

Štítná žláza a těhotenství

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Endokrinologický ústav, Subkatedra endokrinologie IPVZ Praha

Gravidita klade zvýšené nároky na funkci štítné žlázy, protože stoupá potřeba tyreoidálních hormonů (zásobení organismu matky i plodu) a je nutný zvýšený přívod jodu. Gravidita ovlivňuje diagnostiku tyreopatií – stoupá vázaná frakce tyreoidálních hormonů, mění se sekrece TSH (vlivem endokrinní funkce placenty). V terapii jsou nutné úpravy dávkování tyreoidálních hormonů (zvýšení dávek thyroxinu) a zvýšený přívod jodu (100 µg jodu denně navíc – nejlépe ve formě tablet KI). Vzhledem k významu i mírně porušené funkce štítné žlázy a saturace jodem pro vývoj plodu (hl. CNS) a pro průběh těhotenství a porodu je nutné posoudit význam screeningu – buď jen u rizikových skupin, nebo celoplošně. V ČR probíhá studie zaměřená na vhodnost zavedení celoplošného screeningu, který může přispět k rozřešení této otázky.

Klíčová slova: štítná žláza, gravidita, saturace jodem, diagnostika a terapie v graviditě, screening tyreopatií.

Pregnancy and thyroid gland

Pregnancy is connected with necessity to increase function of the thyroid, as thyroid hormones should supply not only pregnant women, but predominantly fetus. For synthesis of thyroid hormones, increased supply of iodine is necessary. Pregnancy influences diagnosis of thyroid disorders (increased total thyroxine level, changes of secretion of TSH due to effects of placental hormones) as well as therapy (increase of iodine supply, increase of supplementary doses of thyroxine etc.). Even minimal changes of thyroid hormones and of iodine saturation are harmful for optimal development of fetus (esp. its brain) and for course of pregnancy and labor. Screening of thyroid disorders in pregnancy is still a matter of controversies: it should be performed in the risk groups only, or in all pregnant women?

Key words: the thyroid, pregnancy, iodine saturation, diagnosis and therapy, screening.

Interní Med. 2010; 12(4): 191–195

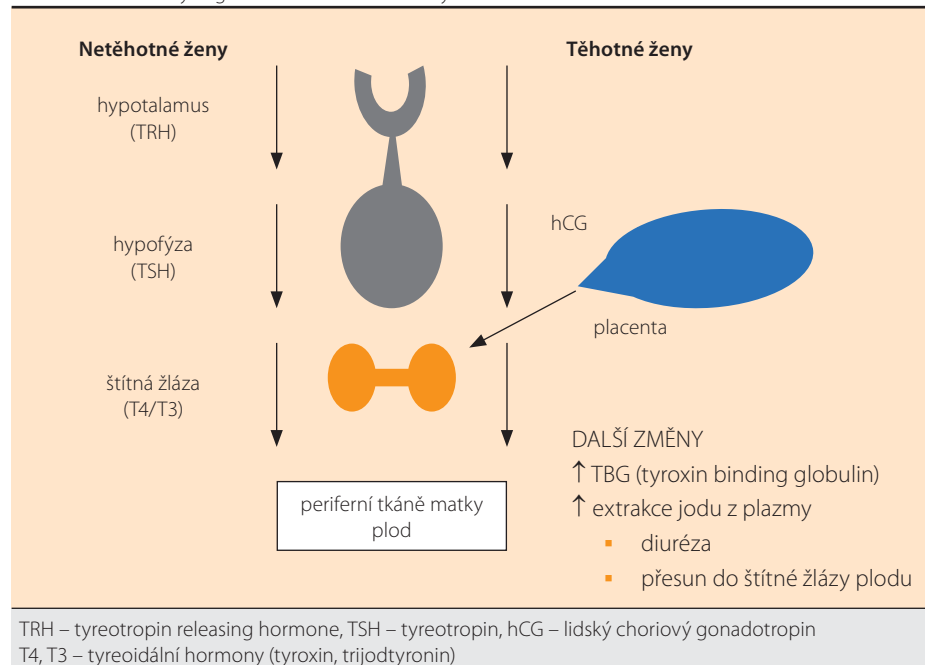
Úvod

Zvýšená pozornost komplexní problematice vztahu štítné žlázy a těhotenství v současné době odpovídá jejímu klinickému významu. Hormony štítné žlázy jsou nezbytné pro celkový vývoj organismu od početí. Znamená to, že poruchy funkce štítné žlázy hrají důležitou roli již v samotné fertilitě ženy a pak zejména v prů-

běhu těhotenství jsou zásadní pro vývoj plodu a důležité pro stav štítné žlázy u těhotné ženy a kojící matky. Důležité je, že máme k dispozici nesporná data, která prokazují zásadní význam i méně výrazných odchylek zásobení jodem a tyreoidální funkce zejména pro optimální vývoj CNS plodu s následnými poruchami chování a inteligence potomků. Nelze popřít, že naše

současné znalosti neumožňují plné pochopení složitých interakcí mezi fyziologickými změnami hormonálních regulací v těhotenství, stavu zásobení jodem a funkce štítné žlázy během těhotenství a kojení. Nicméně dostupná data jednoznačně svědčí pro význam této problematiky a umožňují určité preventivní léčebné zásahy, které celkovou situaci zlepšují. V současné době navíc přistupují problémy vlivů tyreoidální autoimunity v této problematice.

Obrázek 1. Změny regulace funkce štítné žlázy v těhotenství



Fyziologické změny funkce štítné žlázy v těhotenství (1–7)

Gravidita vyžaduje složitý systém regulačních změn mimo jiné i v oblasti funkce štítné žlázy. Následně se mění požadavky na tyreoidální funkci zásobení jodem a vliv autoimunitních mechanismů ve významu zajištění optimální saturace hormony štítné žlázy u matky i plodu.

Nejdůležitější změny v průběhu fyziologického průběhu gravidity jsou uvedeny na obrázku 1.

Změny potřeby jodu (8–15)

Pro správnou funkci štítné žlázy je nezbytný dostatečný přívod jodu. V našich podmínkách s jeho nedostatkem v přirozeném prostředí je zajišťován převážně jodovanou jodlou solí. Podle

platných kritérií WHO je Česká republika jeden ze států, kde v současné době je přívod jodu pro běžnou populaci dostačující (tzn. přesahuje 150 µg jodu/den). V těhotenství a při kojení spotřeba jodu stoupá, takže dolní hranice optimálního příjmu je 250 µg/den. Této hodnoty česká populace nedosahuje, takže je nutné u těhotných a kojících žen uměle zvýšit jeho přísun. To se může realizovat ve formě populárních polyvitaminových směsí doporučených těhotným ženám gynekology. Další možností, kterou doporučuje Česká endokrinologická a Česká pediatrická společnost JEP, je plošné podávání tablet jodu ve formě kalium jodidu. To je hrazeno z prostředků zdravotních pojištění.

Na zvýšené potřebě jodu v těhotenství se podílí přesun jodu do vyvíjející se štítné žlázy plodu, zvýšený odpad jodu v moči (daný zvýšenou glomerulární filtrací), zvýšená potřeba tvorby tyreoidálních hormonů a doporučovaná úprava životosprávy (zejména omezené solení, obrázek 1).

Fyziologické změny funkce štítné žlázy v těhotenství (5, 7, 10, 16, 17, 18)

Vývoj plodu vyžaduje změnu regulací tak, aby byl zajištěn optimální přívod tyroxinu (hlavní hormon štítné žlázy – T4) do vyvíjejících se tkání plodu. Zásadní je přitom zajištění optimální situace pro vývoj mozku.

Těhotenství je ovšem spojeno se změnami celkových regulací, které ve svých důsledcích ovlivňují dynamiku funkce štítné žlázy. Jedná se zejména o:

- **vliv steroidních hormonů na vazebné kapacity pro hormony štítné žlázy.** Převážná většina tyreoidálních hormonů je v oběhu vázána na prenosové bílkoviny, z nichž nejdůležitější je Thyroxine Binding Globulin (TBG). Ten v těhotenství vlivem estrogenů výrazně stoupá, takže hodnoty vázaného tyroxinu jsou zvýšené. Volná frakce (která tvoří asi 0,1 % celkového množství) je nezměněna. Z toho vyplývá, že pro posouzení normálních poměrů je nutné vyšetřovat volnou frakci tyroxinu (FT4).
- **změny regulace funkce štítné žlázy.** Za normálních okolností je regulována hypotalamo-hypofyzární osou, tzn. sekrecí TRH (Tyreotropin Releasing Hormone) z hypotalamu s následným vylučováním TSH (Thyroid Stimulating Hormone) z hypofýzy. Tento mechanismus je sice v těhotenství zachován, avšak navíc do něho vstupují

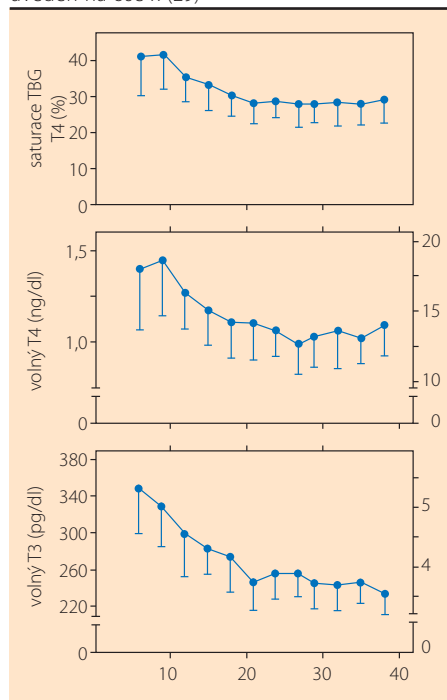
placentární hormony zejména hCG (human Chorionic Gonadotropin). Tento peptid stimuluje funkci štítné žlázy obdobnými mechanismy jako TSH, takže může vyvolat zvýšenou sekreci tyroxinu z tyreocytů. Zvýšená hladina tyroxinu může částečně snižovat hladinu TSH. Z toho vyplývá, že stanovení TSH má v těhotenství menší výpovědní hodnotu.

Sekrece placentárních hormonů se během těhotenství mění, takže následně se mění i referenční hodnoty TSH a hormonů štítné žlázy.

Změny hladin hormonů štítné žlázy a TSH jsou nesporné, jejich význam je hodnocen různě. Významný odborník v této problematice prof. Glinouer uvádí výsledky sledování na početném souboru těhotných žen z Belgie (oblast s mírným deficitem jodu) následovně:

- graf 1: Hladina volných tyreoidálních hormonů a saturace TBG po iniciálním vzestupu během těhotenství postupně klesají.
- graf 2: Hodnoty celkového tyroxinu a celkového trijodtyroninu se po iniciálním vzestupu nemění, vzestup TBG trvá až do 20. týdne, pak je hladina již stabilní.
- graf 3: Vztah mezi změnami TSH a HCG je reciproční. V iniciální fázi těhotenství prudce stoupá hodnota HCG a dochází k supresi hodnot TSH. Později (od asi 10. týdne) hladina HCG klesá a hodnoty TSH se vracejí k normálním.

Graf 1. Změny celkových hormonů (T4, T3) a saturace TBG během gravidity. Časový průběh gravidity uveden na ose x (29)



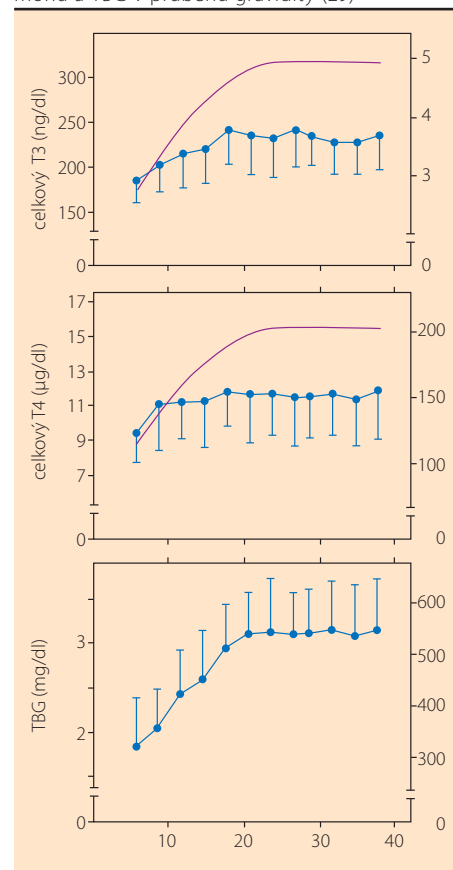
Změny činnosti štítné žlázy během těhotenství (1, 16, 19–23)

Substituce hormonů štítné žlázy

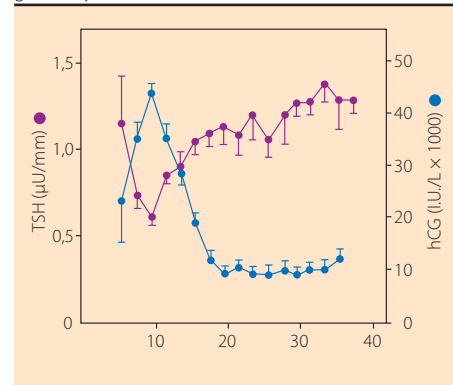
U žen se známou a léčenou hypotyreózou je nutno od začátku těhotenství zvýšit substituční dávku tyroxinu o 1/4–1/3 dávky (někteří autoři doporučují až o 1/2). Pokud těhotná žena užívá kombinaci tyroxinu a trijodtyroninu, je nezbytné trijodtyronin vysadit a zvýšit přiměřeně dávku tyroxinu.

U nově diagnostikované hypotyreózy je nutné bez prodlení nasadit plnou substituční dávku, obvykle 100 µg tyroxinu/den.

Graf 2. Změny volných frakcí tyreoidálních hormonů a TBG v průběhu gravidity (29)



Graf 3. Změny hodnot TSH a hCG v průběhu gravidity (29)





Zkrácená informace o přípravku Euthyrox® 50, 75, 100, 125, 150:

Složení: Jedna tableta obsahuje 50, 75, 100, 125, 150 µg levothyroxinum natrium. **Indikace:** Léčba všech typů hypothyreózy, thyreoiditidy, netoxické strumy, prevence recidiv strumy po strumektomii. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na jakoukoli součást přípravku, zvýšená činnost štítné žlázy. V případě neléčeného hypokortikalismu lze hormon štítné žlázy podat až po předchozím zahájení léčby glukokortikoidy. **Upozornění:** Při léčbě dlouhodobé hypothyreózy, u starších pacientů a pacientů s onemocněním srdce je potřeba postupovat opatrně s ohledem na vliv levothyroxinu na srdeční činnost a volit nižší dávky. **Nežádoucí účinky:** Jsou spojeny s příznaky hyperthyreózy (třes prstů, tachykardie, neúměrné pocení, průjem, úbytek na váze, neklid apod.). **Interakce:** Cholestyramin inhibuje vstřebávání levothyroxinu. Levothyroxin musí být užit 4–5 hodin před cholestyraminem. Levothyroxin může snižovat účinek antidiabetik. Účinek léků snižujících krevní srážlivost může být Euthyroxem zvýšen. Phenytoin, dikumarol, salicyláty, klofibráty a vysoké dávky furosemidu (nad 250 mg) zesilují účinek Euthyroxu. **Dávkování:** U hypothyreózy a jako profylaxe recidiv strumy se obvykle podává dětem 25–75 µg, dospělým 50–150 µg Euthyroxu v jedné denní dávce nalačno. **Balení:** Blistr po 100 tabletách. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** Euthyrox 50, Euthyrox 150: 56/804/92-C, Euthyrox 75: 56/230/98-C, Euthyrox 100: 56/035/80-S/C, Euthyrox 125: 56/231/98-C. **Podmínky uchovávání:** Uchovávat při teplotě do 25 °C, blistr uchovávat v krabici, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 4. 4. 2007. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku. Úplné informace o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck Pharma k.s.

Na Hřebenech II 1718/10, 140 23 Praha 4, tel. 272 084 211, fax 272 084 307, www.merck.cz



Je vždy nutné sledovat hladinu TSH, která v žádném případě nemá stoupnout nad 2,5 mIU/l, a hladinu tyroxinu (T4), která by měla být v horní polovině referenčních hodnot (v běžné praxi nad cca 15 pmol/l).

U autoimunitní tyreoiditidy obvykle stoupá potřeba tyroxinu v průběhu gravidity. Je proto nutné pečlivě sledovat hodnoty TSH a FT4 v kratších časových intervalech (1–2 měsíce) a včas nasadit tyroxin. Hodnoty protilátek proti tyreoidální peroxidáze a tyreoglobulinu obvykle v průběhu těhotenství klesají, k jejich vzestupu dojde často po porodu.

Tyreotoxikóza by měla být lege artis zjištěna a odléčena ještě před těhotenstvím. Pokud je těhotná žena léčena tyreostatikou, je obvykle možné jejich dávku snížit, protože při fyziologicky zvýšené imunitě během těhotenství aktivita autoimunitního procesu klesá. V současné době se toleruje z tyreostatik podávání propylicilu. Pro dávku do 200 mg/den (4 tablety) nebyly prokázány žádné teratogenní vlivy.

Pokud je tyreotoxikóza diagnostikována až na počátku gravidity, je nutno urychleně nasadit propylicil v dostatečně účinné dávce (nejméně 6 tablet denně) a dávku rychle snižovat při klinickém zklidnění floridity tyreotoxikózy a poklesu FT4. Riskantní je nezkidlněná tyreotoxikóza (častější aborty, narození dítěte s neonatální tyreotoxikózou) a rovněž přeléčení tyreotoxikózy do hypothyreózy. Je proto nutné sledovat těhotnou ženu klinicky, vyšetřovat hladinu FT4, eventuálně FT3 a TSH v měsíčních intervalech. Pokud klinický stav vyžaduje podávání vysokých dávek propylicilu nebo dochází k růstu štítné žlázy, je možno provést tyreoidektomii, nejlépe na hranici 2. a 3. trimestru, kdy tento zákrok prokazatelně neovlivní průběh těhotenství. Po operaci je nutno ihned substituuovat hormony štítné žlázy, aby nedošlo ke vzniku hypothyreózy.

Jodová suplementace u tyreopatií

Jod je nutné suplementovat u těhotných žen dávkou 100 µg/den (americká tyreoidální

asociace doporučuje dokonce 150 µg/den). Je známo, že možný nepříznivý vliv jodu na aktivaci autoimunitních tyreoidálních procesů je v těhotenství snížen, takže jodovou profylaxi je možno u žen s autoimunitními tyreopatiemi podávat. Riziko vzácné aktivace autoimunity je plně vyváжено zvýšeným rizikem non-optimálního vývoje mozku u plodu při jodopenii. Je prokázáno, že i mírné snížení saturace jodem a mírný pokles hladiny tyroxinu v oběhu matky vede k poruchám činnosti mozku u narozeného dítěte, které přetrvávají během dalšího vývoje. Jde zejména o pokles inteligence (hodnota IQ klesá o 7–15 bodů) a změny chování (hyperaktivní nezávládnutelné dítě).

Doporučené postupy diagnostiky a léčby tyreopatií v těhotenství (1)

Současný stav znalostí o problematice změn štítné žlázy v těhotenství, jejich rizik a možností úpravy byl v nedávné minulosti (a dosud je) předmětem diskuzí odborníků. V roce 2007 bylo publikováno doporučení skupiny expertů z odborných tyreoidálních společností, které podrobně řeší současný stav znalostí. Cenné je, že autoři se pokusili stanovit význam jednotlivých změn (a jejich řešení) a současný stav znalostí, které jejich názory podporují. Obecně lze shrnout jejich doporučení následovně (1, 24–28).

Hypothyreóza a těhotenství:

- hypothyreóza má nepříznivý vliv na ženu i plod
- hodnotu TSH je nutno zdržovat pod 2,5 mIU/l zvýšením dávky substituce
- ženy s autoimunitní tyreoiditidou a subklinickou hypothyreózou vyžadují léčbu tyreoidálními hormony a častější sledování

Léčba hypertyreózy v těhotenství:

- subklinická hypertyreóza (suprese TSH) nevyžaduje léčbu

- klinicky manifestní hypertyreózu je nezbytné léčit propylicilem
- tyreoidektomie je možná za speciálních podmínek
- léčba radiojodem je kontraindikována
- novorozenec matky s autoimunitní tyreotoxikózou vyžaduje zvýšenou pozornost

Vztah hyperemesis gravidarum a funkce štítné žlázy:

Je nesporné, že u části nemocných je příčinou stavu klinicky závažná porucha funkce štítné žlázy, proto:

- je vždy nutné vyšetřit funkci štítné žlázy
- léčba tyreostatikou není obvykle nutná, při vzestupu tyroxinu nad 150 % normální hodnoty a supresi TSH pod 0,1 mIU/l je vhodná léčba propylicilem

Uzly štítné žlázy a možná malignita:

- cytologické vyšetření uzlů nejlépe pod sonografickou kontrolou je nezbytné
- při průkazu malignity není indikované přerušování těhotenství
- je nutno suprimovat TSH
- chirurgická léčba malignity je nutná výjimečně při progresi
- léčba radiojodem je kontraindikována

Zásobení jodem v těhotenství:

- přívod jodu během těhotenství a kojení je nutno zvýšit nad 250 µg/den, ale neměl by přesáhnout 500 µg/den
- saturaci jodem lze monitorovat vyšetřením jodurie, která by se měla pohybovat mezi 150–250 µg/l

Screening tyreoidálních poruch v těhotenství:

- optimální je diagnóza tyreopatií před otěhotněním
- vyšetření štítné žlázy (TSH, eventuálně T4 a protilátky) se doporučuje u rizikových osob (tabulka 1).

Oproti doporučení expertů existují opodstatněné názory, které doporučují provádění plošného screeningu tyreopatií u všech těhotných žen. Existují data, která ukazují, že při screeningu u rizikových žen není odhaleno asi 30 % tyreopatií v graviditě. U nás v současné době probíhá studie zaměřená na celopopulační screening ve vybraných oblastech České republiky. Zpracování výsledků bude sloužit jako podklad pro možné zavedení celoplošného screeningu v celé republice.

Tabulka 1. Rizikové faktory – důvody screeningu tyreopatií v graviditě (upraveno dle 1)

- tyreopatie v osobní anamnéze (hypothyreóza, hypertyreóza, poporodní tyreoiditida, struma, lobektomie)
- tyreopatie v rodinné anamnéze
- pozitivní antityreoidální protilátky
- potíže či příznaky suspektní z onemocnění štítné žlázy
- ženy s diabetem 1. typu
- ženy s autoimunitními chorobami
- infertilní ženy
- stav po ozáření krku či hlavy
- ženy s předčasným porodem v anamnéze
- ženy s opakovaným abortem

Literatura

1. Abalovich M, et al. Clinical practice guideline management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum and Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol Metab 2007; 91(S2): 1–47.
2. Fischer DA. Fetal neonatal endocrinology. In DeGroot LJ, Jameson JL, Elsevier, Philadelphia, 2006.
3. Kaňová N. Onemocnění štítné žlázy a příštinných tělísek v graviditě. In: Stárka L, a kol. Pokroky v endokrinologii. Maxdorf, Praha, 2007.
4. Límanová Z. Onemocnění štítné žlázy v graviditě. In Límanová Z. Štítná žláza. Galén Praha, 2006.
5. Parry SP, Strauss JE. Placental hormones. In. DeGroot LJ, Jameson YL. Endocrinology. 5. vyd. Elsevier, Philadelphia, 2006.
6. Pearce E. Iodine nutrition in the U.S. IDD Newsletter 2006: 2514–2516.
7. Rusman KD. Controversies surrounding pregnancy, maternal thyroid status and fetal outcome. Thyrvies 2009; 19(4): 323–326.
8. Bílek R, Čerňovská J. Jod a tyreoidální hormony. Vnitřní Lék. 2006; 52: 881–890.
9. Costeira MJ, et al. Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho region of Portugal. Thyroid 2009; 19: 157–161.
10. Límanová Z, Jiskra J. Štítná žláza a gravidita. Postgrad. Med. v tisku.
11. Natl Committee for Iodine Deficiency: Iodine in pregnancy and lactation, Skopje 2008.
12. Ovelar E, et al. Elimination of IDD and emerging risk of iodine excess in Paraguay. IDD Newsletter 2009; 28: 15–17.
13. WHO, UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. IDD Newsletter 2008; 27: 1–3.
14. WHO Techn. Consultation: Iodine requirements in pregnancy and infancy. IDD Newsletter 2007; 23: 1–2.
15. Zamrazil V, et al. Hodnocení výsledků jodové profylaxe v České republice. Čas. Lék. čes. 2007; 146: 262–266.
16. Glinioer D, Ravel J. Gestational hypothyroidism and the beneficial effects of early dietary iodine fortification. Thyroid 2009; 10: 1572–1574.
17. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentration greater than 400 000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentration. Thyroid 2009; 19: 863–866.
18. Rinaldi MD, Stagnaro Green AJ. Thyroid disease and pregnancy: degrees of knowledge. Thyroid 2007; 7: 747–751.
19. Abalovich M, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002; 12: 63–68.
20. Hallegreb B, et al. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. Thyroid 2008; 4: 391–394.
21. Jameson JL, Weetman AD. Disorders of the thyroid gland s. 2235–2247 in Harrison's principles of internal medicine, 17. vyd. McGraw-Hill Comp., 2008.
22. Loh JH, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid women depends upon etiology of the hypothyroidism. Thyroid 2009; 19: 269–273.
23. Montoro M, et al. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. Ann Intern Med 1989; 94: 31–34.
24. Davies TF. Time for the American thyroid association to lead on thyroid screening in pregnancy. Thyroid 2007; 17: 697–698.
25. Dosin Ch, et al. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. Eur. J. Endocrinol 2008; 158: 841–851.
26. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. J. Clin. Pathol 2005; 58: 449–452.
27. Límanová Z, Zamrazil V. Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice? Diabetes Metab. Endocrinol. Výživa 2004; 7: 124–129.
28. Vaida B, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high risk case finding? J. Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 203–209.
29. Glinioer D, et al. Journal of clinical endocrinology and metabolism 1990; 71: 276.

**prof. MUDr. Václav
Zamrazil, DrSc.**
Endokrinologický ústav
Subkatedra endokrinologie IPVZ
Národní 8, 116 94 Praha 1
vzamrazil@endo.cz

