

Sledování štítné žlázy u těhotných žen (plošně)

Sylvie Špitálníková

Endokrinologická ambulance, Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice Havlíčkův Brod

Souhrn

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 duševního i tělesného vývoje dítěte. Autoimunitní tyreopatie bývají v oblastech s dostatečným přísunem jodu nejčastější příčinou hypotyreózy v těhotenství. Jelikož nedostatek hormonů štítné žlázy se dá snadno léčit substitucí levothyroxinem a stejná léčba může účinně snížit riziko komplikací v těhotenství taktéž u eutyroidních žen s pozitivními protilátkami proti tyreoidální peroxidáze, zdá se být aktivní vyhledávání (screening) tyreoidálních onemocnění rozumným a efektivním opatřením vedoucím ke zlepšení zdravotního stavu populace. Finanční náročnost léčby levothyroxinem 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.

Summary

Thyroid monitoring in pregnant women

Pregnancy is a period of increased demand for the production of thyroid hormones. Therefore, thyroid diseases often manifest for the first time during pregnancy, and adversely affect the health of the mother and child, especially if unrecognized for a long time. They can cause complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period, as well as disruption of the child's mental and physical development. Autoimmune thyroid diseases are, in areas well-supplied with iodine, the most common cause of hypothyroidism in pregnancy. Thyroid hormone deficiency can be easily treated with levothyroxine substitution, which can also effectively reduce the risk of pregnancy complications in euthyroid women with positive antibodies to thyroid peroxidase. Thus, active screening for thyroid diseases seems to be a sensible and effective measure to improve the health of the population. The cost of levothyroxine treatment is not very high. Comprehensive screening for thyroid autoimmunity and dysfunction appears to be more beneficial than testing limited only to women with risk factors. To evaluate the condition of the thyroid gland during pregnancy, examination of TSH, anti-TPO antibodies and possibly fT4 is recommended. The examination must be performed as soon as possible, optimally in the 5th or 6th week of pregnancy. In the case of a positive screen, the final diagnosis and treatment decision must be made by an endocrinologist.

Klíčová slova

- štítná žláza
- tyreopatie
- screening v těhotenství
- levothyroxin

Keywords

- thyroid gland
- thyropathy
- screening during pregnancy
- levothyroxine

Úvod

Hormony štítné žlázy ovlivňují fertilitu ženy, průběh gravidity a vývoj plodu. Plod je do 18.–20. 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. Autoimunitní tyreopatie (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 hmotnost novorozence či poruchy poporodní adaptace. Negativní dopad na psychomotorický vývoj dětí i na jejich intelekt byl jednoznačně prokázán, stejně jako vyšší výskyt ADHD nebo ADD se všemi jejich nepříznivými dopady.^{1,2,3,4}

Zatímco všeobecný screening si získává stále větší podporu⁵, metody screeningu, tj. měření proměnné a jejich hraniční hodnoty, jsou mnohem kontroverznější.⁶ Navíc mohou být výsledky screeningu ovlivněny regionálními rozdíly, zejména dostatečností v oblasti přísunu jodu.⁷

Všeobecný nebo cílený screening?

Mezi odborníky se stále živě diskutuje o tom, zda screening tyreopatií u gravidních žen má být plošný, či cílený na rizikové skupiny. Avšak stále častěji se ozývají hlasy, že vyšetření štítné žlázy má být součástí prenatálního vyšetření u gynekologa u všech právě otěhotnělých žen.^{8,9,10} 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.^{9,11} Významnými rizikovými faktory byly (z postupně navrhaných) pouze tyreopatie v osobní a v rodinné anamnéze, a tyto údaje rozhodně nestačí k zachycení ani poloviny žen s již přítomnými laboratorními abnormalitami.^{9,11} Nově byly rizikové faktory rozšířeny i o věk nad 30 let podle doporučení ATA 2011.¹² Avšak ani tento rizikový faktor nebyl při bližším zkoumání statisticky významný.¹³ 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 gynekology¹⁵ a praktickými lékaři, je vzrůstající tendencí rozsáhlejší screening.¹⁶

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.^{17,18}

Jak screening provádět a koho pozvat k endokrinologickému vyšetření?

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

Pro screening se obzvláště výtěžné zdají být TPO-Ab, a to zejména proto, že mohou umožnit včasné rozpoznání AIT, její náležitou léčbu¹⁹ i dlouhodobé sledování pacientek. TPO-Ab jsou rovněž dobrým prediktorem poporodní tyreoiditidy (PPT). Proto 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 nejpřesnější obraz o stavu štítné žlázy u těhotné ženy. Mezi odbornou veřejností panuje obecná shoda na tom, že hladiny TSH jsou nižší v raném těhotenství.²⁰ Zároveň se zdá, že nižší hodnoty jsou rovněž více žádoucí s ohledem na výsledek gravidity.^{6,21} TSH má diurnální variabilitu a pulzní sekreci. Maximální hladina TSH je mezi půlnocí a 4. hodinou ránní a minimum mezi 7.–13. hodinou. Provedení odběru a stanovení hladiny TSH je vhodné provádět mezi 7:00 a 13:00.²²

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 levothyroxinem (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.⁹ Ženy se suprimovaným TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny pouze při klinických příznacích hypertyreózy, protože v převážné 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. Ve 2. a 3. 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, např. u jodového deficitu.

Které těhotné ženy léčit a jak?

Ženy s pozitivním screeninem by měl vyšetřit, sledovat a případně i léčit endokrinolog. Léčba levothyroxinem by měla být pravděpodobně zahájena u všech těhotných s pozitivními TPO-Ab (v různých studiích 8–12 %, v našem souboru 9 %), a to kvůli snížení rizika porodnických komplikací. Svědčí pro to publikovaná literární data.²³ Dávkování levothyroxinu má být takové, aby TSH bylo v rozmezí 0,15–2,5 mIU/l.^{3,24} 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 levothyroxinem 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 vhodná¹¹ a na léčení žen s TSH vyšším než horní mez metody pro netěhotné (4–5 mIU/l) je shoda.³ 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 jodu aj.

Ženy s již známou autoimunitní tyreoiditidou (např. 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 levothyroxinu asi o dvě denní dávky za týden, cca 30 %²⁵, 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.

Screening na zkoušku

Ačkoliv jsou rizika plynoucí z nepoznané a neléčené tyreopatie všeobecně známa a řada gynekologů, praktických lékařů, diabetologů a endokrinologů parametry funkce štítné žlázy u těhotných kontroluje, oficiální screeningový program nebyl v České republice dosud zaveden. To by se mohlo změnit v závislosti na výsledcích pilotního projektu, který otestuje efektivitu a proveditelnost screeningu poruch funkce štítné žlázy a který bude spuštěn v nejbližší době. Pilotní projekt realizuje Národní screeningové centrum ÚZIS ČR ve spolupráci s Českou endokrinologickou společností ČLS JEP a za finanční podpory z Operačního programu Zaměstnanost. Do tříletého programu se zapojí vybraná gynekologicko-porodnická pracoviště po celé České republice. Je plánováno, že vyšetření parametrů funkce štítné žlázy a vybraných protilátek bude provedeno u 8 000 těhotných žen v 1. trimestru gravidity. V případě zjištění patologických hodnot bude pacientka vyšetřena spolupracujícím endokrinologickým pracovištěm. Porucha funkce štítné žlázy může být podle dosud provedených šetření přítomna u 10–20 % žen ve fertilním věku. Cílem pilotního projektu je připravit, otestovat a posoudit zavedení této screeningové metody do standardní zdravotnické péče v České republice. Následně by se mohlo vyšetření funkce štítné žlázy stát součástí hrazeného screeningu těhotných žen v 1. trimestru.

Literatura

1. Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341, 8: 549–555, 1999.

2. Pop, V. J., Brouwers, E. P., Vader, H. L. et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 59, 3: 282–288, 2003.

3. Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L. A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92, Supl. 8: S1–S47, 2007.

4. Komendová, I., Špitálníková, S. Intellectual performance of children of mothers with an untreated thyroid disorder in the first trimester of pregnancy. *Endokrynol Pol* 69, 3: 241–245, 2018.

5. Alexander, E. K. Here's to you, baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 4: 1575–1577, 2010.

6. Mandel, S. J., Spencer, C. A., Hollowell, J. G. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 15 1: 44–53, 2005.

7. Moleti, M., Lo Presti, V. P., Mattina, F. et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 160, 4: 611–617, 2009.

8. De Grot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 8: 2543–2565, 2012.

9. Špitálníková, S., Horáček, J., Antonín, P., Libus, P. Výskyt tyreopatií v ne-selektované populaci těhotných žen jednoho regionu a význam rizikových faktorů pro jejich vznik. *DMEV* 14, 2: 73–77, 2011.

10. Vaidya, B., Anthony, S., Bilous, M. et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1: 203–207, 2007.

11. Horáček, J., Špitálníková, S., Dlabáčková, B. et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 163, 4: 645–650, 2010.

12. Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21, 10: 1081–1125, 2011.

13. Potluková, E., Potluka, O., Jiskra, J. et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 6: 1945–1952, 2012.

14. Límanová, Z., Zamrazil, V. Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice? *DMEV* 7, 3: 124–129, 2004.

15. Gaertner, R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstetrics Gynecol* 21, 6: 501–507, 2009.

16. Haddow, J. E., McClain, M. R., Palomaki, G. E. et al. Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine. *Am J Obstet Gynecol* 194, 2: 471–474, 2006.

17. Dosiou, Ch., Sanders, G. D., Araki, S. S., Crapo, L. M. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 158, 6: 841–851, 2008.

18. Thung, S. F., Funai, E. F., Grobman, W. A. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 200, 3: 267, 2009.

19. Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T. et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 7: 2587–2591, 2006.

20. Roti, E., Uberti, E. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *Eur J Endocrinol* 146, 3: 275–279, 2002.

21. Benhadi, N., Wiersinga, W. M., Reitsma, J. B. et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160, 6: 985–991, 2009.

22. Horáček, J., Jiskra, J., Límanová, Z. et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *DMEV* 16, 1: 38–61, 2013.

23. Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R. et al. A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 4: 1699–1707, 2010.

-
-
24. Mandel, S. J., Larsen, P. R., Seely, E. W., Brent, G. A. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 32, 2: 91–96, 1990.
25. Alexander, K. E., Marqusee, E., Lawrence, J. et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxin requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351, 3: 241–249, 2004.
26. Haddow, J. E., Knight, G. J., Palomaki, G. E. et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11, 4: 170–174, 2004.
27. Hauerová, D., Pikner, R., Topolčan, O. et al. Prevalence poruch štítné žlázy u těhotných žen v západočeském regionu ve 2. trimestru těhotenství v roce 2000 – pilotní studie. *Vnitř Lék* 48, 7: 629–631, 2002.
28. Komendová, I., Špitálníková, S., Horáček, J. Intelektivní výkon dětí matek s tyreopatií v těhotenství (první výsledky výzkumu). *Postgraduální medicína* 16, 5: 556–562, 2014.
29. Pop, V. J., Vulsma, T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet* 365, 9471: 1604–1606, 2005.
30. Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291, 2: 228–238, 2004.
31. Vaquero, E., Lazzarin, N., De Carolis, C. et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol* 43, 4: 204–208, 2000.
-

MUDR. MGR. SYLVIE ŠPITÁLNÍKOVÁ, PH.D.
Endokrinologická ambulance, Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice Havlíčkův Brod
Husova 2624
580 22 Havlíčkův Brod
