

AUTOIMUNITNÍ TYREOIDITIDA A NEPLODNOST

MUDr. David Karásek, Ph.D.¹, doc. MUDr. Ivana Oborná, Ph.D.², doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹

¹III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

²Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc

Choroby štítné žlázy mají úzký vztah k reprodukci. Autoimunitní tyreoiditida může být i bez poruchy funkce štítné žlázy asociována s neplodností, opakovaným potrácením a selháním metod asistované reprodukce. U žen z neplodných párů je v porovnání s fertilitními ženami signifikantně vyšší výskyt autoimunitní tyreoiditidy. Především to platí pro ženy s ovariálním faktorem neplodnosti, s tubárním faktorem a s endometriózou. Proto je systematické vyšetřování nejen funkce štítné žlázy, ale i protilátek proti štítné žláze u neplodných žen nezbytné. V případě zjištění autoimunitní tyreoiditidy je důležitá úzká spolupráce endokrinologa s gynekologem v období před početím, během gravidity i v poporodním období.

Klíčová slova: autoimunitní tyreoiditida, neplodnost, protilátky proti štítné žláze, hypotyreóza, hypertyreóza.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND INFERTILITY

Thyroid gland plays an important role in reproduction. Autoimmune thyroiditis with, or without thyroid dysfunction could be associated with infertility, pregnancy loss, and assisted reproduction failure. The prevalence of autoimmune thyroiditis in women of infertile couples is significantly higher compared to fertile controls, particularly in women with ovarian factor of infertility, tubal factor of infertility and in women with endometriosis. Thus, systemic assessment not only of thyroid function, but also of antibodies against thyroid gland seems to be necessary in these women. If the diagnosis of autoimmune thyroiditis is made out, a close collaboration of endocrinologist and gynecologist is important in period before conception, during pregnancy and also in postpartum period.

Key words: autoimmune thyroiditis, infertility, antibodies against thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Interní Med. 2007; 9(9): 394–397

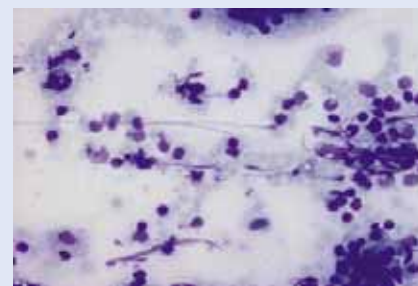
Neplodnost je celosvětovým problémem, na jehož řešení jsou každoročně vynakládány nemalé finanční prostředky. Může být způsobena neschopností páru otěhotnět (sterilita) či opakovaným potrácením plodu (infertilita). Příčiny neplodnosti mohou být různé. Udává se, že ve 30–40% je příčina neplodnosti na straně muže, v 35–50% na straně ženy a ve 20% je na straně muže i ženy zároveň. U 10–15% neplodných párů příčinu nelze zjistit.

Pár je považovaný za neplodný tehdy, pokud nedojde k početí za jeden rok při pravidelném nechráněném styku nejméně dvakrát týdně (6, 21). Tento přístup je ovšem nutno individualizovat podle věku partnerů či v případě známé diagnózy vylučující graviditu apod. K nejčastějším příčinám neplodnosti u žen patří faktory tubární (neprůchodnost či stavy po odnětí vejcovodů), ovariální (anovulace, předčasná ovariální selhání, syndrom polycystických ovaríí) a endometrióza. Méně často jsou diagnostikovány genetické příčiny, vrozené vady, endokrinní poruchy, trombofilní stavy, imunologické příčiny neplodnosti apod. U mužů zahrnuje tzv. andrologický faktor neplodnosti pokles kvality spermatu, epididymální blokádu chámovodů, varikokélu, koitální problémy, závažná systémová onemocnění, imunologické abnormality, genetické příčiny a vrozené vady, stavy po úrazech či operacích, endokrinní choroby a další méně časté příčiny. Prevalence neplodnosti manželských párů je ve vyspělých státech kolem 13–14% (15, 7).

Mezi choroby, které mohou být asociovány s neplodností, patří mimo jiné i onemocnění štítné žlázy, a to především autoimunitní tyreopatie. Autoimunitní tyreopatie zahrnují autoimunitní tyreoiditidu a Graves-Basedowovu chorobu. Autoimunitní tyreoiditida (AT) je asi 10× častější než Graves-Basedowova choroba. Prevalence AT je v obecné populaci USA a evropských zemí udávána kolem 5%, asi 4–6× více jsou postiženy ženy. U žen středního a vyššího věku se AT vyskytuje až ve 20% (4, 5, 11, 25). AT je histologicky charakterizována přítomností kulatobuněčného infiltrátu ve štítné žláze, někdy s tvorbou zárodečných center a oxyfilní metaplázií tyreocytů (obrázek 1). Při ultrazvukovém vyšetření bývá štítná žláza hypoechogenní, nehomogenní, nerovných kontur, hůře ohraničená (obrázek 2). Často bývají zvýšené hladiny autoprotilátek proti štítné žláze – proti tyreoglobulinu (anti-TG) a proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO). U nás nejčastěji užívaná klasifikace dle Volpeho dělí AT na Hashimotovu tyreoiditidu, atrofickou tyreoiditidu, juvenilní lymfocytární tyreoiditidu, silentní tyreoiditidu a poporodní tyreoiditidu (25). AT může být provázena klinickou či subklinickou poruchou funkce štítné žlázy, bývá nejčastější příčinou hypotyreózy. Hypertyreóza je u AT méně častá a většinou přechodná. Nejčastější příčinou hypertyreózy je Graves-Basedowova choroba (obrázek 3). V její patogenезi se uplatňují protilátky proti receptoru pro tyreotropní stimulující hormon (anti-rTSH), které jej většinou stimulují. V případě jejich

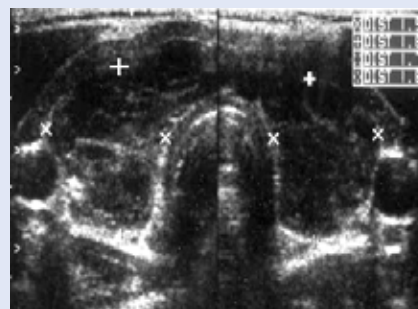
inhibičního vlivu se můžeme vzácně setkat i s hypertyreózou. Při ultrazvukovém vyšetření většinou na-

Obrázek 1. Autoimunitní tyreoiditida – cytologie z aspirační biopsie tenkou jehlou



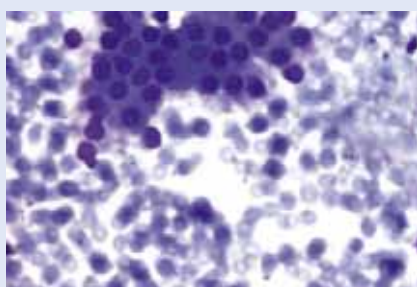
Jsou patrné četné lymfocyty i plazmocytů a skupinky tyreoidálních buněk, některé s onkocytární transformací.

Obrázek 2. Autoimunitní tyreoiditida – ultrazvukový obraz (Hashimotova struma)



Štítná žláza je difúzně hypoechogenní, nehomogenní, špatně ohraničená.

Obrázek 3. Graves-Basedowova choroba – cytologie z aspirační biopsie tenkou jehlou



Na pozadí erythrocytů jsou patné skupinky tyreocytů, v jejich marginálních partiích bývají četné vakuoly s koloidem, chybí lymfocyty.

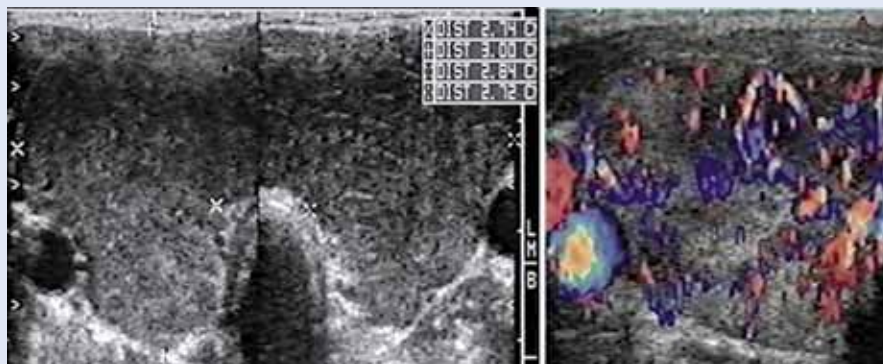
lézáme hypoechogenní štítnou žlázu se zvýšeným prokrvením (obrázek 4) (24, 25).

Vyšší prevalenci AT u neplodných žen potvrdilo několik prací. V metanalýze osmi studií z různých zemí, kterou provedl Poppe v roce 2003 a do níž zahrnul celkově 1621 neplodných žen a 933 kontrol, byl výskyt AT u neplodných 17 % a zdravých kontrol 9 % ($p < 0,0001$). Prevalence AT u neplodných žen v jednotlivých studiích kolísala od 8 do 31 % (21).

V jiné prospektivní studii Poppe et al. rozdělili 438 neplodných žen podle příčin neplodnosti (endometrióza, poruchy ovulace, tubární poruchy, „mužské“ příčiny a idiopatická neplodnost) a zjistili, že AT byla signifikantně asociována pouze s tzv. „ženskými“ příčinami neplodnosti (endometrióza, poruchy ovulace a tubární poruchy) (20). V pilotní studii, kterou jsme provedli na našem pracovišti, byl u žen z neplodných párů také signifikantně vyšší výskyt AT (25,8 % versus 9,8 %, $p < 0,05$) – graf 1. A to hlavně u žen s ovariálním faktorem neplodnosti (26,2 %), s tubárním faktorem (25,0 %) a s endometriózou (16,7 %). Naopak ve skupině s andrologickým faktorem neplodnosti byl výskyt AT srovnatelný s kontrolní skupinou (12).

Není zcela zřejmé, co je příčinou asociace mezi AT a neplodností žen. Jedním z důvodů je jistě porucha funkce štítné žlázy. Jak již bylo uvedeno, je AT nejčastější příčinou hypotyreózy, ale může být spojena i s hypertyreózou (25). Vliv poruch funkce štítné žlázy na reprodukční schopnosti žen je z větší části znám. Manifestní hypotyreóza (pokles volného tyroxinu, elevace hladin TSH) je často spojena s anovulačními cykly, oligomenoreou či amenoreou a neplodností. Hormony štítné žlázy mají přímý vliv na správnou funkci oocytů, luteálních buněk i buněk granulózy. Navíc je hypotyreóza spojena s poklesem gonadotropinů (zejména luteinizačního hormonu) a se zvýšením hladin prolaktinu, což vede ke snížené produkci ovariálních steroidů. Snížením hladiny hormonů štítné žlázy klesá produkce, a tím i hladina sex hormone binding globulinu (SHBG), zvyšuje se hladina volného testosteronu a dochá-

Obrázek 4. Graves-Basedowova choroba – ultrazvukový obraz (toxická struma)



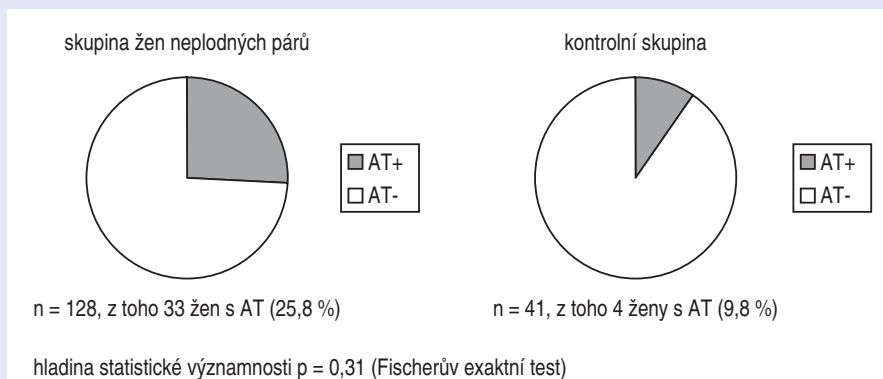
Štítná žláza je zvětšená difúzně hypoechogenní, zpočátku většinou homogenní a dobře ohraničená. V pravé části je zachyceno barevné mapování dopplerem dokumentující zvýšené prokrvení štítné žlázy („thyroid inferno“).

Tabulka 1. Základní charakteristiky skupiny žen neplodných párů

	ŽNP (n = 128)	Kontroly (n = 41)	Statistická významnost
věk (roky)	30,2 +/- 4,1	30,6 +/- 4,4	N. S.
TSH (mIU/l)	2,69 +/- 3,17	2,62 +/- 2,8	N. S.
volný tyroxin (pmol/l)	14,81 +/- 1,76	14,96 +/- 1,81	N. S.
objem štítné žlázy (ml)	10,9 +/- 4,0	11,0 +/- 3,6	N. S.
ložiskové změny	20 (15,6 %)	6 (14,6 %)	N. S.
manifestní hypotyreóza	2 (1,6 %)	0 (0 %)	N. S.
subklinická hypotyreóza	6 (4,7 %)	1 (2,4 %)	N. S.
manifestní hypertyreóza	1 (0,8 %)	0 (0 %)	N. S.
subklinická hypertyreóza	1 (0,8 %)	0 (0 %)	N. S.

ŽNP – skupina žen neplodných párů, TSH – tyreotropní stimulující hormon, N. S. – statisticky nesignifikantní, data jsou vyjádřena jako průměr +/- směrodatná odchylka nebo jako počet (v závorce procentuální podíl). Pro srovnání spojitých veličin byl použit dvouvýběrový T-test, pro srovnání kategoriálních veličin Fischerův exaktní test.

Graf 1. Výskyt autoimunitní tyreoiditidy (AT) u žen neplodných párů



zí k nárůstu periferní aromatizace androstendionu na estron. Hypertyreóza může být provázena zvýšenou hladinou gonadotropinů, SHBG, estrogenů a androgenů (avšak díky zvýšení SHBG volné frakce těchto steroidů klesají), bývá také nízká hladina progesteronu. Změna koncentrace volných steroidů i přímý vliv tyroidálních hormonů způsobuje často anovulaci a luteální insuficienci. Hypertyreóza může být spojena s polymenoreou a metroragií, ale i s amenoreou a neplodností (6, 13, 21). Nicméně manifestní poruchy funkce štítné žlázy nejsou v souborech neplodných žen časté a v podstatě se jejich výskyt výrazně neliší od výskytu v běžné

populaci. Lincoln et al. našli manifestní hypotyreózu u 2 % neplodných žen (14), Arojoki et al. u 4 % neplodných žen (1). Také my jsme ve výše zmíněné studii zjistili celkem nízký výskyt manifestní poruchy štítné žlázy – v 1,6 % byla přítomna manifestní hypotyreóza, v 0,8 % hypertyreóza a průměrné hodnoty TSH i volného tyroxinu se stejně jako objem štítné žlázy a přítomnost ložiskových změn u neplodných žen ve srovnání s fertilitními kontrolami signifikantně nelišily (tabulka 1) (12).

Výskyt subklinické hypotyreózy (normální volný tyroxin, zvýšené hladiny TSH) je častější, Grassi et al. ji potvrdili u 4,6 % (9), Bohnet et al. u 11 %

neplodných žen (2). V našem souboru žen neplodných párů mělo subklinickou hypotyreózu (normální volný tyroxin, TSH nad 5 mIU/l) 4,7 % žen (tabulka 1) (12). Ve velkém souboru Novákové et al., zahrnujícím 2651 infertilních a sterilních žen, bylo zachyceno 6,3 % žen s hodnotou TSH nad 5,0 mIU/l, dalších 6,82 % žen mělo hodnotou TSH mezi 4,0 až 4,95 mIU/l, tzn. že 13,12 % žen mělo hladinu TSH nad 4,0 mIU/l (17). Četnost případů subklinické hypotyreózy je tedy evidentně modifikována tím, jakou hladinu TSH ještě považujeme za normální. Subklinická hypotyreóza je spojená s normální hladinou tyroxinu a neměla by být příčinou sterility, dává se však do souvislosti s opakovaným potrácením (13, 21) a možným abnormálním neuropsychickým vývojem dítěte. Psychologické testy dětí narozeným matkám, které měly v 17. týdnu gravidity hladiny TSH nad 98 percentil, vykazovaly v průměru o 4 body nižší IQ než děti matek s normální hladinou TSH (10), proto by subklinická hypotyreóza u žen plánujících graviditu či léčených pro neplodnost a samozřejmě také u již těhotných měla být léčena substitucí tyroxinem.

Některé studie nicméně dokládají, že pouhý výskyt AT i bez zjevné či subklinické poruchy funkce štítné žlázy dokumentované před koncepcí je spojen s neplodností, opakovaným potrácením a častějším selháním metod asistované reprodukce (21, 23). Možných vysvětlení může být více. První teorie klade důraz na snížení funkční rezervy štítné žlázy u žen s AT. Gravidita představuje období, kdy je nutná zvýšená produkce tyreoidálních hormonů. V prvním trimestru je plod zcela závislý na matce, ale i v dalším období je mateřský příspěvek na hladinách hormonů plodu značný (při narození představuje mateřská produkce asi 30 % tyroxinu v pupečnickové krvi) a jeho význam stoupá při fetálních tyreopatiích a nedostatečné produkci tyreoidálních hormonů plodem. Celková produkce tyreoidálních hormonů se v graviditě zvyšuje asi o 25–30 % (24). U podstatné části žen s AT, které měly před početím normální hladiny volného tyroxinu i TSH, byla během gravidity zaznamenána tendence k vývoji subklinické hypotyreózy. Pro snížení funkční rezervy štítné žlázy u žen s AT svědčil i v průměru asi 30 % pokles hladiny volného tyroxinu během gravidity, proto asi polovina z nich měla hladinu volného tyroxinu na konci gravidity pod dolním limitem normy (8). Vliv vývoje subklinické, či dokonce manifestní hypotyreózy během gravidity na opakované potrácení plodu dokládá i termín potratů, který spadá většinou do období prvního trimestru, kdy je plod absolutně závislý na matčině produkci tyreoidálních hormonů (3, 21).

Druhá teorie vysvětluje asociaci neplodnosti a AT bez poruchy funkce štítné žlázy prostřed-

nictvím imunologických mechanismů (21). Byly publikovány práce nacházející společný výskyt protilátek proti štítné žláze a ovariím, což může zčásti vysvětlovat asociaci AT a ovariální dysfunkce (26). Nicméně při opakovaném potrácení však zřejmě hraje roli spíše buněčná imunita. Podle této představy je AT jedním z projevů systémového autoimunitního postižení a představuje pouze jakýsi ukazatel alterace imunitního systému ženy, který je odpovědný za opakované potrácení. Tuto teorii podporuje např. nález zvýšené hladiny CD 5/20 lymfocytů u žen s AT a zvýšeným rizikem potrácení (22). Další teorie pak zdůrazňuje vyšší věk neplodných, který je rizikovým faktorem jak pro vlastní neplodnost, tak pro vznik AT (21). Zřejmě se budou uplatňovat všechny výše uvedené mechanismy. Tuto domněnku podporují výsledky jedné malé studie, kterou provedl Vaquero. Ukázal, že opakovaně potrácející ženy s AT profitovaly jak z podávání tyroxinu, tak z podávání vysoko dávkovaných imunoglobulinů, přičemž efekt podávání tyroxinu byl větší (29).

Do popředí zájmu se tak dostává možnost podávání malých dávek tyroxinu u žen s AT bez poruchy funkce štítné žlázy s cílem předejít možnosti vývoje hypotyreózy po koncepci. Navíc se ukazuje, že tato tzv. izohormonální léčba vede ke zklidnění autoimunitního procesu ve štítné žláze (24). Zatím však neexistuje dostatečné množství dat, které by tento postup jednoznačně doporučilo. Například v loňském roce publikovaná prospektivní práce italských autorů nenalezla rozdíl v úspěšnosti asistované reprodukce u žen s AT, které byly léčeny tyroxinem, ve srovnání s těmi, které léčeny nebyly (16). Rozhodnutí o léčbě by tedy mělo být zřejmě individuální. Dle dosavadních informací se zdá, že léčba tyroxinem by se měla zvážet tehdy, pokud je nalézán vysoký titr autoprotilátek proti štítné žláze, TSH je v horním pásmu normy a je-li přítomna struma (21, 25). Pokud žena otěhotní, ať již spontánně či díky metodám asistované reprodukce, je třeba opakovaně kontrolovat funkci štítné žlázy a včas zahájit či upravit substituční léčbu.

Nabízí se také otázka, zda má AT vztah k neplodnosti mužů. Vzhledem k mnohem nižší prevalenci AT u mužů je práci, které se věnují této otázce, podstatně méně. Je známo, že manifestní hypotyreóza je provázána oligospermii. Příčinou je zřejmě snížená hladina gonadotropinů a zvýšená hladina SHBG, která je provázána sníženou dostupností

volného testosteronu. Léčba těchto mužů tyroxinem vede k normalizaci parametrů spermatu. Také hypertyreóza může být provázána neplodností a abnormálním spermio gramem (7, 21, 30).

Subklinická hypotyreóza s poruchou množství, motility či morfologie spermií spojená není (21, 28). Na možnost společného autoimunitního procesu v patogenezi AT a některých forem mužské neplodnosti ukazuje nález vyššího výskytu protilátek proti štítné žláze u mužů s autoprotilátkami proti spermiím (18). Nicméně recentní studie Poppeho et al. neprokázala signifikantně vyšší prevalenci AT, subklinické či manifestní hypotyreózy u mužů s abnormálním spermio gramem a autoři studie u neplodných mužů systematický screening poruch štítné žlázy nedoporučují (19).

Závěrem lze shrnout, že AT je jedno z nejčastějších negynekologických onemocnění, které u neplodných žen nalézáme, a její výskyt je vyšší než pouhá porucha funkce štítné žlázy. Proto by gynekolog, kterého ženy vyhledají pro léčbu neplodnosti, měl provést nejen vyšetření TSH, popřípadě volného tyroxinu, ale také vyšetření autoprotilátek proti štítné žláze. V případě abnormálního výsledku některého z výše uvedených testů by mělo následovat komplexní vyšetření ženy endokrinologem, včetně vyšetření ultrazvukem. Pokud je zjištěna manifestní či subklinická porucha funkce štítné žlázy, je indikovaná adekvátní léčba. Když je diagnostikována jen AT bez poruchy funkce štítné žlázy, je vhodné léčbu tyroxinem zvážit, pokud zjistíme vysoký titr autoprotilátek proti štítné žláze, TSH je v horním pásmu normy a/nebo je-li přítomna struma. Vždy je nutná dispenzarizace a pokud žena otěhotní, ať již spontánně či díky metodám asistované reprodukce, je třeba během gravidity opakovaně kontrolovat funkci štítné žlázy a včas zahájit či upravit substituční léčbu. Endokrinolog musí také zajistit další sledování ženy v následném období po porodu, kdy hrozí vzplanutí poporodní tyreoiditidy.

MUDr. David Karásek, Ph.D.
III. interní klinika FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, Olomouc 775 20
e-mail: david.karasek@fnol.cz

Literatura

1. Arojkki M, Jokimaa V, Juuti A, et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 127–131.
2. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet*. 1981; 2: 1278.
3. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768–1777.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.

5. Carpenter DO, Shen Y, Nguyen T, et al. Incidence of endocrine disease among residents of New York areas of concern. *Environ Health Perspect* 2001; 109 Suppl 6: 845–851.
6. Cibula D, Henzl MR, Živný J a kolektiv. *Základy gynekologické endokrinologie*, první vydání. Praha: Grada Publishing, 2002. 344 s.
7. Clyde HR, Walsh PC, English RW. Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fertil Steril* 1976; 27: 662–666.
8. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197–204.
9. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, et al. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 389–96.
10. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–555.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
12. Karásek D, Oborná I, Fryšák Z, et al. Autoimunitní tyreoiditida u žen z neplodných párů. *Prakt Gyn* 2006; 10: 152–155.
13. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063–1070.
14. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999; 44: 455–457.
15. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56: 192–193.
16. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1529–1533.
17. Nováková D, Madar J, Tolarová M, et al. Screening štítné žlázy u sterilních a infertilních dle hladin tyreotropinu. *DMEV* 2003; 6 (suppl. 2): 17–18.
18. Paschke R, Bertelsbeck DS, Tsalimalma K, et al. Association of sperm antibodies with other autoantibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 88–94.
19. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 363–366.
20. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12: 997–1001.
21. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149–161.
22. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, et al. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 84–86.
23. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 167–181.
24. Stárka L a kolektiv. *Aktuální endokrinologie*, první vydání. Praha: Maxdorf-Jesenius, 1999. 738 s.
25. Stárka L, Zamrazil V a kolektiv. *Základy klinické endokrinologie*, druhé rozšířené vydání. Praha: Maxdorf-Jesenius, 2005. 378 s.
26. Sterzl I, Nováková D, Vavřejnova V, et al. Thyroid, ovarian and adrenal antibodies in female patients with autoimmune thyroiditis. *Cas Lek Cesk* 1997; 136: 249–252.
27. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 811–816.
28. Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, et al. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril*. 2001; 76: 254–257.
29. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 43: 204–208.
30. Wortsman J, Rosner W, Dufau ML. Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. *Am J Med* 1987; 82: 207–212.

LYMESKÁ BORRELIÓZA A MUSKULOSKELETÁLNÍ SYSTÉM

MUDr. Martin Žurek

III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc

Lymeská borrelióza je infekční nemoc způsobená spirochetami rodu *Borrelia*. Onemocnění probíhá v několika fázích a jeho projevy jsou rozmanité. Muskuloskeletální potíže se mohou objevit ve všech fázích lymeské borreliózy. V časně fázi současně s erytema migrans se objevují artralgie bez objektivních příznaků kloubního zánětu a mohou přetrvávat řadu měsíců i let. Intermitentní artritida se manifestuje již v časně fázi borreliózy, je obvykle monoartikulární či oligoartikulární asymetrická. Frekvence atak intermitentních kloubních zánětů se s trváním onemocnění snižuje. Chronická lymeská artritida je velmi často omezena na jeden kloub, typicky koleno a jsou pro ni charakteristické velké recidivující kloubní výpotky. Diagnostika lymeské borreliózy s muskuloskeletálními projevy je komplexní – založená na typickém klinickém nález, sérologickém vyšetření (ELISA + konfirmační test Western blot – imunoblot). Základem léčby kloubních projevů lymeské borreliózy je dlouhodobé podávání antibiotické terapie.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, diagnostika, léčba.

LYME DISEASE AND MUSCULOSKELETAL SYSTEM

Lyme disease is an infectious disease caused by spirochetes of *Borrelia* strain. The disease course has several phases and its manifestation is diverse. Musculoskeletal complaints may present in any phase of Lyme disease. Artralgias occur in early phase together with erythema migrans without any objective finding on joints and may persist for many months or years. Intermittent arthritis that manifests already in early phase of borreliosis is usually monoarticular or oligoarticular and asymmetric. The frequency of flares of intermittent articular inflammations decreases with time. Chronic lyme arthritis is very frequently limited to one joint, typically a knee and is characterized by large recurrent joint effusions. The diagnosis of Lyme disease with musculoskeletal manifestation is complex and is based on typical clinical findings, serologic examination (ELISA + confirmatory test, Western blot, immunoblot). The base of treatment of articular manifestation of Lyme disease is a longterm antibiotic treatment.

Key words: Lyme disease, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2007; 9(9): 398–400

Definice a původce

Lymeská borrelióza je infekční onemocnění přenášené klíšťaty. Patogenem jsou spirochety rodu *Borrelia*. Příčinou lidského onemocnění jsou tři druhy borrelií, a to *Borrelia burgdorferi sensu stricto* vyskytující se v Severní Americe, *Borrelia afzelii* a *Borrelia garinii* vyskytující se v Evropě a Asii. Onemocnění bylo popsáno v roce 1977 jako epidemicky se vyskytující oligoartritida dětí a dospělých (17). V následujících letech byl rozpoznán systémový charakter lymeské borreliózy s postižením dermatologickým, muskuloskeletálním, kardiovaskulárním a s projevy onemocnění centrálního a periferního nervového systému.

Klinický obraz

Onemocnění obvykle probíhá v několika fázích. Pro časnou lokalizovanou formu onemocnění je charakteristický nálezy erytema migrans, který je patognomický pro lymeskou borreliózu. Erytema migrans (EM) se vyskytuje obvykle v oblasti axily, třísel, v okolí kolene, tedy obecně v místě přisátí klíštěte. EM většinou nečiní subjektivní potíže, někdy může svědit nebo být bolestivé. EM se objevuje za několik dní až několik týdnů po přisátí klíštěte. V časně fázi onemocnění se objevují nespecifické „chřipkovité příznaky“, jako jsou celková únavnost, bolesti hlavy a zvýšená tělesná teplota. Po týdnech až měsících

od přisátí klíštěte se onemocnění dostává do druhého stadia – časně diseminované fáze, která je spojena s neurologickými, kardiálními a kožními projevy erytema multiple, které se objevují mimo místo původního přisátí klíštěte. Chronické neurologické

Tabulka 1. Kritéria pro klasifikaci lymeské borreliózy (20)

- Erytema migrans pozorované lékařem. Kožní léze pomalu se rozšiřující během dnů nebo týdnů ve velkou okrouhlou lézi, často s centrálním projasněním. Solitární léze musí být minimálně 5 cm velká.
- Nejméně jedna následující klinická manifestace a současný laboratorní průkaz infekce.
- Kloubní projevy:
 - rekurentní ataky artritidy jednoho až několika kloubů s trváním několika týdnů až měsíců s objektivně ověřeným otokem, někdy přecházející v chronickou artritidu jednoho až několika kloubů
- Neurologické projevy:
 - lymfocytární meningitida, kranální neuritida, radikuloneuropatie
 - encefalomyelitida s průkazem produkce specifických protilátek v cerebrospinálním moku
- Kardiovaskulární projevy:
 - akutní začátek AV blokády II. a III. st. někdy asociovaný s myokarditidou
- Laboratorní průkaz:
 - izolace *B. burgdorferi* z tkání nebo tělních tekutin
 - detekce specifických protilátek proti borreliím metodami ELISA a konfirmační metodou imunoblot

a kožní potíže jsou charakteristické pro pozdní diseminovanou fázi onemocnění a mohou se objevit po měsících i letech od začátku onemocnění (19).

Muskuloskeletální příznaky se mohou objevit v jakékoliv fázi onemocnění lymeskou borreliózou, a patří mezi ně kloubní bolesti (artralgie) bez objektivních známek artritidy (kloubní zánět: bolest + otok + omezení pohybu + lokální zvýšení teploty nad kloubem) a dále kloubní bolest s přítomnými objektivními známkami zánětu (artrida). Objevují se také entezopatie, tendinitidy a postižení periartikulárních burz jako příznaky postižení měkkých tkání. Artralgie se objevují již v časně fázi onemocnění někdy ještě před projevy erytema migrans a mohou přetrvávat po řadu let. Intermitentní artritida je dalším projevem borreliózy. Asi v polovině případů ji předchází stěhovavé artralgie. Kloubní zánět je zpravidla mono- až oligoartikulární, typicky bývá postižen kolenní kloub. Vzácnější je polyartikulární forma, která někdy může připomínat i revmatoidní artritidu. Chronické kloubní postižení bývá mono- i oligoartikulární a objevuje se měsíce až roky od první manifestace erytema migrans. Charakteristickým nálezem pro tuto formu kloubního postižení je mírně bolestivý hydrops kloubu, který po evakuační punkci rychle recidivuje (18).

Vzácně se může vyskytnout i agresivní kloubní onemocnění se zúžením kloubní štěrbin, tvorbou