

Štítina žľaza a poruchy fertility

Prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.
1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

ÚVOD

Choroby štítnej žľazy patria medzi najčastejšie endokrinopatie u žien vo fertilnom veku a z endokrinopatií sú po syndróme polycystických ovárií (PCOS) na druhom mieste príčin infertility. Je známe, že os hypotalamus - hypofýza - štítina žľaza, ako aj samotné hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú ováriálny cyklus, a tým aj reprodukčné schopnosti u žien. Nedávna štúdia u zdravých žien dokumentovala významnú asociáciu medzi hladinami cirkulujúcich tyroidálnych hormónov a poruchami menštruačného cyklu (MC), ale aj medzi hladinami hormónov a sexuálnymi steroidmi, najmä estrogénmi a gestagénmi. Tieto údaje ukazujú jednoznačne na vzťah medzi funkciou štítnej žľazy a reprodukčnými funkciami u žien.

HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽĽAZY A OVARIÁLNY CYKLUS

Hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú sekréciu gonadotropínov, najmä luteinizačného hormónu (LH). Taktiež ovplyvňujú periférny metabolizmus sexuálnych steroidov, a to cez zmeny hladiny sex hormone binding globulínu (SHBG), prípadne prostredníctvom zmien aktivity tzv. aromatazy, t. j. enzýmu, ktorý metabolizuje androgény na estrogény v periférnych tkanivách. Prostredníctvom negatívnej spätnej väzby, a teda zmien hladiny tyreoliberínu (TRH), majú hormóny štítnej žľazy vplyv na sekréciu prolaktínu (PRL), ktorý výrazne zasahuje do ováriálneho cyklu. Štúdie z posledných rokov odhalili receptory pre tyroidálne hormóny priamo na granulózových bunkách ovárií, a preto sa predpokladá aj priamy vplyv tyroidálnych hormónov na ováriá. Hormóny štítnej žľazy sú potrebné aj pre normálnu luteálnu fázu a normálnu funkciu corpus luteum, preto ich nedostatok veľmi často vedie k luteálnej insuficiencii. Keďže trijódtyronín a tyroxín sú potrebné aj pre tvorbu niektorých koagulačných faktorov, najmä von Willebrandovho faktora (vWF), ich nedostatok môže spôsobiť nadmerné menštruačné krvácanie, a to aj bez ovplyvnenia ováriálneho cyklu. Na základe uvedených údajov, choroby štítnej žľazy môžu ovplyvniť reprodukčné funkcie žien a viesť k poruchám menštruačného cyklu, k poruchám fertility, ale aj k problémom už počas gravidity.

Najčastejšie tyreopatie, ktoré vedú k uvedeným zmenám reprodukcie, sú poruchy funkcie štítnej žľazy, t. j. hypotyreóza a hypertyreóza, avšak s niektorými poruchami, napríklad včasnými abortami, sa spája aj samotná autoimunitná tyreoiditída (AIT).

AUTOIMUNITNÁ TYREOIDITÍDA

AIT je najčastejšou orgánovo špecifickou autoimunitnou chorobou s predominantným výskytom u žien. Je spôsobená tvorbou auto-protilátok proti štruktúram štítnej žľazy, pričom tieto protilátky môžu viesť k jej deštrukcii a hypofunkcii (Hashimotova choroba) alebo k stimulácii (Gravesova choroba). U niektorých pacientov AIT prebieha roky bez poruchy funkcie štítnej žľazy. Údaje z literatúry však potvrdzujú, že aj eufunkčná AIT môže viesť k poruchám fertility, ako aj ku komplikáciám gravidity. Ženy s pozitívou protilátok proti tyreoperoxidáze (aTPO), ale aj proti tyreoglobulínu (aTG) majú 3-5 násobne vyššie riziko spontánneho potratu, abrupcie placenty, preeklampsie, predčasného pôrodu a ďalších komplikácií.

Príčiny abortov pri eufunkčnej AIT sú stále diskutované. Jednou z nich by mohla byť prítomnosť subklinickej hypotyreózy. Avšak nedávno publikovaná štúdia japonských autorov ukázala, že riziko abortov u žien s pozitívou aTPO bolo významne vyššie aj pri liečbe levotyroxínom. Prítomnosť TPO v uvedených štruktúrach by mohla byť príčinou vyššieho rizika abortov, to si však vyžaduje ďalší výskum. Liečba eutyreózných žien s AIT je stále intenzívne diskutovaná a kontroverzná. Liečba levotyroxínom sa zdá byť efektívna len v prípade subklinickej hypotyreózy. Nedávna metaanalýza sledovala efekt substitučnej liečby levotyroxínom na počet gravidít, počet živých pôrodov a počet abortov u žien s AIT a subklinickou hypotyreózou, a tiež v skupine žien s AIT a eutyreózou.

Po liečbe tyroxínom sa počet gravidít aj živých pôrodov zvýšil významne u žien so subklinickou hypotyreózou, nie však u žien s eufunkčnou AIT. Podobne to bolo aj pri počte abortov, ktorý sa znížil po liečbe len u žien so subklinickou hypotyreózou, nie však u žien s eufunkčnou AIT. Tieto výsledky hovoria proti liečbe levotyroxínom u eufunkčných žien s AIT. Predpokladá sa však, že v prvom trimestri u týchto pacientok sa častejšie vyvinie subklinická hypotyreóza, preto sa odporúča častejšie sledovanie hladiny TSH.

PRIMÁRNA HYPOTYREÓZA

Prevalencia primárnej hypotyreózy u žien v reprodukčnom veku sa pohybuje medzi 2-5%. Primárna hypotyreóza je najčastejšou príčinou porúch menštruačného cyklu a fertility, čo môžeme pozorovať u 25-60% hypotyreózných žien. Najčastejšou poruchou menštruačného cyklu pri primárnej hypotyreóze je oligo-/amenorea, a to v dôsledku zvýšených hladín PRL, prípadne



v dôsledku luteálnej insuficiencie, ktorá je pri tomto ochorení častá. Zriedkavejšou poruchou cyklu je nadmerné krvácanie, t. j. hypermenorea, resp. menorágia, ktoré vznikajú taktiež v dôsledku luteálnej insuficiencie, avšak podieľa sa na nich aj porucha hemostázy, a to z dôvodu nedostatku von Willebrandovho faktora (tzv. získaná von Willebrandova choroba), ako aj poruchy agregability trombocytov. V štúdií Abalovicha a spol., pacientky, ktoré

mali aspoň jeden spontánny abortus vo včasnej fáze, mali významne vyššie hladiny TSH a významne nižšie hladiny FT4 než ženy bez abortov. Neskoršia štúdia autorov Verma a spol. na skupine 394 infertilných žien demonštrovala, že 23,9% z nich malo TSH vyššie ako 4,2 mIU/l. Po liečbe levotyroxínom takmer 80% z nich do roka otehotnelo. Na rozdiel od týchto štúdií z Dánska, publikovaná v r. 2015 na skupine 11 565 žien nenašla asociáciu medzi hladinou TSH a rizikom abortov, rovnako ani medzi hladinou aTPO protilátok a rizikom abortov. Mierna hypotyreóza však bola významne asociovaná s rizikom infertility. Ďalšie štúdie ukázali, že hypotyreózne ženy majú významne zníženú pravdepodobnosť dosiahnuť graviditu nielen spontánne, ale aj po IVF v porovnaní s eutyreóznymi ženami, a to aj napriek substitúcii levotyroxínom. Nielsen manifestná, ale aj subklinická hypotyreóza môže ovplyvniť reprodukčné schopnosti ženy, vrátane vyššieho rizika potratov, preeklampsie, gestačnej hypertenzie a ďalších komplikácií gravidity. Je preto potrebné zvažovať liečbu levotyroxínom aj u žien v subklinickom štádiu hypotyreózy. Podľa Amerických guidelines z r. 2017, je liečba levotyroxínom v gravidite indikovaná u žien s pozitívou aTPO, ak je TSH nad referenčnú hodnotu každého pracoviska alebo laboratória. Ak dané pracovisko nemá vlastnú referenčnú hodnotu, odporúča sa používať ako referenčnú hodnotu hladinu TSH 4 mIU/l. Ak sa u pacientky plánuje IVF, v tom prípade sa hranica TSH pre indikáciu substitučnej liečby posúva na 2,5 mIU/l. V posledných rokoch sa vedú diskusie o indikovaní liečby levotyroxínom u všetkých gravidných žien s hodnotou TSH nad 2,5 mIU/l, úroveň dôkazov je pre túto indikáciu však stále nízka. Taktiež sa vedú diskusie aj o paušálnom vyšetrení TSH a aTPO protilátok u všetkých tehotných žien, s rozdielnymi názormi a taktiež nedostatočnou úrovňou dôkazov. V Slovenskej republike je od roku 2009 platné Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (OU MZ SR z roku 2009) pre diagnostiku a liečbu autoimunitných ochorení štítnej žľazy u žien v období tehotenstva, ktoré odporúča paušálny skrining TSH a aTPO u všetkých gravidných žien.

HYPERTYREÓZA

Hypertyreóza je taktiež sprevádzaná poruchami menštruačného cyklu a fertility, avšak tieto poruchy nie sú také časté ako pri hypotyreóze. Hypertyreóza je charakterizovaná zvýšenými hladinami SHBG, následkom čoho dochádza k poklesu voľných estrogénov aj androgénov, čo vedie spätnou väzbou k zvýšeniu pulznej sekrécie s následnou anovuláciou. Napriek tomu však veľká časť žien má pomerne dlho zachovaný ovulačný ako aj pravidelný menštruačný cyklus. Menštruačné krvácanie môže byť oslabené, keďže dochádza zároveň k zvýšenej tvorbe faktora VIII a von Willebrandovho faktora, čo spôsobuje hyperkoagulačný stav. Liečbou treotoxikózy sa uvedené poruchy cyklu, ako aj hyperkoagulačný stav upravujú. Štúdie uvádzajú približne 5-6% prevalenciu infertility u hypertyreózných žien. Na druhej strane hypertyreóza v gravidite nie je častá, jej výskyt je medzi 0,1-0,4%.

Ak sa hypertyreóza manifestuje v gravidite, tak najčastejšie je to v prvom trimestri a obvykle ide o prvú manifestáciu choroby. V prípade, že je pacientka už liečená pre tyreotoxikózu antityroidálnymi liekmi, po otehotnení by mala ihneď kontaktovať endokrinológa, a ak je tyreotoxikóza v remisii, je potrebné lieky vynechať a monitorovať funkciu štítnej žľazy. Ak je tyreotoxikóza aktívna a vyžaduje si tyreostatickú liečbu aj počas gravidity, tyreostatiká je treba indikovať v čo najnižšej možnej dávke, ktorá je schopná kontrolovať aktivitu tyreotoxikózy a udržať ju v remisii. Ak sa rozhodujeme pre tyreoidektómiu, v gravidite, najvhodnejším obdobím pre pacientku aj plod je druhý trimester gravidity.

ZÁVER

Tyreopatie ovplyvňujú nielen schopnosť ženy otehotnieť, ale výrazne zasahujú aj do priebehu gravidity a vývoja plodu. Z tohto dôvodu si manažment chorôb štítnej žľazy počas tehotenstva vyžaduje špeciálnu pozornosť, pretože nesprávna liečba tyreopatií, môže mať vážne následky nielen pre samotnú graviditu, ale aj pre plod. Je potrebná úzka spolupráca viacerých špecialistov, najmä gynekológa a endokrinológa.