší v závislosti na probíhajícím trimestru (Haddow et al., 2004; Thevarajah et al., 2009). Proto by se neměly u těhotných žen naměřené hodnoty tyreotropinu, volného tyroxinu a volného trijodtyroninu porovnávat s hodnotami netěhotné populace. Následující tabulka představuje nově stanovené limity měření tyroxinu, trijodtyroninu a tyreotropinu ve všech třech trimestrech. Výhodou výsledků je i to, že vzešla z multikulturního vzorku (Cotzias et al., 2008).

Tabulka 1: Nové na trimestru závislé limity tyroxinu, trijodtyroninu a tyreotropinu dle (Cotzias et al., 2008).

	Netěhotná populace	1.trimestr	2.trimestr	3.trimestr
fT4 (pmol/l)	9-26	10-16	9-15.5	8-14.5
fT3 (pmol/l)	2.6-5.7	3-7	3-5.5	2.5-5.5
TSH (mU/l)	0.3-4.2	0-5.5	0.5-3.5	0.5-4

Na nevýhodnost aplikace **univerzálních tabulek pro netěhotnou populaci na těhotné** přišli i v Austrálii, kdy takové použití vedlo ke špatné diagnóze asi u 20,5 % žen. U přibližně 16 % žen by byla diagnostikována subklinická hypertyreóza, i když hladina jejich TSH je pro první

trimestr normální, a asi 4,5 % se zvýšeným tyreotropinem by vůbec diagnostikováno nebylo. Na rozdíl od již uvedených nových hodnot z Velké Británie bylo vypočítáno TSH pro první trimestr $0.02-2.15 \text{ mU.l}^{-1}$, fT4 $10.-17.8 \text{ pmol.l}^{-1}$ a fT3 $3.3-5.7 \text{ pmol.l}^{-1}$ (Gilbert et al., 2008).

V těhotenské diagnostice tyreoidálních onemocnění mají kromě TSH velkou roli protilátky proti štítné žláze, jmenovitě proti tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze. Pokud je potvrzena jejich přítomnost v krvi, hrozí pacientce vyšší riziko potratu, vzniku hypotyreózy a jiných těhotenských komplikací, než ženě s negativním nálezem pro příslušné protilátky (Stagnaro-Green et al., 1990; Negro et al., 2006; Negro et al., 2011).

Některé studie, prováděné ve spolupráci s těhotnými ženami, např. La'ulu, Roberts (2007) ukazují, že výskyt tyreoidálních protilátek může mimo jiné záviset na tom, jestli je pacient běloch, černoch či Asiat. Prevalence TPOAb a TGAb byla v této studii nejvyšší u bělochů a nejnižší u černochů, stejně tak se lišilo procentuální zastoupení subjektů se zvýšeným množstvím TSH, přičemž u černochů a Asiátů se neprojevil rozdíl se stoupajícím věkem a hladinou TSH. V další americké studii, prováděné u těhotných žen během celého těhotenství a období několika měsíců po porodu, nebyly takovéto rozdíly v přítomnosti tyreoidálních protilátek v závislosti na barvě pleti zjištěny, ale přišlo se na to, že hladina TSH je u Afro-Američanek po celé těhotenství i v jednotlivých trimestrech významně nižší než u bělošek, přičemž se ukázalo, že hladina hCG byla u Afro-Američanek v prvním trimestru signifikantně vyšší než u bělošek, ve zbývajících dvou trimestrech už rozdíly v množství lidského choriového gonadotropinu nebyly, takže v tomto období se na snížené hladině TSH musí podílet jiný faktor. Konkrétní příčina rozdílu v hladinách TSH u těhotných v závislosti na etniku, není známa a ani prokázána, autoři této studie ale uvádí, že možným vysvětlením je rozdílnost v bioaktivitě tyrotropinu, za kterou může genetická variabilita jako na příklad SNP (single nucleotid polymorphism) (Walker et al., 2005), nicméně další studie jsou v této problematice zapotřebí.

Dle Wang et al. (2011), jehož skupina prováděla studii na skupinách těhotných žen s vysokým a s žádným rizikem vzniku dysfunkce štítné žlázy, je pravděpodobnost vzniku hypotyreózy 1,5 krát vyšší a hypertyreózy 1,7 krát v raných fázích těhotenství vyšší u první skupiny, než u žen s žádným rizikem vzniku. Ukázalo se, že pokud by se výzkum tyreoidálních patologií prováděl pouze u žen ze skupiny s vysokou pravděpodobností výskytu nemocí štítné žlázy, pravidelně by docházelo k nezachycení přibližně 80 % případů hypotyreózy a hypertyreózy (v subklinické i klinické formě) v kontrolní skupině (Wang et al., 2011). Ke stejnému závěru dochází i další studie, nicméně výsledná čísla se liší. Na příklad

Vaidya et al. (2007) uvádí, že v případě zaměření skríningu pouze na ženy v rizikové skupině by nedocházelo k zachycení přibližně jedné třetiny těhotných žen se zjevnou či subklinickou hypotyreózou a Negro et al. (2010) zjistil, že i když univerzální skrínung nevyústí v pokles nepříznivých výsledků, sníží se jejich počet následnou léčbou, ke které dochází po určení hormonálních dysfunkcí štítné žlázy právě zmíněným skrínungem, a také potvrdili, že při vyhledávání jednotlivých případů postižení štítné žlázy nedochází k zachycení velké části případů onemocnění štítné žlázy u těhotných žen. K podobným výsledkům se došlo i na území České republiky, kdy se při sledování 400 těhotných žen zjistilo, že pokud by bylo použito sledování pouze rizikových pacientů a ne všech těhotných žen bez výše popsaných podmínek, prošla by lékaři nepovšimnuta více než polovina případů těhotných žen s abnormalitami typu AITDs a/nebo hypotyreóza (Horáček et al., 2010).

3.1.Hypotyreóza v těhotenství

Hypotyreóza se u těhotných žen vyskytuje s incidencí kolem dvou procent, čísla se liší podle toho, zda se jedná o klinickou či subklinickou formu onemocnění, a také záleží na lokaci prováděného výzkumu. Na příklad Su et al. (2011) popisují 0,9 % těhotných žen s klinickou a 4,0 % se subklinickou hypotyreózou, Casey et al. (2005) u subklinické hypotyreózy stanovují výskyt na 2 % žen v plodném věku, Feki et al. (2008) udali 3,2 % těhotných žen s hypotyreózou. Tímto postižením štítné žlázy jsou ohroženy i ženy, které jsou sice eutyroidní (funkce jejich štítné žlázy je normální, neobjevují se žádné patologie), ale byla u nich potvrzena přítomnost tyreoidálních protilátek a prevalence je přibližně 11,7 % těhotných žen. Stejně jako u netěhotných pacientů se používá v období gravidity u žen s AITD či hypotyreózou levotyroxin. Jeho použití, i když nadoptimální, má pozitivní efekt na neurologický vývoj dítěte po porodu (Haddow et al., 1999) a pokud bychom srovnali skupinu zahrnující ženy s negativním nálezem pro protilátky a žen s pozitivními protilátkami, které byly léčeny levotyroxinem a skupinu, kam patřily ženy s pozitivními protilátkami, ale léčbu levotyroxinem nepodstoupily, našli bychom mnohem nižší míru potratovosti (2,4 % a 3,5 %) mnohem nižší než u druhé skupiny (13,8 %) (Negro et al., 2006).

Léčba levotyroxinem by ale měla být iniciována před 12.týdnem těhotenství, při pozdějším počátku léčby už prý není schopen míru potratovosti ovlivnit (Negro et al., 2006). O několik let později prováděné studii nebyla potvrzena korelace přítomnosti protilátek a potratů - autoři to připisují nízkému zastoupení žen s pozitivním nálezem TPOAb. Tyreoidální protilátky ale mohou za sníženou hladinu fT4 a zvýšené množství tyreotropinu

(což je pro hypotyreózu typické), a právě nadměrné množství TSH může v časných fázích těhotenství za zvýšené riziko potratu a později také smrt fetu či novorozence (Benhadi et al., 2009). Potvrzuje se tu již závěr Negro et al. (2006), že po podání levotyroxinu, který snižuje množství TSH, ubývá i počet potratů.

I když jsou ženy během testování v prvním trimestru eutyroidní, může se u nich během druhého trimestru objevit neschopnost štítné žlázy zabezpečit přísun dostatečného množství hormonů. Jelikož byla tato studie prováděná na ženách v oblasti s lehkou jodovou deficiencí, připsali autoři tuto neschopnost nedostatečnému přísunu jódu a potvrzují tak jeho funkci ve vzniku tyreoidální dysfunkce a zároveň poukazují na to, že testování štítné žlázy v oblasti s lehkým deficitem jódu pouze v první trimestru gravidity je efektivní jen částečně, protože dysfunkce mateřské štítné žlázy se může objevit později u zdravé ženy bez tyreoidálních protilátek (Moleti et al., 2009).

Kromě potratů (Feki et al., 2008; Su et al., 2011) hrozí ženám s neléčenou hypotyreózou anémie, postpartální krvácení a srdeční dysfunkce (Davis et al., 1988), dále odtržení placenty, předčasný porod, hypertenze (krevní tlak 140/90mm Hg) a preeklampsie (ženy s hypertenzí a/nebo kreatininem větším než 1,0 mg.dl⁻¹, s méně než 100 000 trombocyty na mililitr, přetrvávající bolestí hlavy či zvýšeným množstvím proteinu v moči) (Negro et al., 2006), u dětí pak hrozí malformace oběhové soustavy (Su et al., 2011).

Co se týče subklinické hypotyreózy, hrozila takto postiženým matkám prudká preeklampsie (Wilson et al., 2012), předčasný porod, narození dítěte se zhoršeným vývojem zraku či se zpožděným vývojem nervové soustavy (Su et al., 2011). Cleary-Goldman et al. (2008) přesto o několik let dříve ukázali, že ženám se subklinickou hypotyreózou, která u nich byla nalezena v prvním (2,2 %) a přetrvávala i ve druhém (2,2 %) trimestru, neměly zvýšené riziko těhotenských komplikací. Zajímavé jsou výsledky studie z Japonska, kde se ukázalo, že subklinická hypotyreóza, způsobená nadbytkem jódu přijímaného v potravě (s výskytem 1,2 %), nezpůsobuje ve vyvíjejícím se dítěti žádné vedlejší příznaky. Pokud by ale mělo dojít k úbytku případů hypotyreózy, musel by se denně přijímaný jód změnit z množství nadměrného na množství mírné (Orito et al., 2009).

Ženy s hypotyreózou mohou mít horší výstupní podmínky pro otěhotnění a je u nich velmi pravděpodobný výskyt hyperprolaktinémie, amenorrhoy (Bals-Pratsch et al., 1997), oligomenorrhoy a anovulatorního cyklu (Goswani et al., 2009). Subklinická hypotyreóza naopak neplodnost nebo potíže s otěhotněním nezpůsobuje (nezastupuje totiž funkci hypotalamu a nenarušuje normální pulzní charakter lutropinu), a proto není její levotyroxinem

z důvodu neplodnosti nutná a ani doporučovaná (Bals-Pratsch et al., 1997). Přesto ale Rahman et al. (2008) ukazují, mezi ženami s tímto onemocněním je vyšší zastoupení žen neplodných a také se vyskytuje více potratů, než u zdravých kontrolních subjektů.

3.1.1. Hypothyroxinémie

Oba hormony štítné žlázy mají velkou roli při vývoji celé nervové soustavy (především mozku), ale i přes to, že biologicky aktivním hormonem je trijodtyronin, pro správný rozvoj má klíčovou a zásadní roli tyroxin (Calvo et al., 1990; Pop et al., 2003). Pokud je těhotným ženám s hypothyroxinémií podáván trijodtyronin pro podpoření eutyroidního stavu, je sice většina tkání dodatečně satureována, ale na mozek dítěte to nemá požadovaný pozitivní vliv (Calvo et al., 1990). Je také prokázáno, že množství TSH nemá na neurologický vývoj dítěte žádný účinek, pokud není doprovázeno nízkými koncentracemi tyroxinu (Henrichs et al., 2010). Na druhou stranu by ale měl tyreotropin zůstat i nadále markerem zhoršené funkce mateřské štítné žlázy, protože může stát za horším zdravotním stavem dětí (Haddow et al., 1999). Jakákoli situace, která v konečném důsledku způsobí zhoršenou dostupnost tyroxinu, na příklad vysoké dávky T3 (Calvo et al., 1990) a nedostatečný přísun jódu (Moleti et al., 2009), může vyústit v horší vývoj nervové soustavy (Lavado-Autric et al., 2003).

Zvýšené riziko budoucího špatného neurologického, motorického a kognitivního vývoje dětí, jejichž matky trpěly v prvním trimestru hypothyroxinémií, pozorovala a potvrdila řada dalších autorů (Pop et al., 2003; Kooistra et al., 2006; Henrichs et al., 2010). Mezi další rizika spojená s tímto onemocněním patří až 7krát vyšší šance vzniku muskuloskeletární malformace (Su et al., 2011).

Pokud se hypothyroxinémie vyskytovala v prvním trimestru gravidity, existovalo vyšší riziko předčasného porodu a porodní váhy větší než 4 kilogramy. Její přítomnost i ve druhém trimestru byla spojená s těhotenskou cukrovkou (Cleary-Goldman et al., 2008). Jakmile je nedostatečná suplementace tyroxinem embryu v prvním a druhém trimestru diagnostikována a léčena jódem, je vyvíjející se mozek chráněn před důsledky jodového deficitu (tedy nedostatečná produkce tyroxinu) a neurologický vývoj probíhá normálně. Když je ale jód podáván pouze ve třetím trimestru nebo až po porodu, lehce se zlepší pouze růstové vlastnosti mozku (především se vzniku mikrocefalie) (Cao et al., 1994).

Jiná situace může nastat v okamžiku, kdy matka sice v prvním trimestru trpí hypothyroxinémií, ale když je jí dodatečně ve třetím trimestru podán levotyroxin, dítě nejeví žádné známky zpoždění (Pop et al., 2003). U předčasně narozených dětí se často objevuje

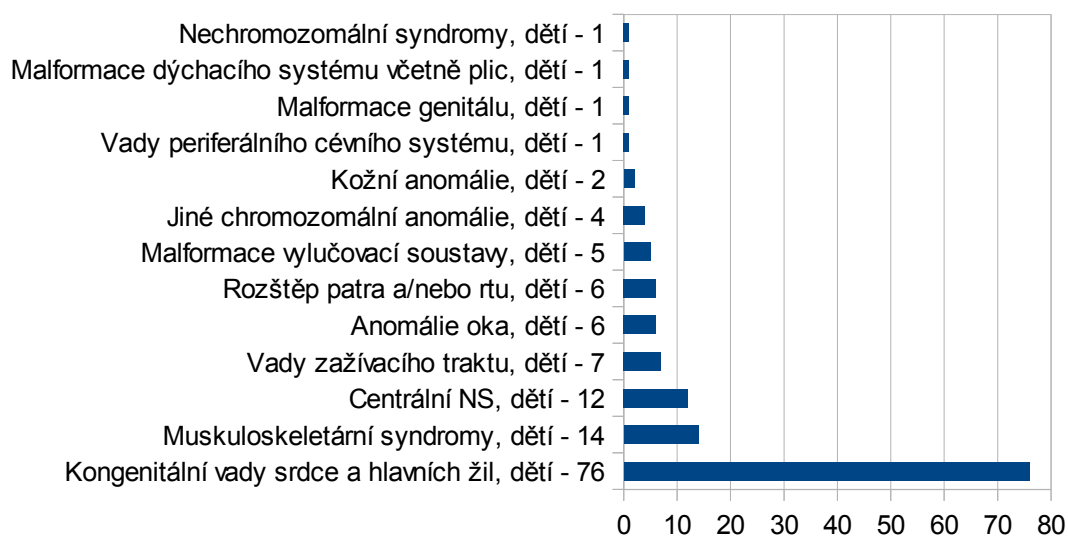
přechodná hypotyroxinémie, za jejímž vznikem může mnoho faktorů a jedním z nich je i nevyzrálost osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza (Murphy et al., 2004). Předčasně narozené děti měly větší šanci si vyvinout vážnou formu déletrvající hypotyroxinémie. Ač přechodná, mohla způsobit motorické a kognitivní zhoršení, na příklad mozkovou obrnu, která se u nich vyskytovala až 11krát častěji (Reuss et al., 1996). Léčba předčasně narozených dětí (před 30.týdnem gestace) pomocí levotyroxinu neměla na jejich mentální, motorický a neurologický vývoj žádný vliv, naopak u dětí narozených před 27.týdnem tato léčba mohla prospět (van Wassenaer et al., 1997). Autoři studie tuto skutečnost přičítají velikosti dávky podávaného levotyroxinu. Pro děti před 27.týdnem byla adekvátní, ale pro později narozené děti už moc vysoká.

3.1.2.Kongenitální hypotyreóza

Kongenitální hypotyreóza (CH) se rozlišuje na formu trvalou a přechodnou (transientní). Přechodná kongenitální hypotyreóza má prevalenci přibližně 2 % nebo 1:180 000 (Brown et al., 1996) a je charakterizována spontánním snížením TSH na normální množství, ke kterému dochází mezi novorozeneckým skríníngem pro CH a její diagnózou, nebo pokud nedojde ke zvýšení TSH po vysazení léčby tyroxinem (Devos et al., 1999). Její výskyt je pevně spjat s pozitivním nálezem tyreoidálních protilátek u matky během těhotenství (Dussault, Fisher, 1999; Medda et al., 2005; Rovelli et al., 2010) a také se zde více objevuje nízký porodní věk a růstová retardace (Medda et al., 2005). Děti s nejsilnější aktivitou blokuujících protilátek trpěly po porodu nejtěžší formou hypotyreózy. Protilátky se proto dají započítat mezi etiologické faktory CH (Brown et al., 1996). Přibližně 3. - 4. den po porodu může dojít k elevaci hladiny TSH, která se dá přisoudit vývoji osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza při porodu. Ve většině případů je tato hypertyrotropinémie přechodná a vymizí během prvního měsíce života, ale autoři tohoto průzkumu doporučují, aby došlo k novorozeneckému skríníngu dětí, jejichž matky byly TPOAb+, během prvního měsíce po porodu ještě jednou, optimálně mezi 2. a 4.týdnem (Rovelli et al., 2010). Některým ženám se narodí i další děti podobně postižené, důvodem může být přetrvávání blokuujících protilátek po dobu minimálně 6 let (Brown et al., 1996).

Permanentní CH se s mnohem větší pravděpodobností objeví u dětí, jejichž rodiče mají hypotyreózu a/nebo strumu (Medda et al., 2005). Trvalá CH pro správnou diagnózu ohraničena několika podmínkami - výchozí hladina T4 v krvi je vyšší než 60nmol/l a TSH vyšší než 40mU/l u jinak normálně se vyvíjejícího dítěte, dále sem patří abnormální obraz štítné žlázy, u sourozence zkoumaného novorozence hladina TSH vyšší než 40mU/l a tyreotropin po roce léčby vyšší než 10 mU.l⁻¹ nebo než 15 mU.l⁻¹ po kompletním ukončení léčby (Ray et al., 1997). Trvale vysoké hodnoty tyreotropinu, které vyžadují následnou léčbu levotyroxinem, se vyskytují u asi 2,2 % novorozenců (Rovelli et al., 2010).

Celkově se kongenitální hypotyreóza vyskytuje mnohem častěji u dívek než u chlapců v poměru přibližně 1:2,3 (Grant et al., 1988). Častější výskyt u dívek potvrzuje i Rosenthal et al., (1988) v poměru 1:2,7 ; Medda et al. (2005) a Foo et al. (2002) v poměru 1:2,5 u trvalé kongenitální hypotyreózy. U přechodné kongenitální hypotyreózy byl poměr 1:1. Kromě vyšší prevalence u dívek, vykazuje tato tyreoidální porucha i výrazně častější neonatální úmrtnost (Grant et al., 1988; Rosenthal et al., 1988), a také častější výskyt kongenitálních malformací,



Obrázek 1: Přehled výskytu hlavních skupin velkých malformací u dětí s kongenitální hypotyreózou (Podle Olivieri et al., 2002).

než který můžeme pozorovat u zdravé populace (Rosenthal et al., 1988; Medda et al., 2005). Ku příkladu Devos et al. (1999) uvádí u dětí s trvalou CH výskyt extratyreoidálních malformací u 5,2 % zkoumaných dětí. Olivieri et al. (2002) přichází s výskytem kongenitálních malformací u 8,4 % dětí s CH. Existuje zde silná asociace mezi CH u dětí a vznikem několikanásobných anomálií a anomálií zahrnující nervový systém, oči a srdce.

Jejich vysoká frekvence nahrává faktu, že k poškození dochází velmi brzo ve vývoji a že hypotyreóza matky může hrát, především v prvních deseti týdnech embryonálního vývoje, roli ve výskytu kongenitálních malformací. V té samé studii vyšlo najevo, že vysoký počet extratyreoidálních malformací u dětí s CH, kdy mezi nejčastější patřily vady srdce s výskytem asi 5,5 % , podporuje hypotézu genetické složky etiologie vzniku kongenitální hypotyreózy. Výsledky ze studie provedené Meddou et al. (2005) nasvědčují tomu, že vznik CH je multifaktoriálního původu. Genetický původ již potvrzený Olivieri et al. (2002) a environmentální původ (především diabetes mellitus a deficitní příjem jódu těhotné ženy). Vliv vnějšího prostředí zesiluje i fakt, že přechodná i trvalá CH se vyskytovala s přibližně stejně vysokou pravděpodobností u obou sourozenců pocházejících z dvojčat (Medda et al., 2005). U přechodné kongenitální hypotyreózy nedochází k trvalému poškození a změně ve vývoji a funkci štítné žlázy. Důvodem je skutečnost, že protilátky blokující receptor pro TSH neprostupují placentou před 16.týdnem těhotenství, a proto nemohou ovlivnit časnou embryogenezi žlázy (Brown et al., 1996).

Poruchy ve vývoji samotné štítné žlázy se ve frekvenci svého výskytu liší v případě dívek a chlapců s kongenitální hypotyreózou. Ektopie štítné žlázy dominuje u dívek, neboť vychází z embryonálních vyskytujících se častěji u ženských embryí. U mužských fétů dochází ochotněji k atrofii ektopických buněk (Devos et al., 1999). Co se týče dětí s izolovanou CH a dětí s CH a kongenitálními malformacemi, nebyla u nich pozorována výraznější odchylka ve frekvenci ageneze, ektopie, hypoplazie a hyperplazie štítné žlázy a ani ve výskytu žlázy nepoškozené (Olivieri et al., 2002).

3.2.Hypertyreóza v těhotenství

Prevalence subklinické hypertyreózy je u těhotných žen stanovena na přibližně 1,7 % a její výskyt u nich není svázán s rizikem výskytu hypertenze a dalších komplikací s těhotenstvím spojených a ani negativně neovlivňuje vývoj dítěte. Dokonce se ukázalo, že v těhotenství může mít protektivní účinek proti hypertenzi (Casey et al., 2006).

Naopak klinická hypertyreóza, jejíž výskyt se odhaduje na zhruba 0,1 % u těhotných žen (Pillar et al., 2010), někde dokonce až 1,3 % (Feki et al., 2008), tudíž zase záleží na tom, v jakém prostředí byla data sbírána. Pokud nedochází k její léčbě, je výrazně spojená s horším zdravotním stavem matky i vyvíjejícího se dítěte (Millar et al., 1994; Pillar et al., 2010). Na příklad Anselmo et al. (2004) prokázali, že nadměrné množství hormonů štítné žlázy má na vývoj dítěte toxický vliv, který se projevuje zvýšenou mírou potratů a nižší porodní váhou.

K vyšší úmrtnosti přidávají Devi et al. (2010) i případy placentální abrupce. Ishikawa (2008) poukázal na případy neonatální dysplazie kyčelního kloubu, které hrozí dětem, jejichž matky trpí tyreotoxikózou (prokázanou přímo v GD nebo nepřímo v hyperemesis gravidarum). Incidence neonatální dysplazie byla 10-30krát vyšší než u zdravých novorozenců a prevalence se pohybovala okolo 0,3-0,7 %. Jako pravděpodobnou příčinu udává autor studie zvýšené množství trijodtyroninu v prvním trimestru gravidity s tím, že mezi postiženými novorozenci převládaly dívky, pravděpodobně kvůli pohlavně závislé přeměně T4 na T3 (Ishikawa, 2008).

Nepřiměřeně léčená Gravesova nemoc (tzn. neléčená vůbec nebo pouze nedostatečně), vede v těhotenství k trvale zvýšeným hodnotám fT4. Pokud vyústí v těhotenskou hypertyreózu, může způsobit (přechodnou) hypertyreózu u novorozence a přechodnou centrální kongenitální hypotyreózu, a také hrozí riziko dezintegrace tkáně štítné žlázy, což u jedince může převážit až do situace, kdy není schopen zachovat eutyroidní stav (Kempers et al., 2007).

4. Léčba štítné žlázy v těhotenství

4.1. Hypotyreóza

V raných fázích těhotenství se zvyšují nároky mateřského organismu na množství tyroxinu (Mandel et al., 1990; Alexander et al., 2004; Loh et al., 2009). U žen, které v tomto období trpí hypotyreózou, je nutné zajistit dostatečný přísun tohoto hormonu ve formě levotyroxinu. Pomocí tohoto léku dochází k nastolení eutyroxinémie, která je nutná pro správnou funkci a vývoj placenty, a zároveň jeho působením v těhotenství dochází k redukci množství potratů a předčasných porodů (Negro et al., 2006). Pokud je žena těhotná již poněkolkáté, nejsou rozdíly v množství vyžadovaného levotyroxinu v porovnání s prvním těhotenstvím výrazně odlišné (Loh et al., 2009).

Jak správně určit denní dávku levotyroxinu v těhotenství je stále otázkou. Za předpokladu, na většinu těhotenství se přijde až kolem desátého týdne, téměř tři čtvrtiny žen ohrožených hypofunkcí štítné žlázy by už vykazovalo klinickou hypotyreózu (Alexander et al., 2004), což už je minimálně pro vyvíjející se dítě pozdě (Negra et al., 2006; Benhadi et al., 2009). Výsledky několika studií se přiklání k názoru (Alexander et al., 2004; Yassa et al., 2010), že v okamžiku, kdy je těhotenství potvrzeno (většinou domácími těhotenskými testy), měl by se okamžitě zvýšit příjem levotyroxinu o přibližně 29 %, což jsou asi dvě tablety LT4 týdně navíc. V takto nastavené léčbě by se mělo pokračovat do první návštěvy lékaře, kdy by

mělo dojít k vyšetření a přizpůsobení dávky levotyroxinu. Zároveň by ale měl být kladen velký důraz na původ mateřské hypotyreózy - primární hypotyreóza, hypotyreóza způsobená léčením GD radiojódem nebo chirurgickým odstraněním tkáně štítné žlázy a hypotyreóza způsobená rakovinou štítné žlázy. Etiologie hypotyreózy totiž u těhotné ženy ovlivňuje, o kolik procent dávka LT4 v rámci jednotlivých trimestrů vzroste nebo se naopak sníží (Loh et al., 2009). Yassa et al. (2010) proto navrhují komplexní přístup k budoucím matkám. **Testy by u hypotyroidních matek měly být prováděny každé 4 týdny**, aby se zjistily případné výkyvy s hodnotách TSH a aby se mohla dávka LT4 upravit ve shodě s požadavky matky. Dále byli na základě několika kritérií identifikováni pacienti, kterým by měla být věnována zvýšená pozornost kvůli přizpůsobení denní dávky levotyroxinu, protože by jim po podání doporučených 2 tablet LT4 týdně navíc hrozil 3-7krát větší risk potlačení TSH pod normální hranici. Patří sem ženy s předtěhotenskou dávkou LT4 větší než 100 µg, ženy s GD léčenou radiojódem nebo chirurgickým odstraněním tyreoidální tkáně a ženy s předtěhotenskou koncentrací TSH pod 1,5 mU.l⁻¹ (Yassa et al., 2010).

Z dostupných informací nevyplývá, zda levotyroxin může nebo nemůže mít teratogenní účinky. Nebezpečí pro dítě spíše spočívá ve špatném odhadnutí potřebné léčebné dávky. Pokud jsou těhotné ženy s hypotyreózou léčeny neadekvátní dávkou LT4 (vysokou i nízkou), může se to negativně projevit na zdraví dítěte (Wasserstrum, Anania, 1995) i matky, na příklad iatrogenní hypertyreózou (Yassa et al., 2010). Další z důležitých podmínek úspěšné léčby hypotyreózy v těhotenství je škála hodnot TSH, T4, T3, fT4 a fT3 odpovídající jednotlivým trimestrům (Cotzias et al., 2008). Odpovídající škála společně s povědomím o etiologii hypotyreózy a pravidelnými kontrolami by tedy měly být součástí pokud možno individuálního přístupu k ženám při léčbě hypotyreózy v těhotenství.

Tabulka 2: Požadované navýšení denní dávky LT4 v závislosti na trimestru a na etiologii hypotyreózy (upraveno dle Loh et al., 2009).

	1.trimestr	2.trimestr	3.trimestr
Primární hypotyreóza	11 %	16 %	16 %
Léčená GD (radiojód, chirurgické odstranění)	27 %	51 %	45 %
Rakovina štítné žlázy	9 %	21 %	26 %

4.2.Hypertyreóza

Pokud otěhotní žena s již existující hyperfunkcí štítné žlázy nebo se u ní v těhotenství nově objeví, léčí se tato patologie léky ze skupiny thioamidů – propylthiouracilem (PTU), carbimazole (CZ) a jeho derivátem metimazole (MMI). Jejich účinek spočívá v tom, že interagují s jodem a s enzymem štítné žlázy peroxidázou. Touto interakcí inhibují jejich normální reakci s tyreoglobulinem a ovlivní tím tak syntézu tyreoidálních hormonů. Metimazol ještě navíc ovlivňuje přechod tyroxinu na trijodtyronin (Wolf et al., 2006). V souvislosti s těmito léky je i prokázáno, že všechny tři mají stejnou kinetiku při průchodu placentou, nemělo by se proto spoléhat na to, že na příklad PTU je pro těhotné bezpečnější (z hlediska interakce s placentou) než jiné alternativy (Mortimer et al., 1997). Tím, že prostupují placentou, ovlivňují vyvíjející se plod, u kterého mohou vyvolat hypotyreózu (díky účinku léků), hypertyreózu (kvůli stimulaci protilátek) anebo eutyreózu (Wolf et al., 2006). Momotani et al., (1997) ukázal, že v ovlivňování funkce štítné žlázy vyvíjejícího se fetu není žádný rozdíl mezi PTU a MMI. Mají podobnou tlumící schopnost, která vede k vyvolání hypotyreózy u dítěte. Pokud byly podávány nízké dávky obou léků, vyskytovaly se zvýšené hladiny TSH, naopak při vyšších dávkách se TSH drželo v normálním rozmezí či trochu níže. Dávky by měly být individualizované na každého pacienta zvláště, v takovém případě je možné se vyhnout fetální hypotyreóze (Momotani et al., 1997).

4.2.1.Propylthiouracil

PTU je v mnoha studiích a reportech doporučován jako lepší alternativa MMI a CZ, nicméně i nad tímto lékem visí ne jeden otazník. Clementi et al. (2010) ve své studii prokázali, že používání PTU v prvním trimestru těhotenství bylo prokazatelně spojeno s výskytem situ inverzu s/bez dextrokardie, dysgenezí či agenezí ledviny. Yanai a Schveiky (2004) popsali případ ženy, který byla léčena PTU a na vyvíjejícím se dítěti se tato léčba projevila hydropsem, strumou a fetální hypotyreózou. Po intrauteriním podání LT4 ale došlo ke zmenšení hydropsu i strumy, dítě ale po porodu vykazovalo skeletální a urogenitální anomálie.

Již před více než třiceti lety existovaly pochybnosti, zda léčba PTU během těhotenství nemá vliv na vývoj mozku a inteligenci dítěte. Bylo ale prokázáno, že tento lék může být při léčbě tyreotoxikózy a GD používán bez obav, nesmí ale dojít k podávání přehnané dávky, aby se u matky či plodu nevyvinula hypotyreóza (Burrow et al., 1978). Izraelská data provedená o 30 let později tento názor potvrzují – když byl PTU podáván v dávkách doporučených

a určených pro člověka, nevykazoval teratogenní účinek a nenavyšoval počet velkých anomálií. Dvě porovnávané skupiny těhotných žen nevykazovaly navzájem se lišící data v počtu porodů, živě a mrtvě narozených dětí, ektopických těhotenství a předčasných porodů, výskyt anomálií se u obou skupin pohyboval při dolní hranici normálního rozmezí pro celkovou populaci. Objevil se pouze jeden případ dívky, jejíž matka dostávala dávku 225-300 mg PTU denně, a u této holčičky se vyvinula dysplazie kyčle. Případy s umbilikální hernií bez nutného chirurgického zákroku a s podezřením na hydronefrozu (která byla nalezena při neonatálním sonografu a při další prohlídce ledvin ultrazvukem bylo vše v pořádku) nebyly uznány jako velké anomálie (vrozené vady) (Rosenfeld et al., 2009). Vedle poškození embrya a fétu může PTU negativně působit i na matku. Devi et al. (2009) ve své studii předložili případ mladé ženy, která už od počátku gravidity trpěla GD a dávky PTU jí musely být postupně zvyšovány až na 600 mg na den. Ve 33.týdnu těhotenství se u ní projevila žloutenka, po sérii testů přisouzená právě působení PTU. Ten byl nahrazen propranololem. O dva týdny později pacientka porodila mrtvé dítě a plně se u ní projevil příznaky tyreotoxikózy. Když se po radioaktivní léčbě dostala do eutyroidního stavu, otěhotněla a po opětovném vzniku GD u ní byl tentokrát nasazen carbimazol 20 mg/den, který neměl žádné vedlejší účinky na matku ani na dítě.

Možné negativní účinky PTU, pokud je použit v prvním trimestru, popsali Izhar a Ghani (2002). Žena s diagnostikovanou tyreotoxikózou ještě před těhotenstvím brala neomerkazol (20 mg/den). Po potvrzení gravidity v osmém týdnu byl neomerkazol nahrazen PTU, ale po 4 dnech po prudkých nevolnostech se vrátila zpátky k neomerkazolu (10 mg/den). Narodil se zdravý chlapeček, který měl ale na kůži na hlavě několik malých lézí a byla u něj potvrzena aplasia cutis congenita bez poškození lebečních kostí.

I přes to, že je v souvislosti s používáním PTU v těhotenství občas hlášen výskyt dětí s vrozenou vadou, je tento lék i nadále doporučován jako bezpečnější možnost pro ženy trpící GD v těhotenství (Clementi et al., 1999; Gianantonio et al., 2001).

4.2.2. Metimazol a carbimazol

Mezi vrozené vady, které se přičítají působení metimazolu/carbimazolu v těhotenství, patří **esofageální atresie, aplasia cutis congenita, gastroischis** (Guignon et al., 2003), **choanální atresie, omfalokéla a totální situs inverzus**, přičemž výskyt posledních tří vad velmi silně koreloval s podávaným CZ/MMI (Clementi et al., 2010). Kromě větších malformací jsou těmto lékům přisuzovány i vady malé, např. zpožděný vývoj, faciální

dysplazie-nízko posazený nos, malý nos se širokou glabelou, ploché philtrum, dysplazie lících kostí, mandlovitý tvar očí a podobně (Clementi et al., 1999; Foulds et al., 2004; Myers, Reardon, 2006; Wolf et al., 2006; Valdez et al., 2007). Senzitivní perioda, po kterou CZ/MMI působí na embryonální vývoj, trvá od početí až do přibližně sedmého týdne těhotenství (Clementi et al., 1999).

Foulds et al. (2004) přišli s tvrzením, že většina těhotenství léčených v prvním trimestru CZ/MMI je bez jakýchkoli vrozených vad a problémů, a tudíž jedinci, u kterých se tento fenotyp projeví, mohou být geneticky náchylní k působení CZ/MMI v klíčovém období organogeneze. Data pocházející z Argentiny v tom samém roce ale ukazují, že role MMI jako původce choanální atresie nabývá pravděpodobnějších rysů díky tomu, že se objevila při léčbě dvoujaječných dvojčat MMI u obou sourozenců (Barbero et al., 2004). Barwell et al. (2002) teratogenní účinky CZ podkládají případem, kdy matce musel být během prvního trimestru (kdy se vyvíjí choany) zvýšena denní dávka MMI kvůli nezvladatelnému třasu a pocení na 60 mg. Novorozenec pak trpěl choanální atresíí. Autoři se domnívali, že za vznikem choanální atresie i dítěte by mohla stát samotná tyreotoxikóza matky. Jelikož ale nenašli žádné studie ani reporty na případy choanální atresie vyvolané mateřskou tyreotoxikózou, nemohli jí výskyt této vady s jistotou připsat.



Obrázek 2: *Novorozenec s aplasia cutis congenita s ještě viditelnými ulcerózními ploškami (dle Tasin, Chiodini, 2005)*

Aplasia cutis congenita (ACC) se projevuje jako lokalizované chybění kůže (nejčastěji epidermis a dermis, občas chybí i subkutánní vrstva) především v oblasti skalpu a může být spojena s podkožními defekty kraniálních kostí (Bihan et al., 2002).

Choanální atresie vzniká v důsledku špatné absorpce nasofaryngeální membrány, ke které dochází na konci druhého měsíce embryonálního vývoje (Wolf et al., 2006). Tato membrána může být kostěná (Barbero et al., 2004), směs kosti a blány (Barwell et al., 2002), pouze blanitá forma se nevyskytuje (Wolf et al., 2006). Objevuje se ve formě jedno- i oboustranné, přičemž první varianta je častější a lépe přehlédnutelná. Bilaterální choanální atresie se projeví brzy v novorozeneckém období tím, že ztěžuje dítěti dýchání, příjem potravy a musí se řešit chirurgicky (Barbero et al., 2004; Foulds et al., 2004; Myers a Reardon, 2005). Vyskytuje se přibližně v poměru 1:10000 (Gianantonio et al., 2001), udává se i 1:5000/7000 (Barbero et al., 2004). Tato patologie se řadí mezi další vady sdružené do syndromu CHARGE (C-coloboma, rozštěp, H-heart defect, srdeční vada, A-atresia choanae, R-retarded growth or/and development, zpomalený růst a/nebo vývoj, G-genital anomalies. Anomálie genitálu, E-ear anomalies and /or deafness, hluchota a/nebo anomálie ucha) (Foulds et al., 2004). Vedle již zmíněných vrozených vad se může po léčbě CZ u dětí vyvinout omezená supinace/rotace v obou pažích a radioulnární synostoze (Valdez et al., 2007) nebo další typ kongenitální poruchy



Obrázek 3: *Holčička s aplasia cutis congenita a obličejovou dysmorfii (dle Bowman et al., 2012).*

břišní stěny tzv. gastroschisis (Guignon et al., 2003). Většina autorů se shoduje v tom, že CZ/MMI by se měl minimálně v prvním trimestru těhotenství vynechat a nahradit PTU (Wilson et al., 1998; Barbero et al., 2004; Tasin et al., 2005; Wolf et al., 2006; Bowman et al., 2012).

Roli zde hraje i fakt, že u několika pacientů se objevila směs sice velice vzácných ale výrazných kongenitálních anomálií (aplasia cutis cogenita, umbilikální výstupek, zřetelný vitelointestinální kanálek, laryngomalacie, obličejová dysmorfie a podobně), což potvrzuje myšlenku embryopatie CZ/MMI, na příklad Bowman a Vaidya, (2011). Substitute PTU za MMI může být nicméně problémem v některých zemích, protože PTU nemusí být vždy a všude povolen či distribuován (Barbero et al., 2004), a proto musí lékaři i přes hlášený výskyt vrozených vad nadále používat CZ/MMI. Co se tedy týče CZ/MMI, začínají být uznávány jako teratogeny a malformace s nimi spojované jako součást charakteristické, i když relativně vzácné, embryopatie (Clementi et al., 1999; Wolf et al., 2006; Clementi et al., 2010; Bowman, Vaidya, 2011; Bowman et al., 2012).



Obrázek 4: *Téměř dvouletý chlapeček, matka léčena během těhotenství methimazolem, můžeme opět vidět obloukovité obočí, malý nos se širokou bází (dle Valdez et al., 2006).*

5. Závěr

Funkce mateřské štítné žlázy má obrovský vliv na správný vývoj dítěte během těhotenství. Nejcitlivějším obdobím, kdy hormony štítné žlázy, které jsou mateřského původu, ovlivňují vývoj nervové soustavy a štítné žlázy dítěte, je první trimestr těhotenství. Pokud je žena v době početí již sledována kvůli dysfunkci štítné žlázy, měla by ihned po potvrzení těhotenství navštívit lékaře, aby se dosavadní léčba upravila podle jejích aktuálních požadavků. Těhotenský skríníng štítné žlázy by se ale neměl vztahovat pouze na ženy s již poznanou dysfunkcí, ale na všechny těhotné. Přítomnost tyreoidálních protilátek a subklinická forma hypertyreózy a hypotyreózy se sice mohou obejít bez průvodních komplikací u ženy samotné, nicméně v těhotenství může ovlivnit vývoj dítěte, popřípadě i zdravotní stav matky.

Pokud je u ženy s tyreoidální dysfunkcí v počátcích těhotenství kontrola štítné žlázy zanedbána, popřípadě se na těhotenství přijde až ke konci prvního trimestru, může modelově nastat hned několik situací. Matce s neléčenou klinickou i subklinickou hypotyreózou hrozí během těhotenství větší riziko výskytu potratu, anémie, hypertenze, preeklampsie a předčasného porodu. Děti jsou pak ohroženy malformacemi oběhové soustavy, zhoršeným vývojem zraku či zpožděným vývojem nervové soustavy. V případě, kdy mateřská štítná žláza neprodukuje dostatečné množství tyroxinu, dochází k nedostatečnému pokrytí požadavků na zásobení dětského mozku tyroxinem a jeho vývoj může být nenávratně poškozen. Narodí se tak dítě se zhoršenými kognitivními a motorickými schopnostmi. Přítomnost tyreoidálních protilátek případně hypotyreózy u matky může pro dítě znamenat riziko kongenitální hypotyreózy. Ta může být přechodná či trvalá v závislosti na charakteru onemocnění matky. Trvalá kongenitální hypotyreóza je kromě zvýšeného množství tyreotropinu a nedostatku tyreoidálních hormonů spojena s výskytem kongenitálních malformací, s převažujícím výskytem vad cévního systému. Nízké hladiny tyreotropinu značí výskyt hypertyreózy. Na rozdíl od subklinické formy tohoto onemocnění, je klinická hypertyreóza spjata s horším zdravotním stavem matky i dítěte. Může vyústit v potraty, nižší porodní váhu novorozenců, odloučení placenty a dysplazie kyčelního kloubu. Aby nedošlo v těhotenství k žádné situaci spojené se smrtí či zhoršeným zdravotním stavem dítěte a matky, musí být matce podávány léky, které pomůžou dostat její štítnou žlázu pod kontrolu a udržet její funkci v normálních mezích.

Při léčbě mateřské hypotyreózy se používá levotyroxin. Obecně se doporučuje okamžitě při potvrzení gravidity zvednout denní dávku levotyroxinu o přibližně 30 %. Přestože nebyl potvrzen ani vyvrácen teratogenní vliv levotyroxinu, může špatně nastavené množství léku způsobit nemalé potíže. Ty nastanou v okamžiku, kdy ani navýšení dávky léku nezaručí dostatečné množství hormonů štítné žlázy pro matku i dítě, případně je dávka léku příliš vysoká. Nedostatečné množství tyroxinu by v tomto případě mělo v podstatě stejný efekt jako neléčená mateřská hypotyreoxinémie a mohl by být ohrožen neurologický vývoj dítěte. Příliš vysoké dávky levotyroxinu (potažmo tyroxinu) mohou u matky vést k vyvolání hypertyreózy, která může způsobit potrat, hypertyreózu a nižší porodní váhu novorozence. Při výpočtu denní dávky levotyroxinu v těhotenství by bylo rozumné se opírat o etiologii hypotyreózy každého pacienta a nezapomínat ani na škálu hodnot tyreotropinu, tyroxinu a trijodtyroninu vypočítanou přímo pro těhotné. Pokud se takový přístup spojí s pravidelnými prohlídkami rizikových pacientek (tím se rozumí budoucí matky, u kterých se vyvinula hypotyreóza v důsledku léčby Gravesovy choroby nebo rakoviny štítné žlázy, a mají tak vyšší pravděpodobnost, že u nich bude potřeba častěji přizpůsobovat množství léku), mělo by to zaručit podmínky pro nejpřesnější určení potřebné denní dávky levotyroxinu, a tím i co nejméně problémový průběh těhotenství a nejlepší vývoj dítěte.

V případě mateřské hypertyreózy jsou nejčastěji předepisovány antityreoidální léky propylthiouracil, carbimazol a jeho derivát metimazol. Teratogenicita těchto léků je stále předmětem diskuzí, především kvůli tomu, že většina hlášených případů připisovaných antityreoidálním lékům, je nepodloženého původu. I když je léčba propylthiouracilem v prvním trimestru spojována s výskytem situ inverzu, neonatální hypotyreózou, poškozením ledvin a aplasií cutis congenita, je to výskyt vskutku ojedinělý a výhody léčby nadále silně převažují nad pravděpodobností výskytu vrozené vady vyvolanou PTU. Navíc se ukazuje, že podáváním pouze dávek pro člověka doporučených, nevykazuje tento lék žádný teratogenní účinek. Už trochu jinak je nahlíženo na dvojici CZ/MMI. Carbimazolem způsobené embryopatie už jsou považovány za jasně charakterizovaný fenotyp. Jeho teratogennímu působení přidává na věrohodnosti několik důkazů. Jako první uvedme léčbu CZ u matek s vícečetným těhotenstvím, kdy se vrozené vady vyskytovaly u obou dětí (dvouvaječná dvojčata). Dalším důkazem je výskyt kombinace velice vzácných ale výrazných kongenitálních anomálií u několika pacientů. A do třetice teratogennímu účinku CZ nahrává

vznik choanální atresie u dítěte, jehož matce byla dávka tohoto léku navýšena v období, kdy se choany vytvářejí, tedy v prvním trimestru.

Při porovnání výsledků působení PTU a CZ/MMI musíme dojít k závěru, že přinejmenším v rámci prvního trimestru by měl být těhotným ženám s Gravesovou chorobou či hypertyreózou předepisován PTU a v případě potřeby by mohl být postupně v těhotenství nahrazován carbimazolem či metimazolem. K zodpovězení však nadále zůstává několik otázek. 1) Jak léčit ženy, které v prvním trimestru PTU nesnášejí dobře nebo jim musí být kvůli nelepšící se hypertyreóze dávka PTU neustále zvedána až daleko za hranici doporučeného maxima. 2) A čím nahradit CZ/MMI při jejich zařazení mezi teratogenní látky. Případně pokud bude možné je používat v těhotenství, jaké budou maximální povolené dávky. V současné době se jako možnost nabízí, podobně jako u léčby levotyroxinem, vysoce individuální přístup k pacientovi a častější kontroly v průběhu těhotenství.

6. Použitá literatura

1. **Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fisher GA, Larsen PR.** 2004 Timing and magnitude of increase in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241-249
2. **Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF.** 2002 Intrathyroidal fetal microchimerism in Grave disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:3315-3320
3. **Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S.** 2004 Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 292:691-695
4. **Bals-Pratsch M, de Geyter Ch, Müller T, Frieling U, Lerchl A, Pirke KM, Hanker JP, Becker-Carus C, Nieschlag E.** 1997 Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Human Reproduction* 12:896-904
5. **Barbero P, Ricagni C, Mercado G, Bronberg, Torrado M.** 2004 Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *American Journal of Medical Genetics* 129A:83-86
6. **Barwell J, Fox GF, Round J, Berg J.** 2002 Choanal atresia: the result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *American Journal of Medical Genetics* 111:55-56
7. **Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ.** 2009 Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160:985-991
8. **Bihan H, Vasquez MP, Krivitzky A, Cohen R.** 2002 Aplasia cutis congenita and dysmorphic syndrome after antithyroid therapy during pregnancy. *The Endocrinologist* 12:87-91
9. **BjØro T, Holmen J, Krüger Ø, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochman H.** 2000 Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol.* 143:639-647
10. **Bocian-Sobkowska J, Malendowicz LK, Wozniak W.** 1992 Morphometric studies on the development of human thyroid gland in early fetal life. *Histol Histopath* 7:415-420
11. **Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B.** 2012 Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *Q J Med* 105:189-193
12. **Bowman P, Vaidya B.** 2011 Suspected spontaneous reports of birth defects in the UK associated with the use of carbimazole and propylthiouracil in pregnancy. *Journal of Thyroid Research* vol. 2011, Article ID 235130, 5 pages, 2011. doi:10.4061/2011/235130
13. **Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L.** 2000 A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:536-539
14. **Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L.** 2001 Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:930-934
15. **Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Ørstavik KH, Hegedüs L.** 2005 High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5949-5953
16. **Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L.** 2009 Aggregation of thyroid autoantibodies in twins from opposite-sex pairs suggests that microchimerism may play a role in the early stages of thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4439-4443
17. **Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CAL, Cowger ML, David R, Fort P, Richman RA.** 1996 Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternalthyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies.* *J Clin Endocrinol Metab* 81:1147-1151
18. **Burrow GN, Klatskin EH, Genel M.** 1978 Intellectual development in children whose mothers received propylthiouracil during pregnancy. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 51:151-156
19. **Bülöw Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P.** 2002 Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4462-4469
20. **Bülöw Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB.** 2006A Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3830-3834
21. **Bülöw Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB.** 2006B Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 154:39-45
22. **Bülöw Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB.** 2007 An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3122-3127
23. **Calvo R, Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G.** 1990 Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 86: 889-899
24. **Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway C.** 1997 Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 12:544-550

25. **Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnel K, Ma T, Amette K, DeLong N, DeLong R.** 1994 Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 331:1739-44
26. **Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jørgensen T.** 2006 Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 154:21-28
27. **Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T, Laurberg P.** 2009 Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: Evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 94:833-839
28. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG.** 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239-245
29. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG.** 2006 Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 107:337-341
30. **Chabchoub G, Uz E, Maalej A, Mustafa CA, Rebai A, Mnif M, Bahloul Z, Farid NR, Ozcelik T, Ayadi H.** 2009 Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. *Arthritis Research & Therapy* 11:R106
31. **Chen CR, Pichurin P, Nagayama Y, Latrofa F, Rapaport B, McLachlan SM.** 2003 The thyrotropin receptor autoantigen in Grave's disease is the culprit as well as the victim. *J Clin Invest* 111:1897-1904
32. **Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME.** 2008 Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112:85-92
33. **Clementi M, Gianantonio di E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R.** 1999 Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 83:43-46
34. **Clementi M, Gianantonio di E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P, SAFE-Med study group** 2010 Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E337-E341
35. **Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, Seed P, Girling J.** 2008 A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 137: 61-66
36. **Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG.** 1988 Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 72:108-112
37. **Dessailloud R, Hober D.** 2009 Viruses and the thyroiditis: an update. *Virology Journal* 6:5 doi:10.1186/1743-422X-6-5
38. **Devi L, Tandon R, Kumari I, Huria A, Goel P.** 2010 Thyrotoxicosis in pregnancy complicated by propylthiuracil-induced hepatitis. *Thyroid Science* 5:CLS1-3
39. **Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G.** 1999 A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2502-2506
40. **Dunn JT.** 1998 Editorial: What's happening to our iodine? *J Clin Endocrinol Metab* 83:3398-3400
41. **Dussault JH, Fisher DE.** 1999 Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 93:15-20
42. **Effraimidis G, Strieder TGA, Tijssen JGP, Wiersinga WM.** 2011 Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 164:107-113
43. **Eriksson N, Tung JY, Kiefer AK, Hinds DA, Francke U, Mountain JL, Do CB.** 2012 Novel associations for hypothyroidism include known autoimmune risk loci. *PLoS ONE* 7(4): e34442. doi:10.1371/journal.pone.0034442
44. **Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, Modigliani E, Boutron-Ruault MC, Chérié-Challine L, Legrand M, Hercberg S, Castetbon K.** 2009 Serum thyrotropin and free thyroxine reference ranges as defined in disease-free sample of French middle-aged adults. *Clin Chem Lab Med* 47:1497-1505
45. **Feki M, Omar S, Menif O, Tanfous NB, Slimane H, Zouari F, Rezigua H, Chelly H, Kaabachi N.** 2008 Thyroid disorders in pregnancy: Frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. *Clinical Biochemistry* 41:927-931
46. **Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P.** 1999 Evaluation of the adequacy of the levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:924-929
47. **Foo A, Leslie H, Carson DJ.** 2002 Confirming congenital hypothyroidism identified from neonatal screening. *The Ulster Medical Journal* 71: 38-41
48. **Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S.** 2004 Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 132A:130-135
49. **Gianantonio di E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon J, Clementi M.** 2001 Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 64:262-266
50. **Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, Lim EM.** 2008 Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *MJA* 189:250-253
51. **Goswami B, Patel S, Chatterjee M, Koner BC, Saxena A.** 2009 Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil* 10: 207-12
52. **Grant DB, Smith I.** 1988 Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales, and Northern Ireland 1982-4. *British Medical Journal* 296:1355-1358
53. **Grün JP, Meurist S, de Nayer P, Glinöer D.** 1997 The thyrotrophic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clinical Endocrinology* 46:719-725

54. **Guignon AM, Mallaret MP, Jouk PS.** 2003 Carbimazole-related gastroischis. *Ann Pharmacother* 37:829-831
55. **Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R.** 2011 Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS ONE* 6(8): e22552. doi:10.1371/journal.pone.0022552
56. **Guyton AC, Hall JE.** Textbook of medical physiology. 9Th ed. Philadelphia :Saunders, 1996. 43, 1148 s. ISBN 0-7216-5944-6
57. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ.** 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549-555
58. **Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ.** 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11:170-174
59. **Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L.** 2006 The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* 154:29-38
60. **Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hofman A, Jaddoe VVW, Visser W, Steegers EAP, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H.** 2010 Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4227-4234
61. **Hoermann R, Eckl W, Hoermann C, Larisch R.** 2010 Complex relationship between free thyroxine and TSH in the regulation of thyroid function. *Eur J Endocrinol* 162:1123-1129
62. **Holm IA, Manson JAE, Michels KB, Alexander EK, Willet WC, Utiger RD.** 2005 Smoking and the other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 165:1606-1611
63. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE.** 2002 Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-499
64. **Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, Cepkova J, McGrath C, Maly J.** 2010 Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk finding. *Eur J Endocrinol* 163:645-650
65. **Ishikawa N.** 2008 The relationship between neonatal developmental dysplasia of the hip and maternal hyperthyroidism. *J Pediatr Orthop* 28:432-434
66. **Izhar R, Ghani I.** 2002 Aplasia cutis congenita and antithyroid drugs. *J Pak Med Assoc* 52:526-528
67. **Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Rijn RR, Smets AM, Smit BJ, de Vildejr JJ, Vulsma T.** 2007 Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2984-2991
68. **Klitsch M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M.** 2001 Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2494-2498
69. **Klitsch M, Immel UD, Kehlen A, Schwaiger P, Mustafa T, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M, Hoang-VU C.** 2006 Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *Eur J Endocrinol* 154:237-241
70. **Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H.** 2000 Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 143:485-491
71. **Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P.** 2001 Serum Tg- a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3599-3603
72. **Kobilková J, Dušková J.** *Základy cytopatologie*. 1.vyd. Praha: Karolinum, 2006. 210 s., [2] l.obr.přil. (Učební texty Univerzity Karlovy v Praze). ISBN 80-246-1143-0.
73. **Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ.** 2006 Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 117:161-167
74. **La'ulu SL, Roberts WL.** 2007 Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clinical Chemistry* 53:1658-1664
75. **Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, del Carmen Arufe M, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G.** 2003 Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 111:1073-1082
76. **Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, Velkeniers B, Kaufman JM, Deforce D.** 2011 Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *PLoS ONE* 6(12): e29646. doi:10.1371/journal.pone.0029646
77. **Límanová Z, Němec J, Zamrazil J.** *Nemoci štítné žlázy : diagnostika a terapie*. 1.vyd. Praha: Galén, 1995. 197 s. (Folia oractica, Sv. II). ISBN 80-85824-25-6
78. **Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD.** 2009 The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 19:269-275
79. **Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA.** 1990 Increased need for levothyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91-96
80. **Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA.** 2006 Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4873-4880

81. **Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto E.** 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1084-1094
82. **Marshall JR, Hammond CB, Ross GT, Jacobson A, Rayford P, Odell WD.** 1968 Plasma and urinary chorionic gonadotropin during early human pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 32:760-764
83. **McDougall IR.** Thyroid disease in clinical practice, 1-28, Oxford University Press 1992
84. **Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, Burrioni M, Cacciari E, Calaciura F, Cassio A, Chiovato L, Costa P, Leonardi D, Martucci M, Moschini L, Pagliardini S, Parlato G, Pignero A, Pinchera A, Sala D, Sava L, Stoppioni V, Tancredi F, Valentini F, Vigneri R, Sorcini M.** 2005 Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 153:765-773
85. **Millar LK, Winh DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH.** 1994 Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84:946-949
86. **Moleti M, Presti VPL, Mattina F, Mancuso A, de Vivo A, Giorgianni G, Di Bella B, Trimarchi F, Vermiglio F.** 2009 Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 160:611-617
87. **Moore KL, Persaud TVN.** Zrození člověka : embryologie člověka s klinickým zaměřením. 1.české vyd. Praha: ISV, 2002 . 564 s. (Lékařství) . ISBN 80-85866-94-3.
88. **Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K.** 1997 Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3633-3636
89. **Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I.** 1997 Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule.* *J Clin Endocrinol Metab* 82:3099-3102
90. **Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, Visser TH, Williams FLR.** 2004 The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2824-2831
91. **Myers AK, Reardon W.** 2005 Choanal atresia- a recurrent feature of foetal carbimazole syndrome. *Clinical Otolaryngology* 30:364-383
92. **Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H.** 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587-2591
93. **Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A.** 2010 Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1699-1707
94. **Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A.** 2011 Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E920-E924
95. **Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M, and the study group for congenital hypothyroidism*** 2002 A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from Italian registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 87: 557-562
96. **Orito Y, Oku H, Kubota S, Amino N, Shimogaki K, Hata M, Manki K, Tanaka Y, Sugino S, Ueta M, Kawakita K, Nunotani T, Tatsumi N, Ichihara K, Miyauchi A, Miyake M,** 2009 Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1683-1688
97. **Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, Bagislar S, Mustafa CA, Gursoy A, Akarsu N, Toruner G, Kamel N, Gullu S.** 2006 Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *European Journal of Human Genetics* 14:791-797
98. **Pillar N, Levy A, Holcberg G, Sheiner E.** 2010 Pregnancy and perinatal outcome in women with hyperthyroidism. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 108:61-64
99. **Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, Vijlder JJ.** 2003 Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow-up study. *Clinical Endocrinology* 59:282-288
100. **Rahman D, Fatima P, Banu J.** 2008 Thyroid disorders in female subfertility. *JCMCTA* 19:46-50
101. **Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, Jørgensen T, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H.** 2002 Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in a Danish population: effect of geography, supplements and food choice. *British Journal of Nutrition* 87:61-69
102. **Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MD** 1997 Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Archives of Diseases in Childhood* 76: 411-415
103. **Renné C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, Holzer K, Encke A, Wahl RA, Bechstein WO, Usadel KH, Hansmann ML, Badenhoop K.** 2004 Thyroid fetal male microchimerism in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Grave's disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5810-5814
104. **Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M.** 1996 The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 334:821-827
105. **Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O.** 2009 Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 68:609-617

106. **Rosenthal M, Addison GM, Price DA.** 1988 Congenital hypothyroidism: increased incidence in asian families. *Archives of Disease in Childhood* 63: 790-793
107. **Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, Corbetta C, Mosca F, Chiumello G, Weber G.** 2010 Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Italian Journal of Pediatrics* 36:24-28
108. **Seissler J, Wagner S, Schott M, Lettmann M, Feldkamp J, Scherbaum WA, Morgenthaler NG** 2000 Low frequency of autoantibodies to the human Na⁺/I⁻ symporter in patients with autoimmune thyroid disease.* *J Clin Endocrinol Metab* 85:4630-4634
109. **Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF.** 1990 Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 264: 1422-1425
110. **Stárka L.** Aktuální endokrinologie : vybrané kapitoly ze současné aktuální problematiky endokrinologie. Praha : Maxdorf, 1999. 738 s. ISBN 80-85912-10-4.
111. **Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB.** 2011 Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 96:0000-0000
112. **Taghavi M, Saghafi N, Shirin S.** 2009 Outcome of thyroid dysfunction in pregnancy in Mashad, Iran. *Int J Endocrinol Metab* 2:82-85
113. **Tasin L, Belli S, Chiodini E.** 2005 Aplasia cutis congenita and methimazole. A case report and literature review. *Eur J Pediatr Dermatol* 15:117-120
114. **Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C.** 2006 Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 354:2783-2793
115. **Thevarajah M, Chew YY, Lim SC, Sabir N, Sickan J.** 2009 Determination of trimester specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in Malaysian women. *Malaysian J Pathol* 31:23-27
116. **Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF.** 1999 Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions* *J Clin Endocrinol Metab* 84:4656-4664
117. **Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, Barbesino G, Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF.** 2003 Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet* 73:736-747
118. **Tozzoli R, Giavarina D, Villalta D, Soffiati G, Bizzaro N.** 2008 Definition of reference limits for autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin in a large population of outpatients using an indirect method based on current data. *Arch Pathol Lab Med* 132:1924-1928
119. **Vaidya B, Anthony s, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison s, Bilous R.** 2007 Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92:203-207
120. **Valdez RM, Barbero PM, Liascovich RC, De Rosa LF, Aguirre MA, Alba LG.** 2007 Methimazole embryopathy: a contribution to defining the phenotype. *Reproductive Toxicology* 23:253-255
121. **van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJM, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsma T.** 1997 Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 336:21-26
122. **Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carlé A, Laurberg P, Bülow Pedersen I, Rasmussen LB, Ovesen L, Jørgensen T.** 2007 Effect of a mandatory iodization program on thyroid gland volume based in individuals' age, gender, and preceding severity of dietary iodine deficiency: a prospective, population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1397-1401
123. **Viswanath AK, Avenell A, Phillip S, Acharya SH, MacLennan G, Dalziel K, Pereira O, Copland SA, Bevan JS, Abraham P.** 2007 Is annual surveillance of all treated hypothyroid patients necessary? *BMC Endocrine Disorders* 7:4 doi:10.1186/1472-6823-7-4
124. **Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC.** 2005 Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 106:1365-71
125. **Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P.** 2010 Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1095-1104
126. **Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, Zhou J, Mao J, Yu X, Li J, Chen Y, Xue H, Fan C, Wang H, Zhang H, Li C, Zhou W, Gao B, Shang T, Zhou J, Ding B, Ma Y, Wu Y, Yu H, Liu W.** 2011 The prevalence of the thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 164:263-268
127. **Wasserstrum N, Anania CA.** 1995 Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 42:353-358
128. **Weetman AP, McGregor AM, Lazarus JH, Hall R.** 1982 Thyroid antibodies are produced by thyroid-derived lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 48: 196-200
129. **Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D.** 1998 Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet* 75:220-222
130. **Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG.** 2012 Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 119:315-320

131. **Wolf D, Foulds N, Daya H.** 2006 Antenatal carbimazole and choanal atresia. A new embryopathy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 132:1009-1011
132. **Yanai N, Shveiky D.** 2004 Fetal hydrops, associated with maternal propylthiouracil exposure, reversed by intrauterine therapy. Ultrasound Obstet Gynecol 23:198-201
133. **Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK.** 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) Trial. J Clin Endocrinol Metab 95:3234-3241