

Sledování štítné žlázy u těhotných žen (plošně)

MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková, Ph.D.

Endokrinologická ambulance Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Havlíčkův Brod

Těhotenství je obdobím zvýšených nároků na produkci hormonů štítné žlázy. Proto se často tyreopatie poprvé manifestují v graviditě a nepříznivě ovlivňují zdravotní stav matky i dítěte, zejména zůstanou-li delší čas nepoznány. Mohou vést ke komplikacím v průběhu těhotenství, při porodu a v poporodním období i k narušení vývoje dítěte. Autoimunitní tyreopatie bývají v oblastech s dostatečným přísunem nejčastější příčinou hypotyreózy v těhotenství. Jelikož nedostatek hormonů štítné žlázy se dá snadno léčit substitucí levotyroxiner, tato léčba může účinně snížit riziko komplikací v těhotenství také u eutyroidních žen s pozitivními protilátkami proti tyreoidální peroxidázě, doporučuje se být aktivní vyhledávání (screening) tyreoidálních onemocnění rozumným a efektivním opatřením vedoucím ke zlepšení zdravotního stavu populace. Finanční náročnost léčby levotyroxinem není velká. Plošný screening zaměřený na tyreoidální autoimunitu a dysfunkci se zdá být přínosnější než omezení testování pouze na ženy s rizikovými faktory. Pro hodnocení stavu štítné žlázy v těhotenství se doporučuje vyšetření TSH, anti-TPO protilátek a případně i FT₄. Vyšetření je nutné provést co nejdříve, optimálně v 5.–6. týdnu gravidity. V případě pozitivního screeningu musí definitivní diagnózu a rozhodnutí o léčbě učinit endokrinolog.

Hormony štítné žlázy ovlivňují fertilitu ženy, průběh gravidity a vývoj plodu. Plod je do 12.–16. týdne gravidity zcela závislý na mateřském tyroxinu (T₄), avšak určité množství T₄ přestupuje placentou od matky k plodu po celou dobu gravidity. Nejčastějším onemocněním štítné žlázy v našich podmínkách je autoimunitní postižení. To platí i u gravidních žen. Patří sem autoimunitní tyreoiditida (AIT) a Gravesova choroba. AIT nemusí vyvolávat funkční poruchu, avšak během zvýšené zátěže v graviditě se subklinická či manifestní hypotyreóza obvykle rozvine. Po porodu u takto postižených žen pak dojde ke vzniku poporodní tyreoiditidy. Důsledkem hypotyreózy (i subklinické) mohou být potraty, abrupce placenty, předčasné porody, nízká porodní hmotnosti novorozence či poruchy poporodní adaptace. Negativní dopad na psychomotorický vývoj dětí i na jejich intelekt byl jednoznačně prokázán [1, 8, 20]. Zatímco všeobecný screening si získává stále větší podporu [3], metody screeningu, tj. měřené proměnné a jejich hraniční hodnoty, jsou mnohem kontroverznější [16]. Navíc mohou být výsledky screeningu ovlivněny regionálními rozdíly, zejména dostatečností v oblasti přísunu jodu [17].

Spotřeba jodu v graviditě

Gravidita zvyšuje spotřebu jodu u těhotné ženy, nutným zvýšením tvorby tyreoidálních hormonů, změnami koncentrace vazebných proteinů, zvýšenými ztrátami jodu močí při zvýšené glomerulární filtraci. Plod potřebuje pro tvorbu vlastních hormonů štítné žlázy jod, který získává výhradně z organismu matky. V těhotenství je nutné zvýšit přísun jodu na 250 µg denně. Denní příjem jodu v našich podmínkách potravou odpovídá asi 150 µg denně. Proto

Česká endokrinologická společnost ČLS JEP a Česká pediatriká společnost ČLS JEP doporučují podávat těhotným a kojícím ženám plošně 100 µg kalium jodidu.

Všeobecný, nebo cílený screening?

Mezi odborníky se stále živě diskutuje o tom, zda má být screening tyreopatií u gravidních žen plošný, či cílený na rizikové skupiny. Avšak stále častěji se ozývají hlasy, že vyšetření štítné žlázy má být součástí prenatálního vyšetření všech právě otěhotnělých žen gynekologem [5, 26, 28]. Při vyšetřování pouze žen s rizikovými faktory unikne pozornosti důležitá část žen s významnou tyreoidální abnormalitou; v našem souboru by to bylo (podle volby faktorů) 44–70 % těhotných žen, které si již zasloužily sledování a léčbu [12, 26]. Významnými rizikovými faktory byly (z postupně navrhovaných) pouze tyreopatie v osobní a v rodinné anamnéze, a tyto údaje rozhodně nestačí k zachycení ani poloviny žen s již přítomnými laboratorními abnormalitami [12, 26]. Nově byly rizikové faktory rozšířeny i o věk nad 30 let podle doporučení ATA 2011 [24]. Avšak ani tento rizikový faktor nebyl při bližším zkoumání statisticky významný [22]. Zvýšení výtěžnosti screeningu není v tomto případě ovlivněno ani tak zařazením dalších rizikových faktorů, jako zvýšením počtu vyšetřených těhotných žen. Což lze za určitých podmínek chápat jako argument pro provádění plošného screeningu, přesněji vyšetření všech těhotných žen bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů. Rozsáhlejší a pravděpodobně všeobecný screening zaměřený na tyreoidální autoimunitu a tyreoidální dysfunkci v těhotenství lze považovat za žádoucí cílový stav [14]. Vskutku, jak se šíří povědomí o těchto

problémech mezi gynekology [7] a praktickými lékaři, je vzrůstající tendencí rozsáhlejší screening [10].

Kromě toho může screening rovněž umožnit dřívější rozpoznání potenciálních vážných problémů u žen bez jednoznačných rizikových faktorů, a protože léčba je relativně levná a snadná, může být screening efektivní i z hlediska nákladovosti [6, 27].

Jak screening provádět a koho pozvat k endokrinologickému vyšetření?

Jako užitečná se jeví kombinace stanovení koncentrací TPO-Ab a TSH v séru; možné přiřazení fT4.

Pro screening se obzvláště výtěžně zdají být TPO-Ab, a to zejména proto, že mohou umožnit včasné rozpoznání AIT, její náležitou léčbu [18] i dlouhodobé sledování pacientek. TPO-Ab jsou rovněž dobrým prediktorem PP [19], protože pozitivita TPO-Ab je argumentem pro pečlivé sledování poporodního průběhu s možným kolísáním hormonů a rizikem trvalé hypofunkce s možným vlivem na další těhotenství.

Stanovení TSH má při diagnostice poruch funkce štítné žlázy zásadní roli. Pomocí TSH získáme nej přesnější obraz o stavu štítné žlázy u těhotné ženy. Mezi odbornou veřejností panuje obecná shoda na tom, že hladiny TSH jsou nižší v raném těhotenství [23]. Zároveň se zdá, že nižší hodnoty jsou rovněž více žádoucí s ohledem na výsledek gravidity [4, 16]. TSH má diurnální variabilitu a pulzní sekreci. Maximální hladina TSH je mezi půlnocí a 4. hodinou ránní a minimum mezi 7. a 13. hodinou. Provedení odběru a stanovení hladiny TSH je vhodné provádět mezi 7.00 a 13.00 [13]. Ženy s pozitivními TPO-Ab nebo s vyššími TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny (zejména s ohledem na pravděpodobnou diagnózu AIT) a většina z nich by měla být léčena L-T4. Horní mez (cut-off) TPO-Ab a TSH pro pozitivní screening je zřejmě závislá na použité metodě; nám se při radioizotopových metodách zdá optimální hranice 20 IU/ml pro TPO-Ab a 3,5 mIU/l pro TSH, které jsou spojeny s rozumnou výtěžností screeningu [26]. Ženy se suprimovaným TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny pouze při klinických příznacích hypertyreózy, protože v převážně většině jde pouze o přechodnou supresi TSH navazující na vzestup hCG. Hladina fT4 během gravidity mírně klesá. Referenční interval pro fT4 v prvním trimestru bude nejspíš obdobný jako pro běžnou populaci. V druhém a třetím trimestru budou pravděpodobně hodnoty nižší, avšak jednotné normy t. č. nejsou stanoveny, proto je hodnocení hladiny fT4 poněkud problematické. V některých případech může být jediným patologickým nálezem snížená hladina fT4, například u jodového deficitu.

Které těhotné ženy léčit a jak?

Ženy s pozitivním screeninem by měl vyšetřit, sledovat a případně i léčit endokrinolog. Léčba L-T4 by měla být pravděpodobně zahájena u všech těhotných s pozitivními TPO-Ab (v různých studiích 8–12 %, v našem souboru 9 % [26]), a to kvůli snížení rizika porodnických komplikací. Svědčí pro to publikovaná literární data [19]. Dávkování L-T4 má být takové, aby TSH bylo v rozmezí 0,15–2,5 mIU/l [1, 15]. Zpravidla k tomu postačí dávka 50 µg/den. Tato léčba pravděpodobně nezabrání vzniku poporodní

tyreoiditidy u predisponovaných žen, avšak fakt, že je pacientka pravidelně vyšetřována endokrinologem, pomůže zmírnit nepříznivé dopady této poporodní komplikace na zdravotní stav ženy a zlepšit péči o novorozence a kojence. Projeví se to rovněž na včasném zachycení autoimunitní tyreoiditidy (včetně případů s dosud normální funkcí). To má praktický význam rovněž pro každé další těhotenství žen s touto nemocí.

Léčba L-T4 u TPO-Ab negativních žen (izolovaně vyšší TSH) je kontroverznější, zejména při celkem normálním ultrasonografickém nález, avšak při TSH opakovaně > 2,5 mIU/l je léčba podle našeho názoru vhodná [12] a na léčení žen s TSH vyšším než horní mez metody pro netěhotné (4–5 mIU/l) je shoda [1]. Léčba je opět cílena na „těhotenskou normu“ TSH 0,15–2,5 mIU/l a pacientky se vstupním TSH > 5 mIU/l obvykle vyžadují vyšší vstupní dávky (75–100 µg/den). V dalším průběhu je žádoucí zjistit příčinu tohoto stavu; často se prokáže rozvoj do autoimunitní tyreoiditidy (nemusí být po celou dobu provázena pozitivitou TPO-Ab, ta se může objevit například až po porodu), jindy může být příčinou relativní nedostatek jodu aj.

Ženy s již známou autoimunitní tyreoiditidou (například na základě screeningu v předchozím těhotenství) by měly být kontrolovány asi 1× ročně a již při snaze o otěhotnění léčeny tak, aby splňovaly „těhotenskou normu“ TSH 0,15–2,5 mIU/l. Jsou-li již léčeny, pak po otěhotnění mají zvýšit dávku L-T4 asi o dvě denní dávky za týden, cca 30 % [2], aby se naplnila zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství. V tom smyslu by měly být již na počátku dispenzarizace informovány svým ošetřujícím endokrinologem a u něho by se rovněž měly po otěhotnění aktivně přihlásit k případné úpravě takto zvýšené dávky.

Literatura

- 1 Abalovich, M. – Amino, N. – Barbour, L. A. – Cobin, R. H. – De Groot, L. J. – Glinoe, D. – Mandel, S. J. – Stagnaro-Green, A.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92, s. S1–S47.
- 2 Alexander, K. E. – Marqusee, E. – Lawrence, J. – Jarolim, P. – Fischer, G. A. – Larsen, P. R.: Timing and magnitude of increases in levothyroxin requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351, s. 241–249.
- 3 Alexander, E. K.: Here's to you, baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95, s. 1575–1577.
- 4 Benhadi, N. – Wiersinga, W. M. – Reitsma, J. B. – Vrijkotte, T. G. M. – Bonsel, G. J.: Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology*, 2009, 160, s. 985–991.
- 5 De Groot, L. J. – Abalovich, M. – Alexander, E. K. – Amino, N. – Barbour, L. – Cobin, R. H. – Eastman, C. J. – Lazarus, J. S. – Luton, D. – Mandel, S. J. – Mestman, J. – Rovet, J. – Sullivan, S.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97, s. 2543–2565.
- 6 Dosiou, C. – Sanders, G. D. – Araki, S. – Grap, L. M.: Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology*, 2008, 158, s. 841–851.
- 7 Gaertner, R.: Thyroid diseases in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2009, 21, s. 501–507.

- 8 Haddow, J. E. – Palomaki, G. E. – Allan, W. C. – Williams, J. R. – Knight, G. J. – Gagnon, J. – O’Heir, C. E. – Mitchell, M. L. – Hermos, R. J. – Waisbren, S. E. – Faix, J. D. – Klein, R. Z.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, s. 549–555.
- 9 Haddow, J. E. – Knight, G. J. – Palomaki, G. E. – McClain, M. R. – Pulkinen, A. J.: The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening*, 2004, 11, s. 170–174.
- 10 Haddow, J. E. – McClain, M. R. – Palomaki, G. E. – Kloza, E. M. – Williams, J.: Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, 194, s. 471–474.
- 11 Hauerová, D. – Píkner, R. – Topolčan, O. – Mrázová, D. – Holubec, L. – Pecen, L.: Prevalence poruch štítné žlázy u těhotných žen v západočeském regionu ve 2. trimestru těhotenství v roce 2000 – pilotní studie. *Vnitřní Lékařství*, 2002, 48, s. 629–631.
- 12 Horacek, J. – Spitalnikova, S. – Dlabacova, B. – Malirova, E. – Vizda, J. – Svilijs, I. – Cepkova, J. – Mc Grath, C. – Maly, J.: Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 163, s. 645–650.
- 13 Horáček, J. – Jiskra, J. – Límanová, Z. – Springer, D. – Zamrazil, V.: Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *DMEV*, 2013, 16, s. 38–61.
- 14 Límanová, Z. – Zamrazil, V.: Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice? *DMEV*, 2004, 7, s. 124–129.
- 15 Mandel, S. J. – Larsen, P. R. – Seely, E. W. – Brent, G. A.: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 1990, 323, s. 91–96.
- 16 Mandel, S. J. – Spenser, C. A. – Hollowell, J. G.: Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid*, 2005, 15, s. 44–53.
- 17 Moleti, M. – Lo Presti, V. P. – Mattina, F. – Mancuso, A. – De Vivo, A. – Giorgianni, G. – Di Bella, B. – Trimarchi, F. – Vermiglio, F.: Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *European Journal of Endocrinology*, 2009, 160, s. 611–617.
- 18 Negro, R. – Formoso, G. – Mangieri, T. – Pezzarossa, A. – Dazzi, D. – Hassan, H.: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, s. 2587–2591.
- 19 Negro, R. – Schwartz, A. – Gismondi, R. – Tinelli, A. – Mangieri, T. – Stagnaro-Green, A.: Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95, s. 1699–1707.
- 20 Pop, V. J. – Brouwers, E. P. – Vader, H. L. – Vulsma, T. – Baar, A. L. – Tijlender, J. J.: Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*, 2003, 59, s. 282–288.
- 21 Pop, V. J. – Vulsma, T.: Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *The Lancet*, 2005, 365, s. 1604–1606.
- 22 Potlukova, E. – Potluka, O. – Jiskra, J. – Limanova, Z. – Telicka, Z. – Bartakova, J. – Springer, D.: Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5.223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97, s. 1945–1952.
- 23 Roti, E. – Uberti, E.: Post-partum thyroiditis—a clinical update. *European Journal of Endocrinology*, 2002, 146, s. 275–279.
- 24 Stagnaro-Green, A. – Abalovich, M. – Alexander, E. – Azizi, F. – Mestman, J. – Negro, R. – Bizzini, M. – Pearce, E. N. – Soldin, O. P. – Sullivan, S. – Wiersinga, W.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011, s. 1–45.
- 25 Surks, M. I. – Ortiz, E. – Daniels, G. H. – Sawin, C. T. – Col, N. F. – Cobin, R. H. – Franklyn, J. A. – Hershman, J. M. – Burman, K. D. – Denke, M. A. – Gorman, C. – Cooper, R. S. – Weissman, N. J.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291, s. 228–238.
- 26 Špitálníková, S. – Horáček, J. – Antonín, P. – Libus, P.: Výskyt tyreopatií v neselektované populaci těhotných žen jednoho regionu a význam rizikových faktorů pro jejich vznik. *DMEV*, 2011, 14, s. 60–64.
- 27 Thung, S. F. – Sun, E. F. – Grobman, W. A.: The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, 200, s. 267.e1–267.e7.
- 28 Vaidya, B. – Antony, S. – Bilous, M. – Shields, B. – Drury, J. – Hutchison, S. – Bilous, R.: Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92, s. 203–207.
- 29 Vaquero, E. – Lazzarin, N. – De Carolis, C. – Valensise, H. – Moretti, C. – Raminini, C.: Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *American Journal of Reproduction and Immunology*, 2000, 43, s. 204–208.