Tyreopatie v těhotenství (plošný screening nebo vyšetřování rizikových skupin)

[1]MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková, Ph.D., [2]prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc., [1]MUDr. Petr Libus, [2]MUDr. Pavel Antonín
[1]Nemocnice Havlíčkův Brod, Oddělení nukleární medicíny
[2]Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové, II. interní klinika
[3]Nemocnice Havlíčkův Brod, Gynekologicko-porodnické oddělení

Souhrn

Mezi autoimunitní tyreopatie jsou zahrnovány chronická autoimunitní tyreoiditida, poporodní tyreoiditida i Gravesova nemoc. Tato onemocnění se proto často poprvé manifestují v těhotenství nebo v období do jednoho roku od porodu a nepříznivě ovlivňují zdravotní stav matky i dítěte, zejména zůstanou-li delší čas nepoznána. Mohou vést ke komplikacím v průběhu těhotenství, při porodu a v poporodním období a k narušení neuropsychického vývoje dítěte. V oblastech s dostatečným přísunem jódu bývá chronická autoimunitní tyreoiditida nejčastější příčinou hypotyreózy, často na subklinické úrovni, kterou může dále zhoršovat zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství.

Jelikož nedostatek hormonů štítné žlázy se dá snadno léčit substitucí levotyroxinem (L-T4) a stejná léčba může účinně snížit riziko komplikací v těhotenství taktéž u eutyreoidních žen s pozitivními protilátkami proti tyreoperoxidáze (TPO-Ab), je aktivní vyhledávání (screening) tyreoidálních onemocnění rozumným a efektivním opatřením vedoucím ke zlepšení zdravotního stavu populace. Finanční náročnost léčby L-T4 není velká.

Četné studie, které proběhly u nás i v zahraničí, dostatečně prokázaly, že plošný screening zaměřený na tyreoidální autoimunitu a dysfunkci je pro zlepšení péče o těhotné i ženy po porodu a jejich potomky přínosnější než omezení testování pouze na ženy s rizikovými faktory.

Pro hodnocení vyšetření TSH u těhotných žen v prvním trimestru gravidity se nám osvědčil jako nejvhodnější interval 0,15–3,5 mIU/l. Na základě získaných výsledků lze doporučit užití screeningového cíle TSH do 3,5 mIU/l a léčebného cíle TSH do 2,5 mIU/l u žen, u nichž byla identifikována autoimunitní tyreoiditida.

Klíčová slova

těhotenství • tyreotropin • protilátky proti tyreoperoxidáze • autoimunitní tyreoiditida • plošný screening

Summary

Špitálníková, S., Horáček, J., Libus, P., Antonín, P. Thyropathies in pregnancy (universal screening of testing of risk groups)

Autoimmune thyroid diseases include autoimmune thyroiditis, postpartum thyroiditis, and Graves' disease. These diseases, therefore, often manifest themselves during pregnancy or within one year after the delivery and they affect adversely the health of both mother and child, in particular if they remain unrecognized for a long time. They can lead to complications during pregnancy, delivery, and the postpartum period and disrupt the child's development.

In the areas with sufficient iodine intake, autoimmune thyroid diseases are the most frequent cause of hypothyroidism, often on the sub-clinical level, which may be further aggravated by an increased need for thyroid hormones in pregnancy.

As the lack of thyroid hormones can easily be treated with levothyroxine substitution and the same treatment can effectively reduce the risk of pregnancy complications also in euthyroid women with positive thyroid peroxidase antibodies, active search (screening) for thyroid diseases seems to be a sensible and effective measure leading to the improved health of the population. The costs of levothyroxine treatment are not very high. The universal screening concentrating on thyroid autoimmunity and dysfunctions appears to be more beneficial if we want to improve the care for pregnant and postpartum women and their children than limiting the tests to women with risk factors only. For the evaluation of TSH in pregnant women in the first trimester of pregnancy, the range 0.15 to 3.5 mIU/l seems to be the most appropriate, if radioisotope methods are used to determine the level of TSH. On the basis of the results obtained, we believe that the use of the screening target of 3.5 mIU/l and the therapeutic target of 2.5 mIU/l for the women in whom autoimmune thyroiditis has been identified gives satisfactory results.

Keywords

pregnancy • thyrotropin • thyroperoxidase antibodies • autoimmune thyroiditis • universal screening

Mezi autoimunitní tyreopatie (autoimmune thyroid disorders, AITD) jsou zařazovány autoimunitní tyreoiditida neboli chronická lymfocytární tyreoiditida (autoimmune thyroiditis, AIT), poporodní tyreoiditida (postpartum thyroiditis, PPT) i Gravesova nemoc (Graves´disease, GD). V oblastech s dostatečným přísunem jódu jsou AIT typickou příčinou hypotyreózy

častěji na subklinické úrovni. Sníženou funkci štítné žlázy může dále zhoršovat zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství.[1] Proto se AIT často poprvé manifestují v těhotenství nebo v období do jednoho roku od porodu, případně potratu. Nepoznané a nedostatečně léčené poruchy funkce štítné žlázy nepříznivě ovlivňují zdravotní stav matky i dítěte.[2]

Štítná žláza v těhotenství

V těhotenství se zvyšuje potřeba tyreoidálních hormonů. Štítná žláza zdravé těhotné ženy s dostatečným příjmem jódu se na tyto požadavky adaptuje a je schopna novou rovnováhu udržet do porodu.

JÓD

Zvýšením glomerulární filtrace v těhotenství stoupá také renální clearance jódu. Výsledkem je nárůst exkrece jódu močí a následně i zvýšená potřeba jeho příjmu potravou. Množství jódu v mateřském organismu bývá dále snižováno přechodem jódu a jodotyroninů placentou od matky k plodu. Není-li jód přiváděn ve zvýšeném množství potravou, dojde k poklesu jeho hladiny v krevní plazmě těhotné ženy. Plod je závislý na příjmu jódu v potravě matky až do porodu. Podle platných kritérií WHO je Česká republika zemí, kde je přívod jódu pro běžnou populaci dostačující, tj. přesahuje 150 μg/den.[3] Avšak doporučená denní dávka jódu v těhotenství je 250 μg/den. Nejspolehlivější cestou, jak zvýšit přísun jódu v graviditě, bývá podávání tablet obsahujících přesně definovaná množství jodidu draselného. Toto řešení doporučují jako plošné opatření také Česká endokrinologická a Česká pediatrická společnost ČLS JEP. V populaci s příjmem jódu při dolní hranici normy může mít těhotenství strumigenní efekt.[4]

TYROXIN A TRIJÓDTYRONIN (T4 A T3)

U zdravých těhotných žen v prvním trimestru koncentrace tyreoidálních hormonů stoupá. Zvýšení celkového tyroxinu (TT4) a trijódtyroninu (TT3) na počátku těhotenství je rychlé a zřetelné (asi 1,5krát). Je to hlavně způsobeno zvýšením globulinu vázajícího tyroxin (TBG) pod vlivem vzestupu estrogenů (viz dále); toto zvýšení zůstává víceméně stabilní až do konce těhotenství. Mírně stoupají i volné hormony (fT4 a fT3), hlavně pod vlivem prudkého vzestupu lidského choriového gonadotropinu (hCG), který stimuluje štítnou žlázu (viz dále). V druhém trimestru počínají hladiny volných hormonů štítné žlázy mírně klesat a klesají až do porodu.[4]

Placentou od matky k plodu prostupuje především tyroxin (T4). Pro vývoj plodu, hlavně pro vývoj jeho centrálního nervového systému, je mateřský T4 nezastupitelný. Časná stadia vývoje plodu, do 10.–12. týdne, tedy do začátku hormonální produkce v jeho štítné žláze, probíhají pouze pod vlivem mateřského T4. Množství T4 i T3, které prostoupí od matky k plodu, je regulováno dejodázami 2. (D2) a 3. typu (D3) přítomnými v placentě. Placentární bariéra se pomocí těchto enzymů snaží zajistit dostatek hormonů štítné žlázy pro plod z krve matky a zároveň plod chrání před nadměrně vysokými koncentracemi volných tyreoidálních hormonů.[5]

GLOBULIN VÁZAJÍCÍ TYROXIN (TYROXINE BINDING GLOBULIN; TBG)

Většina hormonů štítné žlázy je v cirkulaci vázána na vazebné bílkoviny. Mimo graviditu bývají asi dvě třetiny cirkulujícího tyroxinu přenášeny vázané na TBG. V těhotenství množství tyroxinu transportovaného pomocí TBG stoupá na 75 %.[6] Nápadnou změnou tyreoidálních parametrů během těhotenství je dvojnásobný až trojnásobný vzestup TBG proti hladinám mimo graviditu. Hladina TBG začíná vlivem estrogenů stoupat mezi 5.–10. týdnem těhotenství. Tento vzestup dosahuje svého vrcholu ve 20. týdnu těhotenství a hladina přetrvává zvýšená do konce těhotenství.[1] Vzestup hladiny TBG je provázen vzestupem koncentrace TT4 a TT3 a přechodným poklesem koncentrace volného tyroxinu (fT4) a volného trijódtyroninu (fT3). Afinita T3 k TBG je asi dvacetkrát nižší, proto jsou změny hladiny T3 méně výrazné.

U zdravých těhotných žen při dobré suplementaci jódem bývá tento pokles malý – asi o 10-15%. U žen s nedostatečným přísunem jódu, případně u žen se sníženou funkční kapacitou štítné žlázy, které nejsou dosud léčeny nebo kde nebyla dostatečně zvýšena substituční dávka L-T4 na počátku gravidity, bývá tento pokles mnohem větší. Zmíněný pokles koncentrací fT4 a fT3 bývá samozřejmě provázen zpětnovazebnou stimulací osy hypofýza – štítná žláza. V těhotenství je tento mechanismus zachován, ale vstupují do něho nové faktory, hlavně hCG (human Chorionic Gonadotropin).

LIDSKÝ CHORIOVÝ GONADOTROPIN (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN; HCG)

V 1. trimestru gravidity dochází k prudkému nárůstu hladiny hCG v séru těhotné ženy. Nejvyšší hladiny bývají mezi 8.–14. týdnem gravidity. Během 4.–5. měsíce těhotenství pak hladina hCG postupně klesá. HCG má přímý stimulační efekt na receptoru pro TSH (TSH-like efekt), způsobený tím, že TSH a hCG mají podobnou strukturu, konkrétně identickou alfa podjednotku. Prostřednictvím receptorů pro TSH zvyšuje hCG produkci hormonů mateřskou štítnou žlázou. HCG bývá zvlášť vysoký u vícečetných gravidit, v těchto případech také nejvíce ovlivní TSH a následně T4. U většiny fyziologicky probíhajících gravidit bývá tento vliv jen mírný. Přibližně u 10–20 % těhotenství pravděpodobně způsobuje potlačení produkce TSH hypofýzou a až ve 2 % těhotenství mohou dokonce vést k přechodné těhotenské tyreotoxikóze, tj. k supresi TSH doprovázené zvýšením hladiny fT4, někdy se mohou objevit mírné příznaky.

Zvýšení hladiny hCG vede k užitečnému růstu produkce mateřského tyroxinu v rizikové době, kdy je na dostatečném přísunu tyroxinu od matky vývoj mozkové kůry fétu zcela závislý. V tomto období dochází k zásadním procesům pro vývoj mozkové kůry plodu, jako je například axiální migrace neuronů do mozkové kůry. Hypotyroxinémie matky nebo nedostatečný vzestup fT4 mohou vést k poruše správného vývoje mozkové kůry plodu.[5]

TYREOTROPIN (THYROID STIMULATING HORMONE; TSH)

V prvním trimestru i na počátku druhého trimestru bývá TSH často nízký vlivem výrazně zvýšených titrů hCG. Ve druhé polovině gravidity se TSH opět zvyšuje. Z těchto důvodů je doporučeno použití specifických norem pro TSH zejména v prvním trimestru.[7]

Tyreoidální funkce u fétu a jejich regulace

Placenta je výborně prostupná pro jodid, imunoglobuliny třídy IgG, tedy pro protilátky TPO-Ab, Tg-Ab, TSHR-Ab. Matka je pro vyvíjející se plod jediným zdrojem jódu, proto látky, které

interferují s jeho transportem, jsou v těhotenství velmi rizikové – zejména thiokyanáty z cigaretového kouře; dusičnany vyskytující se ve vodě, uzeninách, zelenině apod.
Mateřský TSH přes placentu neproniká. T4 prostupuje placentou v regulovaném množství. Pro T3 je placenta téměř neprostupná. Aktivita dejodáz 2. (D2) a 3. typu (D3) se v průběhu gravidity mění. Během první poloviny těhotenství bývá užitečná vyšší aktivita D2, neboť jediným zdrojem hormonů štítné žlázy pro plod je matka. Naopak v druhé polovině těhotenství, kdy si již fétus syntetizuje větší množství T4 ve vlastní štítné žláze, je nutná ochrana před nadbytkem hormonů štítné žlázy a jejich následnými nepříznivými účinky.[5]
D2 zajišťuje pro plod potřebné množství účinného hormonu, T3, důležitého pro vývoj centrální nervové soustavy. Aktivita D2 při hypotyreóze stoupá. Při nedostatku T4 v cirkulaci matky se vytváří v placentě alespoň co nejvyšší množství T3.
Aktivita D3 v placentě se postupně zvyšuje v souladu se zvyšující se tvorbou T4 štítnou žlázou plodu. V druhé polovině těhotenství se většina mateřského T4 a T3 v placentě inaktivuje; přemění se na reverzní trijódtyronin (rT3) a dijódtyronin. Proto se do fetálního oběhu dostane jen malé, skutečně potřebné, množství volných hormonů.

VÝZNAM HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY PRO VÝVOJ PLODU

Fetální T4 je ve stopovém množství prokazatelný již mezi 10. a 12. týdnem těhotenství. Zhruba ve stejné době již od 11. až 12. týdne začíná fetální štítná žláza vychytávat jodid. Hormony štítné žlázy jsou důležitým faktorem diferenciace buněk během nitroděložního vývoje a krátce po narození. Bylo prokázáno, že mateřský T4 i T3 jsou přítomny v tkáních plodu během časného embryonálního vývoje. V embryonální i fetální nervové tkáni byly také nalezeny receptory pro tyreoidální hormony. Receptory pro trijódtyronin lze nalézt ve tkáních plodu již v 9. týdnu těhotenství. Vlivem dejodáz lokalizovaných v těle plodu v různých strukturách a různém časovém období je T4 podle potřeby přeměňován na T3 a rT3. Ontogeneticky regulovaný vznik T3 v tkáních plodu je nezbytný pro optimální rozvoj a správnou diferenciaci mozkových struktur. Koncentrace T4 v coelomové tekutině plodu dosahuje méně než 1 % mateřských hodnot a pozitivně koreluje s jeho koncentracemi v mateřské krvi. Koncentrace T3 bývají 10krát a vícekrát nižší než T4.
Architektonický vývoj mozku plodu, zejména neuronální multiplikace, migrace a následná organizace některých typů neuronálních buněk během prvního až druhého trimestru, probíhá v období, kdy hCG dosahuje v krvi matky nejvyšších hladin.
Toto má značný význam hlavně tehdy, když není štítná žláza matky schopna zajistit zvýšenou produkci T4 v rizikových obdobích v prvním trimestru a na počátku druhého trimestru (11.–14. týden gravidity).
Další fáze vývoje fetálního mozku, hlavně pak multiplikace gliálních buněk, migrace a myelinizace neuronů, probíhající hlavně ve třetím trimestru, závisí více na T4, který vytvoří plod.[5]
Nedostatek hormonů štítné žlázy během intrauterinního vývoje vede k ireverzibilním poruchám plodu – nejen k poruše diferenciace nervových buněk a nedostatečnému vývoji CNS, ale také k postižení vývoje srdce, srdečním vadám a k poruchám vývoje skeletu.
Poruchy funkce štítné žlázy mohou být spojeny s rizikem předčasného porodu.[2, 8]
Proto se jeví jako zvláště alarmující fakt, že předčasně narozené děti bývají ohroženy nedostatkem hormonů štítné žlázy.[9]
Nezralá štítná žláza nestačí krýt potřeby rostoucího organismu. Prenatální nedostatek jódu nebo hypotyroxinémie matky v prvním trimestru celou situaci ještě zhoršují.[5]

Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství a jejich dopad na průběh gravidity i vývoj plodu

I když je těhotenství fyziologický stav, bývá obdobím zvýšených nároků na celý organismus, štítnou žlázu nevyjímaje. Proto samo těhotenství, ať již dokončené nebo přerušené, může iniciovat poruchu funkce štítné žlázy.
Nejčastější poruchou funkce štítné žlázy v těhotenství je hypotyreóza. Podle literárních údajů se v naší populaci vyskytuje u 1,5–4,4 % těhotných žen.[10, 11, 12]
Příčinou hypotyreózy těhotných žen je na prvním místě autoimunitní zánět štítné žlázy. Na druhém místě je to nedostatečný přísun jódu potravou. Na třetím místě jsou stavy po předchozích operacích štítné žlázy či po léčbě radiojódem.
Hypotyreóza bývá spojena se sníženou fertilitou ženy.[8] Pokud navzdory hypotyreóze žena otěhotní, je vystavena zvýšenému riziku spontánního potratu, těhotenstvím indukované hypertenze, preeklampsie, předčasného porodu, abrupce placenty a poporodního krvácení. I plod je prokazatelně ohrožen zvýšenou perinatální morbiditou a mortalitou.[8]
Nediagnostikovaná a neléčená hypotyreóza, byť subklinická, nepříznivě ovlivňuje průběh těhotenství a vývoj plodu, zejména vývoj jeho CNS a psychomotorických funkcí.[6] Snížená hladina tyroxinu v krvi matky, nejen v prvním, ale rovněž ve druhém a třetím trimestru, může vést k poruchám pozornosti a k hyperaktivitě, autismu, poruchám chování a kognitivních či emocionálních funkcí, poruchám učení i řeči až mentální retardaci a k neurologickým deficitům. Tíže těchto poruch bývá v přímé úměrnosti k závažnosti hypotyroxinémie a takto vzniklé poruchy bývají ireverzibilní. Z hlediska správného neuropsychického vývoje plodu je velmi významná dostatečná hladina tyroxinu v krvi matky v průběhu celé gravidity, zejména pak v jejím prvním trimestru.[2]
Závažnými komplikacemi mohou být ohroženy rovněž eutyroidní ženy s pozitivními protilátkami proti tkáni štítné žlázy, především proti tyreoperoxidáze, ale i tyreoglobulinu. U těchto žen ve velkém procentu případů probíhá skrytě AIT, která za normálních okolností nevyvolává žádné příznaky, avšak vyčerpává funkční rezervu jejich štítné žlázy. Štítná žláza není v těhotenství, hlavně v prvním trimestru, schopna zvýšit produkci T4, který je nezbytný pro normální vývoj plodu a zdárný průběh těhotenství.
Pacietky s autoimunitní poruchou štítné žlázy, ať již symptomatickou nebo asyptomatickou, mají dvakrát až třikrát větší riziko potratu v 1. trimestru,[1] což lze ovlivnit včasným podáváním tyroxinu.[2] Nepoznané tyreopatie vedou velmi často ke komplikacím ze strany dítěte, jako jsou potrat nebo předčasný porod.[2]
Hlavně autoimunitní tyreopatie bývají spojeny se ztrátou plodu.[2, 8]
V těhotenství probíhající AITD matky může způsobit rovněž přechodnou hyper- nebo hypotyreózu novorozence. Ovšem je nutné podotknout, že jde o situace vzácné a vzhledem ke screeningu kongenitální hypotyreózy jsou tyto děti zachyceny ihned po narození.
Méně často se u těhotných žen setkáváme s hypertyreózou. Také hypertyreóza vzniká na podkladě autoimunitního postižení štítné žlázy – Gravesovy choroby. Je nutné tuto chorobu pečlivě odlišit od prosté

suprese TSH nebo přechodné těhotenské tyreotoxikózy (způsobené hCG, viz výše). Suprese TSH či přechodná těhotenská tyreotoxikóza odezní po 14. týdnu gravidity spontánně bez léčby.
Neléčená manifestní hypertyreóza na podkladě GD komplikuje průběh těhotenství a nepříznivým způsobem ovlivňuje vývoj plodu. Může způsobit růstovou retardaci plodu, preeklampsii, potrat či předčasný porod. Nepříznivé dopady subklinické hypertyreózy nebyly prokázány.[13]

Přechodná novorozenecká tyreoidální dysfunkce

Těhotenství je unikátní stav imunologické tolerance. Je totiž třeba, aby matka tolerovala tkáně plodu, které obsahují 50 % pro její imunitní systém cizích antigenů. V průběhu těhotenství se snižují hladiny všech imunoglobulinů třídy G, kam patří také všechny vyšetřované protilátky proti antigenům štítné žlázy.
Pokud matka trpí AITD v těhotenství nebo má pozitivní protilátky proti antigenům štítné žlázy, což jsou imunoglobuliny třídy IgG, které procházejí placentou, může se u plodu projevit přechodné postižení funkce štítné žlázy. Čím vyšší titr protilátek je u těhotné ženy, tím vyšší riziko rozvoje těchto komplikací u plodu a novorozence. Plod a novorozenec mohou mít projevy hypotyreózy i hypertyreózy. Novorozenecké poruchy štítné žlázy vyvolané přítomností mateřských protilátek se upraví do 2–3 měsíců po porodu a jen výjimečně musí být podávána léčba. Tyto poruchy je vždy třeba spolehlivě odlišit zejména od pravé kongenitální hypotyreózy.

Poporodní tyreoiditida

Poporodní tyreoiditida (PPT) je syndrom přechodné či trvalé poruchy funkce štítné žlázy, jenž se objevuje v průběhu prvního roku po porodu.[14] Byly zaznamenány případy PPT i po potratech v časné fázi těhotenství.
Příznaky poporodní tyreoiditidy bývají diskrétní a velmi často jsou přehlédnuty jak pacientkou, tak i jejím okolím či zdravotníky. To je důvod, proč většina žen s PPT dosud uniká diagnóze. Nervozita, nespavost, bušení srdce, únava bývají většinou přičítány období po porodu a zvýšené zátěži matky při péči o malé dítě. Avšak i některé závažnější změny chování žen po porodu, hlavně deprese, mohou být vyvolány právě poporodní tyreoiditidou.
PPT probíhá obvykle ve třech fázích. Hypertyreózní fáze se objevuje za 1–3 měsíce po porodu a trvá několik týdnů, vzácněji měsíců. Následuje hypotyreózní fáze, trvající několik týdnů až měsíců. Třetí fází může být návrat do eutyreózy, pokud se imunologická porucha spontánně koriguje, ale asi v 25–30 % případů PPT přejde v trvalou hypotyreózu. PPT postihuje asi 5–6 % všech žen po porodu s rozpětím 1,1–21,1 % podle různých literárních údajů.[15]
Mezi rizikové faktory pro vznik PPT patří přítomnost TPO-Ab nebo Tg-Ab nejen na počátku, ale kdykoliv v průběhu gravidity.[15] Asi 6–20 % žen má podle literárních údajů pozitivní protilátky TPO-Ab a u 50 % z nich se vyvine PPT.[2, 11, 12, 15] Dalšími rizikovými skupinami jsou ženy, u nichž se autoimunitní postižení štítné žlázy objevilo v minulé graviditě, ať již skončila porodem či potratem. PPT se po porodu nebo potratu vyskytne znovu u 70 % z nich. Ohroženou skupinou jsou také těhotné s jinými autoimunitními chorobami, zejména ženy s diabetem 1. typu, kde se PPT projeví u 25 % porodivších žen.
Ve světě se výskyt PPT v různých zemích liší, například v literatuře je popsán její typický výskyt u žen s fenotypem HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, či HLA-DR5. Stejné fenotypy jsou frekventované rovněž mezi ženami s AIT.
Hlavním rizikovým faktorem je přítomnost latentní AIT, která je charakteristická menší tuhou štítnou žlázou, s lymfocytární infiltrací až destrukcí folikulů, sníženou echogenitou tkáně štítné žlázy při ultrazvukovém vyšetření a přítomností TPO-Ab či Tg-Ab protilátek.
Titry těchto protilátek se po porodu zvyšují. Stejně jako ostatní imunoglobuliny třídy G i tyto v poporodním období ztrácejí specificitu při poznávání epitopů. TPO-Ab bývají schopné fixovat komplement a iniciovat buněčnou destrukci. Ženy s PPT také mívají obvykle vyšší aktivitu komplementu. Krevní obraz však bývá bez patologického nálezu. Avšak u některých žen se můžeme při PPT setkat se zvýšenou sedimentací.
Sonografický nález může být zcela normální nebo bývá přítomna výrazná hypoechogenita tkáně a zhrubělá struktura štítné žlázy.[14]
Poporodní tyreoiditidě i jejím příznakům musí být vždy věnována náležitá pozornost. Pokud pacientka již užívá L-T4, je nezbytné správně a včas upravit jeho dávkování.
Ženy s PPT by měly být dispenzarizovány[7] u endokrinologa, protože je třeba správně odlišit hypotyreózu přechodnou od hypotyreózy trvalé – koncem prvního roku po porodu. V delších intervalech je vhodné kontrolovat alespoň TSH u žen, u kterých se za rok od porodu hypofunkce štítné žlázy upravila. Při otěhotnění má být vyšetření opakováno co nejdříve.

Strategie vyšetřování poruch štítné žlázy v těhotenství

Provádění screeningu tyreopatií u těhotných žen, případně u žen ve fertilním věku, vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci mezi gynekology, praktickými lékaři na straně jedné a endokrinology na straně druhé.
Vzhledem k nepochybně závažným dopadům i latentních tyreopatií na ženskou fertilitu, průběh těhotenství a poporodní období by bylo ideální vyšetřovat, a to i opakovaně, již prekoncepčně funkci štítné žlázy a přítomnost protilátek proti jejím strukturám.[7, 9] Základní vyšetření funkce štítné žlázy TSH,fT4 a protilátek TPO-Ab by mohl zajistit gynekolog, protože bývá nejlépe informován o tom, že žena plánuje graviditu, např. vysazení hormonální antikoncepce, případně praktický lékař v rámci pravidelných preventivních prohlídek žen ve fertilním věku. Načasování a přesný způsob provedení se jistě v budoucnu stane předmětem jednání mezi odbornými společnostmi a zdravotními pojišťovnami.
Prekoncepční vyšetření funkce štítné žlázy lze nyní zajistit pouze u žen, které se léčí pro neplodnost a podstupují metody asistované reprodukce, případně u žen s opakovanými potraty či předčasným porodem v anamnéze, ačkoliv by toto opatření bylo optimální z hlediska zdraví všech těhotných žen a jejich dětí. V případě pozitivity některého z provedených screeningových testů musí být žena vyšetřena endokrinologem.
V současné době již není pochyb o nutnosti screeningu tyreopatií prováděném alespoň na počátku těhotenství. Avšak názory na rozsah screeningu se i přes četné studie, které prokázaly, že plošný screening přináší větší profit než vyšetřování rizikových skupin žen, diametrálně liší.
Již v roce 2004 byla publikována doporučení[16] vyšetřovat těhotné ženy a ženy, které plánují graviditu, jako preventivní opatření, jež má zabránit škodlivému vlivu nepoznané subklinické hypotyreózy. Byly definovány rizikové skupiny

Tab. 1 Rizikové skupiny žen podle Surkse 2004[16]

Rizikové skupiny pacientek, ohrožené vznikem subklinické hypotyreózy, které je třeba na počátku gravidity vyšetřit
1. s pozitivní rodinnou anamnézou pro onemocnění štítné žlázy
2. s pozitivní osobní anamnézou pro onemocnění štítné žlázy
3. s pozitivním fyzikálním vyšetřením, strumou nebo klinickými příznaky snížené funkce štítné žlázy
4. s diabetem 1. typu
5. s jinými autoimunitními chorobami

Tab. 2 Rizikové skupiny žen podle Abaloviche 2007[7]

Rizikové skupiny pacientek, které je třeba na počátku gravidity vyšetřit
1. s anamnézou hypertyreózy, hypotyreózy, poporodní tyreoiditidy, operace štítné žlázy
2. s onemocněním štítné žlázy v rodinné anamnéze
3. se strumou
4. ženy s pozitivními protilátkami proti tkáni štítné žlázy (TPO-Ab, Tg-Ab, TSHr-Ab), pokud je to známo
5. se symptomy nebo klinickými známkami hypo/hyperfunkce štítné žlázy včetně anémie, zvýšené hladiny cholesterolu, hyponatrémie
6. s diabetem 1. typu
7. s jinými autoimunitními chorobami
8. které se léčily pro neplodnost
9. po předchozím ozáření hlavy a krku
10. s potratem nebo předčasným porodem v osobní anamnéze

Tab. 3 Normální hodnoty tyreotropinu (TSH), protilátek proti tyreoperoxidáze (TPO-Ab) a volného tyroxinu (fT4) v běžné populaci a u těhotných žen

	Běžná populace	Těhotné ženy
norma TSH	0,15–5,0 mIU/l	0,15–3,5 (3,67) mIU/l
norma TPO-Ab	0–50 mIU/l	0–20 mIU/l
norma fT4	11–23 pmol/l	horní polovina až horní třetina normálního rozmezí

Pozn.: rozmezí normálních hodnot se pochopitelně liší podle různých autorů a použitých metod stanovení. V tabulce jsou uvedeny normální hodnoty TSH při použití setu IRMA (Immunotech, Beckman Coulter, Praha, Česká republika), TPO-Ab pomocí setu RIA (Immunotech, Beckman Coulter) a fT4 při použití setu RIA (Immunotech, Beckman Coulter).

žen, kterým je třeba věnovat zvýšenou pozornost (Tab. 1).

V roce 2007 byla tato doporučení dále rozpracována na základě konsenzu tyreoidálních společností.[7] Tato doporučení velmi podrobně řeší choroby štítné žlázy v těhotenství, jejich vyhledávání a správnou léčbu. Abalovich a spolupracovníci považují za optimální stanovení diagnózy tyreopatií již prekoncepčně. Plošný screening tyreoidálních poruch zde ovšem není doporučen. Je doporučené vyšetření TSH, eventuálně fT4 a TPO-Ab u rizikových skupin pacientek (Tab. 2).

Dojem určitého rozporu mezi nedoporučením všeobecného screeningu a výše uvedenými skutečnostmi budí zařazení skupiny žen s pozitivními TPO-Ab mezi rizikové skupiny. Dále je v bodě 1.1.6. doporučena léčba subklinické hypotyreózy levotyroxinem (L-T4).[7] I zde se nabízí otázka, jak subklinickou hypotyreózu, která má obvykle klinicky velmi diskrétní příznaky, správně rozeznat u všech těhotných žen bez plošného vyšetřování.

Z tohoto pohledu je rovněž zajímavá práce Vaidyi a spolupracovníků, která ukázala, že pokud budou vyšetřovány pouze rizikové skupiny pacientek, pak 30 % žen s hypotyreózou nebude zachyceno, a tedy ani léčeno. K podobným výsledkům dospěl také kolektiv našich autorů – zde by uniklo vyšetření 55 % žen s tyreopatií, které neměly žádné rizikové faktory.[11, 12] Naše zkušenosti jsou obdobné, při provádění plošného screeningu na neselektované populaci jednoho regionu a srovnání jeho výsledků s vyšetřováním rizikových skupin jsme došli ke znepokojivému zjištění, že při vyšetřování rizikových skupin by unikly pozornosti dvě třetiny až jedna polovina žen s tyreopatií prokázanou laboratorním vyšetřením.

Možnost zavedení plošného screeningu s sebou přináší některé dílčí otázky, týkající se jeho praktického provádění. Jaké parametry by bylo nejvhodnější vyšetřovat? Z hlediska efektivity vynaložených nákladů (cost-effectivity) je optimální vybrat malý soubor testů, které však dávají odpověď na kladené otázky; zde jde o funkci štítné žlázy a o přítomnost autoimunity proti štítné žláze.

Jako ukazatel funkce štítné žlázy je používán TSH. Činnost štítné žlázy je i v graviditě regulována osou hypotalamus-hypofýza, avšak do tohoto regulačního mechanismu zasahují placentární hormony, především hCG. Proto jsou normální hodnoty TSH v těhotenství, zejména v prvním trimestru, fyziologicky nižší. Zdá se užitečné stanovit specifické normy pro každý trimestr gravidity zvlášť.[9, 17]

Jako ukazatel autoimunitního procesu bývají vyšetřovány protilátky proti tyreoperoxidáze (TPO-Ab), protože jejich zvýšené titry detekují AITD s vyšší citlivostí než například protilátky proti tyreoglobulinu Tg-Ab. Jejich vyšetřování má diagnostický i prognostický význam. Dalším doporučovaným vyšetřením je stanovení hladiny volného tyroxinu fT4. Z literatury je znám nepříznivý vliv izolované nízké hladiny fT4. Výhodou stanovení fT4 je, že umožňuje zjistit množství biologicky dostupného tyroxinu pro těhotnou ženu a její plod. Na základě získaných informací[10, 11, 18] se zdá, že počet žen s izolovanou hypotyroxinémií není velký.

Odběr krve na screeningové vyšetření je třeba provést co nejdříve po zjištění gravidity, nejlépe při první návštěvě prenatální poradny. Při pozitivitě vyšetření by měla být žena bez zbytečných průtahů vyšetřena endokrinologem. Je-li nutná léčba, musí následovat další kontrola za 4–6 týdnů, eventuální úpravou dávky L-T4. Těhotné ženy s tyreopatií je vhodné zkontrolovat v každém trimestru gravidity a za 3, 6 a 12 měsíců po porodu.

Celkové zhodnocení a návrh doporučení

Doporučení jsou založena jak na našich zkušenostech z několikaletého screeningu, tak na mezitím publikovaných zkušenostech jiných pracovišť, domácích i zahraničních. Přikláníme se k názorům podporujícím všeobecný screening především autoimunitních tyreopatií v časném těhotenství a řádnou endokrinologickou dispenzarizaci takto zachycených žen.

VŠEOBECNÝ, NEBO CÍLENÝ SCREENING?

Vaidya a kol.[19] přímo srovnávali výsledek všeobecného screeningu s výsledky cíleného vyhledávání případů, založeného na podobném souboru rizikových faktorů,[16] a došli k závěru, že při druhém přístupu dojde k nezachycení asi třetiny žen s hypotyreózou. Toto zjištění zjevně mluví ve prospěch myšlenky všeobecnějšího screeningu.[13] Tento vědecký kolektiv navíc objevil ve zkoumané populaci také 8 % žen s pozitivními TPO-Ab, což je podobné procento, jaké uvádějí jiné studie, z nichž většina (73 %) byla eutyreoidní.[19] Jelikož pozitivní TPO-Ab s sebou nesou rizika (komplikací v průběhu gravidity a PPT) nezávislá na hypotyreóze, stojí za to i tuto proměnnou zahrnout do hodnot zjišťovaných při screeningu.[10] O zavedení plošného screeningu tyreopatií u těhotných žen usiluje již delší dobu ČES ČLS JEP. Také naše výsledky podporují názory, že vyšetření štítné žlázy má být součástí prvního prenatálního vyšetření všech právě otěhotnělých žen gynekologem. Při vyšetřování pouze žen rizikovými faktory unikne pozornosti důležitá část žen s významnou tyreoidální abnormalitou; v našem souboru by to bylo (podle volby faktorů) cca 40–70 % těhotných žen, které si již zasloužily sledování a léčbu.[11, 20] Statistická analýza našich dat navíc ukazuje, že významnými diskriminujícími 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.[20]

K nevýhodám screeningu patří náklady na jeho provádění a úzkost vyvolávaná u nastávajících matek. Dvě dostupné analýzy týkající se nákladové efektivity screeningu[22, 23] braly v úvahu pouze možný pokles IQ dětí, a i tak autoři považovali screening za efektivní vzhledem k nákladům. Naše vlastní zkušenost s úzkostí nastávajících matek nás spíše uklidňuje: u mnohých těhotných žen nebyla zaznamenána žádná skutečná úzkost, spíše zájem. Lidský a profesionální přístup s adekvátním vysvětlením, tištěnými informacemi, horkou linkou pro konzultace, odstraní případnou úzkost i u zbytku skupiny.

JAK SCREENING PROVÁDĚT A KOHO POZVAT K ENDOKRINOLOGICKÉMU VYŠETŘENÍ?

Pro screening tyreopatií u těhotných žen je doporučeno stanovení koncentrací TPO-Ab, TSH, fT4 v séru. Ženy s pozitivními TPO-Ab, s vyššími TSH nebo nižším fT4 by měly být endokrinologicky vyšetřeny (zejména s ohledem na pravděpodobnou diagnózu AIT) a většina z nich obvykle vyžaduje léčbu L-T4 a z této léčby profituje.[11, 12, 21] Finanční náročnost léčby L-T4 není velká.[22, 23] Horní mez (cut-off) TPO-Ab a TSH pro pozitivní screening je zřejmě závislá na použité metodě; při radioizotopových metodách je optimální hranice 20 IU/ml pro TPO-Ab a 3,5 mIU/l pro TSH, které jsou spojeny s rozumnou výtěžností screeningu a vedou k podrobnějšímu vyšetření cca 20 % screenovaných žen.[11, 20] Ženy se suprimovaným TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny pouze při klinických příznacích hypertyreózy, vyšším fT4 nebo přítomnosti hyperemesis gravidarum, protože v převážné většině jde pouze o přechodnou supresi TSH navazující na vzestup hCG.

KTERÉ TĚHOTNÉ ŽENY LÉČIT A JAK?

Léčba L-T4 by měla být pravděpodobně zahájena u všech těhotných s pozitivními TPO-Ab (v různých studiích 8–12 %, v našem souboru 8,9 %), a to kvůli snížení rizika porodnických komplikací.[20] Svědčí pro to nedávno publikovaná literární data.[21] V našem souboru jsme zpočátku léčili TPO-Ab pozitivní ženy jen při TSH > 2,5 mIU/l, teprve na základě těchto dat jsme začali léčit i ženy s TSH nižším. Dávkování L-T4 má být takové, aby TSH bylo v rozmezí 0,15–2,5 mIU/l.[7] 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 (viz dále).

Léčba L-T4 u TPO-Ab negativních žen (izolovaně vyšší TSH) je kontroverznější, zejména při celkem normálním ultrasonografickém nálezu, avšak při TSH opakovaně > 2,5 mIU/l je léčba podle našeho názoru vhodná[11] a na léčení žen s TSH vyšším než horní mez metody pro netěhotné (4–5 mIU/l) je shoda.[7] 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, ty se mohou objevit např. až po porodu), jindy může být příčinou relativní nedostatek jódu aj.

Ženy s již známou autoimunitní tyreoiditidou (např. na základě screeningu v předchozím těhotenství) by měly být kontrolovány asi 1krát 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 2 denní dávky za týden, cca 30 %,[6] aby se naplnila zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství. Někteří autoři doporučují zvýšení dávky v rozmezí 25–50 %.[4] V tom smyslu by měly být již na počátku dispensarizace informovány svým ošetřujícím endokrinologem, a u něho by se rovněž měly po otěhotnění aktivně přihlásit k případné úpravě takto zvýšené dávky.

Závěr

Plošný screening prováděný v našich podmínkách prokázal vždy poměrně vysokou prevalenci AITD a počínající hypotyreózy, zhruba obdobnou jako v zahraničních studiích. Většina takto zachycených poruch byla asymptomatická a při vyšetřování pouze rizikových žen podle doporučených kritérií by velká část těhotných s tyreopatií nebyla endokrinologicky sledována ani léčena. Jak z důvodu časné diagnózy, tak z důvodu racionální léčby se jeví jako užitečné provádět základní screening v celé nikoliv selektované populaci. Ženy, které byly v průběhu těhotenství léčeny pro tyreopatii, i když probíhala asymptomaticky, je nutné sledovat i v poporodním období

(cca 12 měsíců po porodu) a po té tyto pacientky dlouhodobě dispenzarizovat. Na základě našich zkušeností i literárních dat jsme formulovali návrh doporučení pro screening, další vyšetření a léčbu těhotných žen s ohledem na AITD.

Literatura

1. **GLINOER, D.** *The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology*. Endocrine Reviews, 1997, 18, p. 404–433.

2. **NEGRO, R., FORMOSO, G., MANGIERI, T., et al.** *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, 91, p. 2587–2591.

3. **ZAMRAZIL, V., BILEK, R., CEROVSKA, J., et al.** *The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success.* Thyroid, 2004, 14, p. 49–56.

4. **ZAMRAZIL, V.** *Štítná žláza v těhotenství.* Interní medicína pro praxi, 2010, 4, p. 191–195.

5. **MORREALE de ESCOBAR, G., ESCOBAR, F.** *Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development.* Best practice and research Clinical Endocrinology Metabolism, 2004, 18, p. 225–248.

6. **ALEXANDER, E., MARQUSEE, E., LAWRENCE, J., et al.** *Timing and magnitude of increases in levothyroxin requirements during pregnancy in women with hypothyroidism.* New England Journal of Medicine, 2004, 351, p. 241–249.

7. **ABALOVICH, M., AMINO, N., BARBOUR, LA., et al.** *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007, 92, S1–S47.

8. **POPPE, K., VELKENIERS, B., GLINOER, D.** *The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy.* Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 2008, 4, p. 394–405.

9. **LÍMANOVÁ, Z., ZAMRAZIL, V.** *Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice?* Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa, 2004, 7, s. 124–129.

10. **LAZARUS, JH., PREMAWARDHANA, LDKE.** *Screening for thyroid disease in pregnancy.* Journal of Clinical Patology, 2005, 58, p. 449–452.

11. **HORACEK, J., SPITALNIKOVA, S., DLABALOVA, B., et al.** *Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high--risk case finding.* European Journal of Endocrinology, 2010, 163, p. 645–650.

12. **POTLUKOVÁ, E., JISKRA, J., TELIČKA, Z., et al.** *Pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze u eutyreózních těhotných žen jako rizikový faktor pozdějšího rozvoje dystyreózy.* Diabetes, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa, 2011, 14, s. 27–32.

13. **BRENT, GA.** *Editorial: diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough?* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007, 92, p. 39–41.

14. **PREMAWARDHANA, LDKE., PARKES, AB., AMMARI, F., et al.** *Postpartum thyroiditis and long--term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000, 85, p. 71–75.

15. **MULLER, AF., DREXHAGE, HA., BERGHOUT, A.** *Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care.* Endocrine Reviews, 2001, 22, p. 605–630.

16. **SURKS, MI., ORTIZ, E., DANIELS, GH., et al.** *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management.* Journal of the American Medical Association, 2004, 291, p. 228–238.

17. **SPRINGER, D., ZIMA, T., LIMANOVA, Z.** *Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy.* European Journal of Endocrinology, 2009, 160, p. 791–797.

18. **POP, VJ., BROUWERS, EP., VADER, HL., et al.** *Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study.* Clinical Endocrinology, 2003, 59, p. 282–288.

19. **VAIDYA, B., ANTHONY, S., BILOUS, M., et al.** *Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding?* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007, 92, p. 203–207.

20. **ŠPITÁLNÍKOVÁ, S., HORÁČEK, J., ANTONÍN, P., et al.** *Výskyt tyreopatií v neselektované populaci těhotných žen jednoho regionu a význam rizikových faktorů pro jejich vznik.* Diabetes, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa, 2011, 14, s. 60–64.

21. **NEGRO, R., SCHWARTZ, A., GISMONDI, R., et al.** *Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010, 95, p. 1699–1707.

22. **THUNG, SF., FUNAI, EF., GROBMAN, WA., et al.** *The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 200, 267.e1 267.e7.

23. **DOSIOU, C., SANDERS, GD., ARAKI, SS., et al.** *Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis.* European Journal of Endocrinology, 2008, 158, p. 841–851.

e-mail: spitalnikovasylvie@atlas.cz