

Tyreopatie v těhotenství a u novorozence

Tyreopatie neboli onemocnění štítné žlázy postihují významnou část žen v reprodukčním věku. Neléčené tyreopatie mohou být příčinou neplodnosti, komplikací v těhotenství (potraty, předčasné porody aj.) a mohou se podílet na opoždění psychomotorického vývoje dítěte. Proto je v graviditě žádoucí jejich včasný záchyt a léčba. Podle doporučení České endokrinologické společnosti z roku 2018 by se měl při prvním krevním odběru v těhotenství (tj. obvykle v 9. – 11. týdnu) odebrat také tyreoidální stimulační hormon (TSH), volný tyroxin (fT4) a protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb). Podle některých mezinárodních odborných společností není toto vyšetření nutné u žen bez rizikových faktorů (viz níže). Všem těhotným a kojícím ženám (mimo těch, které mají hypertyreózu) se doporučuje suplementace jodem (150–200 ug elementárního jodu denně nad rámec běžného příjmu v potravě). Pozor ale na nadměrný přísun jódu (>500 ug denně), který může vést k hypotyreóze plodu.^[1]

Rizikové faktory tyreopatie v těhotenství

- Tyreopatie v osobní nebo rodinné anamnéze;
- Příznaky tyreoidální dysfunkce nebo struma;
- Diabetes mellitus 1. typu nebo jiné autoimunitní onemocnění;
- Potrat nebo předčasný porod v anamnéze;
- Pozitivní TPOAb;
- Ozáření hlavy a/nebo krku v anamnéze;
- Obezita s BMI ≥ 40 kg/m²;
- Užívání amiodaronu, lithia, aplikace cytokinů, nedávná aplikace jodové RTG kontrastní látky;
- Infertilita;
- Život v oblasti se středním či těžkým jodovým deficitem.^[1]

Nejčastějším endokrinním onemocněním žen je autoimunitní postižení štítné žlázy – především chronická lymfocytární tyreoiditida (CLT) a Gravesova-Basedowova choroba (GB).^[2]

Fyziologie (vliv těhotenství na štítnou žlázu)

- během těhotenství se zvyšuje objem plazmy a s ním i plazmatický pool tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3);
- zvyšuje se renální clearance jodu a část jodu také přechází placentou do cirkulace plodu;
- je akcelerovaná metabolická inaktivace T4 a T3 dejodací na vnitřním kruhu enzymem dejodázou 3, která je zvýšeně exprimována v placentě (kvantitativně nejvýznamnější faktor);
- důsledkem výše uvedených změn je celkově zvýšená potřeba jodu i hormonů štítné žlázy v těhotenství – ženy s normálními zásobami jodu ve štítné žláze a s normální funkcí žlázy se těmto změnám snadno přizpůsobí zvýšenou syntézou T4 a T3;
- na počátku těhotenství stoupá díky vzestupu estrogenů koncentrace tyroxin-binding globulinu (TBG), který je hlavním vazebným proteinem pro T4 a T3 → tudíž se přechodně sníží volná frakce T4 a T3 (fT4 a fT3) → po zvýšení syntézy se fT4 normalizuje a vázaný (tudíž i celkový) T4 zůstává zvýšený;
- na počátku těhotenství prudce stoupá choriový gonadotropin (hCG), který mimo jiné působí stimulačně na štítnou žlázu (podobně jako TSH – společně sdílí velkou část molekuly – alfa řetězec) → stoupá sekrece T4 a T3 a zpětnou vazbou je částečně nebo i zcela utlumená sekrece TSH, zejména při stavech s vysokým hCG (např. dvojčata) – přechodný a klinicky nezávažný stav.^[3]

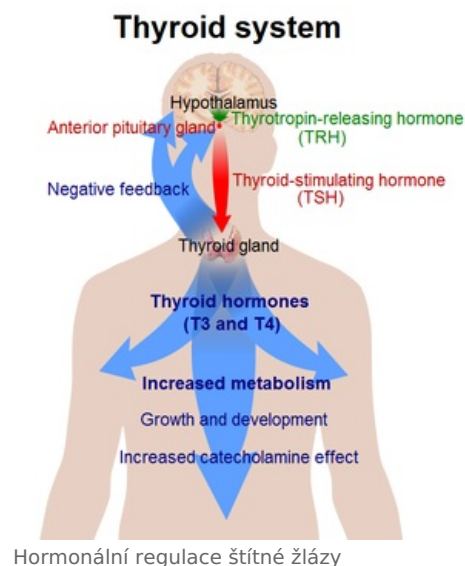
Syntéza tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3) je závislá na přísunu jodu. Tyto hormony jsou nezbytné jak pro období prekoncepční, tak pro oplodnění i po celé období gravidity až po několik měsíců po porodu. Při hypotyreóze dochází vlivem zvýšené hladiny prolaktinu k poruchám fertility. Plod je zcela závislý na produkci tyroxinu matkou především do 12. – 16. týdne, poté začínají tyreocyty plodu vlastní syntézu T4, ale matčina dodávka T4 je důležitá po celou dobu gravidity.^[2]

Tyreopatie v graviditě

Hypotyreóza

- nejčastější příčiny: autoimunitní tyreoiditida, nezvýšení substituční dávky v době zvýšených nároků a relativní nedostatek jodu; centrální hypotyreóza (snížený sérový fT4) je vzácná;
- léčba: substituce levotyroxinem (cílové hodnoty TSH jsou $< 2,5$ mIU/l) a suplementace jodem.^[4]

- **Manifestní hypotyreóza:** Elevace TSH a snížený fT4 nebo elevace TSH > 10 mIU/l a normální fT4 –



indikována k léčbě levotyroxinem;

- **Subklinická hypotyreóza:** Elevace TSH ≤ 10 mIU/l a normální FT4 – indikována k léčbě levotyroxinem;
- **Izolované pozitivní protilátky:** Pozitivní TPOAb a normální TSH i FT4 – zvážit léčbu levotyroxinem (zejména u žen s potraty, předčasnými porody, infertilitou, sníženým FT4 apod.);
- **Izolovaná hypotyreoxinémie:** Snížený FT4 a normální TSH a negativní TPOAb – zvážit léčbu levotyroxinem, pokud nedojde k úpravě po suplementaci jodem.^[1]

Hashimotova tyroiditida - chronická autoimunitní tyroiditida

- jedno z nejčastějších autoimunitních onemocnění, postihuje asi 5 % žen v reprodukčním věku;
- vzniká částečně na genetickém podkladě;
- rozvíjí se velmi pozvolna jako chronický lymfocytární zánět, zprostředkovaný hlavně buněčnou imunitou zaměřenou proti folikulárním buňkám žlázy;
- projevuje se také produkcí cirkulujících autoprotilátek proti strukturám žlázy, z nichž největší význam pro diagnostiku mají protilátky proti tyreoperoxidáze (TPOAb);
- omezuje sekreční rezervu žlázy – funkční postižení je různě závažné;
- funkční postižení žlázy lze posoudit podle vzestupu TSH a u těžší poruchy a/nebo při nedostatku jodu také podle poklesu volného T4;
- ultrasonografický obraz: zhrubělá struktura (disperzně → difuzně), hypoechogenní a hypervaskularizovaná.^[3]

Hypertyreóza

- fyziologické těhotenství může napodobovat hypertyreózu klinicky i laboratorně (zvýšený srdeční výdej, periferní vazodilatace, vzestup celkového a částečně i volného tyroxinu, mírná struma, fyziologická suprese TSH vlivem choriového gonadotropinu);
- prevalence skutečné periferní hypertyreózy v graviditě je však až 10× nižší než v běžné populaci;
- nejčastější příčinou je Gravesova-Basedowova nemoc (v 85% případů), ostatní příčiny jsou vzácné (hyperfunkční fáze autoimunitní tyroiditidy, nadbytek jodu, předávkování tyreoidálními hormony, toxický adenom, polynodózní toxická přestavba/struma);
- neléčená nebo neadekvátně léčená hypertyreóza v graviditě zvyšuje riziko předčasného porodu a časného potratu;
- předávkování tyreostatiky v graviditě vede k hypotyreóze plodu s negativními důsledky na vývoj CNS a k vzniku fetální strumy;
- léčba tyreostatiky – v 1. trimestru propylthiouracyl (zvýšený výskyt VVV po methimazolu a carbimazolu), od 2. trimestru změna na methimazol (vyšší výskytu hepatopatií po propylthiouracylu), po dobu kojení methimazol;
- nejzávažnější nežádoucí účinky tyreostatik: agranulocytóza a hepatopatie (je indikováno sledování jaterních enzymů).^[4]
- **Manifestní hypertyreóza:** Snížený TSH, zvýšený FT4 a potvrzená tyreoidální etiologie (vyšetřením protilátek proti TSH receptoru (TRAK) a ultrazvukem), významné klinické příznaky – indikována k léčbě tyreostatiky (propylthiouracyl v 1. a methimazol v 2. a 3. trimestru), není indikována suplementace jodem;
- **Subklinická hypertyreóza:** Snížený TSH, normální FT4 a potvrzená tyreoidální etiologie, minimální nebo žádné klinické příznaky – není indikována k léčbě tyreostatiky ani k suplementaci jodem;
- **Tranzientní gestační suprese TSH:** Snížený TSH a normální FT4 netyreoidální etiologie – není indikována k léčbě tyreostatiky ale je indikována k suplementaci jodem;
- **Izolovaná hypertyroxinémie:** Zvýšený FT4, normální TSH a negativní TPOAb – není indikována k léčbě tyreostatiky ale je indikována k suplementaci jodem.^[1]
- **Nově diagnostikovaný uzel** palpačně nebo na ultrazvuku (>1 cm) – indikováno endokrinologické vyšetření.^[1]

Důsledky neléčených tyreopatií v těhotenství

- Potraty;
- Těhotenská arteriální hypertenze;
- Preeklampsie/eklampsie;
- Abrupce placenty;
- Předčasné porody;
- Vyšší frekvence císařských řezů;
- Nízká porodní hmotnost;
- Poruchy vývoje embrya, plodu, novorozence a dítěte – především v oblasti centrálního nervového systému;
- Poporodní tyreoidální dysfunkce (poporodní tyroiditida).^[4]

Poporodní tyroiditida

- varianta autoimunitní tyroiditidy, která se vyskytuje první rok po porodu (i po potratu);
- příčina: „rebound“ fenomén imunotolerance, navozené v těhotenství přítomností antigenně odlišného plodu v těle matky;
- rizikové faktory: pozitivní TPOAb, diabetes mellitus 1. typu a jiné autoimunitní nemoci;
- u žen s pozitivními TPOAb a DM 1. typu se doporučuje screening TSH 3 a 6 měsíců po porodu;
- klinická manifestace:
 - hyperfunkce s přechodem do hypofunkce (asi 1/3 případů),

- hyperfunkce násleň s trvalou normalizací (asi 1/3) – hyperfunkce je způsobena destrukcí tyreoidálních folikulů a uvolněním tyreoidálních hormonů do cirkulace, takže tyreostatika nejsou účinná; spontánně odezní za 4–6 týdnů;
- hypofunkce (asi 1/3) – substituce levotyroxinem a suplementace jodem během kojení.^[4]

Tyreopatie u novorozence

Vrozená hypotyreóza

- nejčastější vrozené endokrinní onemocnění (prevalence 1:3000–4000);^[5]
- hormony štítné žlázy mají klíčovou roli při vývoji mozku, především do 8 měsíců věku (trochu méně pak do 3 let věku);
- bez substituční léčby dochází k nevratnému poškození mozku – při klinické diagnóze je mozek již ireversibilně poškozen;
- od roku 1985 je zaveden celoplošný novorozenecký screening – stanovení hladiny TSH;
- etiopatogeneze: v 75–80 % **dysgeneze štítné žlázy** (ageneze, aplazie, hypoplazie, hemithyreoida, cystická malformace, ektopie) nebo **dyshormonogeneze** (porucha kteréhokoliv stupně syntézy či sekrece hormonů; neonatální struma), popř. vzácná **izolovaná vrozená centrální hypotyreóza** (vrozený defekt TSH – nelze zachytit novorozeneckým screeningem);
- klinický obraz bez léčby: zpočátku pouze protrahovaný novorozenecký ikterus (díky transplacentárnímu přenosu tyreoidálních hormonů od matky), později (v prvních 2 – 3 měsících života) neprospívání, opožděné růstové tempo i kostní zrání – pozdní uzávěr fontanel, opožděná erupce mléčné dentice, makroglosie, svalová hypotonie, omfalokéla, zácpa, chraplavý křik, poruchy termoregulace, anémie; ještě později porucha růstu, psychomotorická retardace, senzorineurální porucha sluchu;
- novorozenecká struma nebo štítná žláza normální velikosti;
- 2–5krát zvýšené riziko sdružených vrozených vývojových vad v porovnání s ostatní populací → doporučuje se ultrazvukové vyšetření srdce, ledvin a CNS;
- laboratorní nález: ↑TSH, ↓fT₄; (u centrální formy ↓TSH i fT₄);
- terapie: celoživotní substituční terapie levotyroxinem (zahájená co nejdříve); střevní absorpci L-tyroxinu zhoršuje současné požití vlákniny, sojového mléka, přípravků s kalcie nebo železem a malabsorpce jako taková.^{[6][5]}

Tranzientní hypotyreóza

- příčiny:
 - u novorozenců některých matek s autoimunitním postižením štítné žlázy se může na podkladě transplacentárně přenesených mateřských protilátek inhibujících TSH receptor;
 - jodový deficit matky;
 - nadbytek jodidů v perinatálním období.^[5]

Vrozená hypertyreóza

- vzácná porucha, která ale může ohrozit novorozence na životě;
- etiopatogeneze: transplacentární přenos mateřských protilátek třídy IgG stimulujících TSH receptor (aTSHR, TRAK, TRAb) při mateřské tyreotoxikóze Graves-Basedowova typu ale i po stavech po tyreoidektomii či léčbě radiojodem, protože protilátky mohou perzistovat (*autoimunitní neonatální tyreotoxikóza*);
- klinický obraz u plodu: tachykardie, arytmie, růstová retardace (IUGR), struma;
- klinický obraz u novorozence: struma, zvýšená dráždivost, tachykardie, častější řídké stolice, neprospívání i přes normální nebo zvýšenou chuť k jídlu, nespavost, hypertenze, hypertermie, exoftalmus, hepatomegalie a/nebo splenomegalie, menší velká fontanela, urychlené kostní zrání;
- riziko metabolického rozvratu a srdečního selhání;
- u novorozence s rizikem transplacentárního přenosu TRAb je doporučené vyšetření tyreoidálního profilu (T₄, TSH, fT₃) a TRAb již z pupečnickové krve a poté znovu během prvního a druhého týdne života^[5]
- laboratorní nález: ↑fT₄;
- terapie: antityreoidální léčba (thiamazol) do vymizení mateřských protilátek, tj. v sestupné dávce po dobu 2–3 měsíců; k ovlivnění tachykardie a adrenergní stimulace mohou být potřebné betablokátory; po ukončení léčby je nutná dlouhodobá dispenzarizace.^{[5][6]}

Periferní rezistence na tyreoidální hormony

- rezistence periferních tkání na tyreoidální hormony → významná elevace celkového i volného T₄ a T₃, přičemž hladina TSH je mírně zvýšená nebo normální;
- nejčastější příčina: geneticky podmíněný defekt β podjednotky jaderného receptoru pro tyreoidální hormony;
- klinické projevy velmi variabilní: pouze biochemické abnormality, obraz hypotyreózy či hypertyreózy;
- lze zachytit novorozeneckým screeningem (elevace TSH); jinak bývá důvodem k vyšetření struma, tachykardie a hyperaktivita.^[5]

Jodový deficit

- naše přirozená strava má nízký obsah jodu → jodace kuchyňské soli od 50. let 20. století (nyní jodičnanem draselným), suplementace těhotných a kojících žen, obohacení produktů kojenecké a batolecí výživy;
- mírný deficit jodu → snížená produkce hormonů štítné žlázy → ↑TSH → jodopenická struma → diskrétní poruchy kognitivních funkcí → horší školní prospěch;

- nejtěžší forma: endemický kretenismus – eradikován (těžký jodový deficitu těhotné a kojící ženy → snížená tvorba tyreoidálních hormonů plodu a posléze novorozence se závažnými následky pro vývoj CNS).^{[5][6]}

Odkazy

Související články

- Onemocnění štítné žlázy • Dětská struma
- Vyšetření funkce štítné žlázy

Externí odkazy

- Doporučení České endokrinologické společnosti pro screening tyreopatií v těhotenství (2018) (<http://www.endokrinologie.cz/upload/doporuceni-pro-prevenci-endokrinologove-nahled.pdf>)

Reference

1. JISKRA, J a Z LÍMANOVÁ. *Doporučení pro prevenci, časný záchyt a léčbu tyreopatií v těhotenství 2018* [online]. ©2018. [cit. 2018-08-10]. <<http://www.endokrinologie.cz/upload/doporuceni-pro-prevenci-endokrinologove-nahled.pdf>>.
2. LÍMANOVÁ, Z. DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V TĚHOTENSTVÍ A PRO ŽENY S PORUCHOU FERTILITY. *DMEV* [online]. 2012, roč. 15, vol. 4, s. 242-264, dostupné také z <<http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/thyreo/thyreopatie-tehotenstvi.pdf>>.
3. HORÁČEK, J. Tyreopatie v graviditě. *Interní Med* [online]. 2011, roč. 13, vol. 10, s. 388-390, dostupné také z <<https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/10/05.pdf>>.
4. JISKRA, J. Choroby štítné žlázy v graviditě. *Med. praxi* [online]. 2012, roč. 9, vol. 5, s. 233-237, dostupné také z <<https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/05/08.pdf>>.
5. AL TAJI, E a O HNÍKOVÁ. Tyreopatie v dětství a adolescenci. *Pediatr. praxi* [online]. 2014, roč. 15, vol. 3, s. 134-137, dostupné také z <<https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2014/03/04.pdf>>.
6. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 185-188. ISBN 978-80-7262-772-1.