

Tyreopatie v graviditě

prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Těhotenství je spojeno s vyšší potřebou hormonů štítné žlázy a zdravá žláza při dostatku jodu odpoví kompenzačně zvýšenou syntézou. V terénu chronické autoimunitní tyreoiditidy může tato kompenzace chybět a výsledná hypotyreóza (i subklinická), ale i vlastní autoimunitní proces mohou nepříznivě ovlivnit průběh a výsledek těhotenství, kvalitu života matky a psychomotorický vývoj potomstva. Přinejmenším některá z těchto rizik jsou ovlivnitelná léčbou tyroxinem. Navrhujeme proto všeobecné vyhledávání tyreopatií v časném těhotenství pomocí vyšetření TSH a TPO-Ab v krvi.

Klíčová slova: těhotenství, hypotyreóza, autoimunitní tyreoiditida, poporodní tyreoiditida.

Thyroid disorders in pregnancy

There is an increased need for thyroid hormones in pregnancy, and normal thyroid increases their synthesis in compensation. In the terrain of chronic autoimmune thyroiditis, such a compensation may be absent, and the resulting hypothyroidism (even subclinical), and even the autoimmune process itself, may adversely affect the pregnancy course and outcome, maternal quality of life, as well as neurological development of the offspring. At least some of these risks are reversible by levothyroxine treatment. Therefore, we recommend universal screening of thyroid disorders in early pregnancy using TSH and TPO-Ab assays.

Key words: pregnancy, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, postpartum thyroiditis.

Interní Med. 2011; 13(10): 388–390

Vliv těhotenství na štítnou žlázu

V normálním těhotenství dochází k řadě fyziologických změn, které mají dopad na kinetiku jodu a hormonů štítné žlázy tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3) (1, 2). Zvýší se objem plazmy a s ním i plazmatický pool T4 a T3, zvýší se rovněž renální clearance jodu a část jodu také přechází placentou do cirkulace plodu; kvantitativně nejvýznamnějším faktorem je akcelerovaná metabolická inaktivace T4 a T3 dejodací na vnitřním kruhu enzymem dejodázou 3, která je zvýšeně exprimována v placentě.

Důsledkem těchto 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. Naproti tomu ženy s dlouhodobým nedostatkem jodu a/nebo s onemocněním štítné žlázy, které omezuje její funkční rezervu, nemusejí těmto zvýšeným nárokům v těhotenství dostát. Výsledný nedostatek T4 a T3 se pak může projevit na průběhu těhotenství, na kvalitě života matky i na vývoji plodu a kvalitě potomstva.

V naší zemi je díky systematické péči vycházející z dlouhodobých aktivit Endokrinologického ústavu (především obohacování kuchyňské soli jodem) jodový deficit prakticky vyřešen (3, 4); v tomto ohledu jsme na tom lépe než mnohé jiné (i přímořské) evropské země. Navíc obecně povědomí o zvýšených nárocích na jod v těhotenství je poměrně rozšířené, a s ním i užívání

potravních doplňků s obsahem jodu těhotnými ženami.

Onemocněním, které omezuje sekreční rezervu žlázy, je zpravidla chronická autoimunitní tyreoiditida (Hashimotova tyreoiditida, HT). Jde o jedno z nejčastějších autoimunitních onemocnění, které postihuje asi 5 % žen v reprodukčním věku. Vzniká částečně na genetickém podkladě a rozvíjí se velmi pozvolna jako chronický lymfocytární zánět, zprostředkovaný hlavně buněčnou imunitou zaměřenou proti folikulárním buňkám žlázy, ale projevující se rovněž produkcí cirkulujících autoprotilátek proti strukturám žlázy, z nichž největší význam pro diagnostiku mají protilátky proti tyreoperoxidáze (TPO-Ab). Ty lze ve zvýšeném titru zachytit asi u 8–12 % žen v prvním trimestru těhotenství a často jsou již epifenomenem počínajícího autoimunitního zánětu, s různě závažným funkčním postižením – od dosud prakticky normální funkce, přes omezení funkční rezervy až po subklinickou či manifestní hypotyreózu. Poškození žlázy, kromě počínajícího zánětu, lze mnohdy ověřit ultrasonograficky: struktura se stává zhrubelou a (zprvu disperzně, v rozvinutém zánětu difuzně) hypoechogenní a hypervaskularizovanou; v pokročilých fázích (v těhotenství vzácných) opět disperzně přibývá echogenní a málo vaskularizovaná (vazivová) tkáň. Funkční postižení žlázy lze posoudit podle vzestupu TSH a u těžší poruchy a/nebo při nedostatku jodu také podle poklesu volného T4.

V těhotenství, a to již velmi časně, dochází k dalším dvěma změnám, které mění koncentrace tyreoidálních hormonů. Na ně je třeba myslet při interpretaci výsledků. Jde jednak o vzestup koncentrace tyroxin-binding globulinu (TBG), který je hlavním vazebným proteinem pro T4 a T3. Pod vlivem vzestupu estrogenů na počátku těhotenství stoupá koncentrace TBG asi na dvojnásobek, což přechodně sníží volnou frakci hormonů, ale po ustavení nové rovnováhy zvýšením syntézy se hladina volného T4 (FT4) vrátí k normě, ale vázaný T4 (a tedy i celkový T4, v němž vázaný T4 představuje > 99,9 %) je zvýšen asi 1,5x. Měříme-li proto v těhotenství celkový T4, musíme počítat s normálním rozmezím v 1,5x vyšších hodnotách (5). V menší míře platí tato úvaha i pro jiné stavy s nadbytkem estrogenů, např. pro hormonální antikoncepci.

Druhou změnou je prudký vzestup choriového gonadotropinu (hCG) na počátku těhotenství; toho se užívá i jako těhotenského testu. Vysoké koncentrace hCG však mají také stimulační účinek na štítnou žlázu, podobnému účinku tyrotropinu (TSH), s nímž hCG sdílí velkou část molekuly (alfa řetězec). Na počátku těhotenství proto vlivem této stimulace stoupá sekrece T4 a T3 a zpětnou vazbou je částečně nebo i zcela utlumena sekrece TSH, zejména při stavech s vysokým hCG (např. dvojčata); to spolu může budít obavy z hypertyreózy, jde však zpravidla o přechodný a klinicky nezávažný stav. Nicméně i tato změna se podílí na tom, že normální roz-

mezí TSH v těhotenství se posouvá níže a horní mez se pohybuje kolem 2,5 mIU/l, v závislosti na populaci a metodě (5, 6).

Vliv onemocnění štítné žlázy na těhotenství

Aktivní tyreotoxikóza (vzhledem k věku nejspíše Gravesova nemoc) není v těhotenství častá; jednak sama do značné míry brání účinnému oplodnění, jednak má těhotenství mírný imunosupresivní účinek, takže případná aktivita Gravesovy nemoci je obvykle utlumena spontánně nebo malou dávkou tyreostatika (vzhledem k spektru nežádoucích účinků raději propylthiouracilu). Diagnosticky je vhodné odlišit výše uvedené hormonální změny při vzestupu hCG (gestační tyreotoxikóza), které jsou podstatně častější než skutečná aktivita Gravesovy nemoci, nemívají nápadné klinické příznaky a nevyžadují léčbu; při klinických známkách toxikózy tedy pomůže vyšetření protilátek proti TSH-receptoru a ultrasonografie. Subklinická hypertyreóza (suprese TSH s normálními FT4 a FT3) nemá zřejmě vliv na průběh a výsledky těhotenství a není třeba ji léčit (7, 8). Pokud vzácně přetrvává aktivita Gravesovy nemoci s manifestní hypertyreózou i při léčbě, lze situaci řešit operací ve druhém trimestru.

Naopak hypotyreóza, a to i subklinická, a dokonce i izolovaná hypotyroxinémie (bez elevace TSH), má na průběh těhotenství a kvalitu potomstva nepříznivý vliv. Již otěhotnění v hypotyreóze je obtížnější než v eutyreóze, takže u infertility je vhodné funkci žlázy vyšetřit. Těhotenství hypotyreózní ženy je zvýšeně ohroženo spontánním potratem, gestační hypertenzí, abrupcí placenty, předčasným porodem a poporodním krvácením (7, 9, 10) a tato rizika lze příznivě ovlivnit substituční léčbou tyroxinem (7, 11). V observačních studiích byl též opakovaně popsán nepříznivý vliv nedostatku tyroidálních hormonů u matky na psychomotorický vývoj plodu, jehož důsledky byly patrné ještě několik let po porodu (7, 12, 13).

Avšak i samotná autoimunitní tyroiditida (bez ohledu na přítomnost hypotyreózy) může mít na průběh těhotenství nepříznivé důsledky. Jde zejména o zvýšené riziko spontánních potratů u TPO-Ab pozitivních žen, které je možno snížit malou dávkou tyroxinu na úroveň žen TPO-Ab negativních (7, 14).

Vedle toho je autoimunita proti žláze (i pouhá pozitivita TPO-Ab) spojena se zvýšeným rizikem poporodní tyroiditidy (PPT). Jde o autoimunitní zánět aktivovaný v prvních měsících po porodu v souvislosti s imunolo-

gickým přeladěním (rebound po mírné imunosupresi). Často vzniká v terénu dosud latentní autoimunity proti žláze; ženy s pozitivitou TPO-Ab mají PPT asi v 50 % případů (7). Projevy PPT jsou typicky dvoufázové. Hypertyroidní fáze se objevuje nejčastěji 3 měsíce po porodu a vzniká vyplavením preformovaných hormonů z folikulů poškozených aktivovaným zánětem. Koncentrace T4 a T3 jsou zvýšené a TSH (a tím i sekreční aktivita žlázy a případně i uptake radioaktivního jodu) je snížen. Příznaky jsou vzdor vysokým hladinám hormonů někdy nenápadné a žena je mnohdy přičítá zvýšené zátěži po porodu a péči o dítě. Na tuto fázi navazuje hypotyroidní fáze nejčastěji kolem 6. měsíce po porodu. Hypotyreóza vzniká kombinací deplece preformovaných hormonů v hyperfázi a suprese žlázy nízkým TSH a pokračujícím zánětem. Také ona může být klinicky méně nápadná, ale může se podílet na některých případech poporodní deprese. Pokud se autoimunita v poporodním roce opět zklidní, může se funkce žlázy (alespoň na nějaký čas) vrátit k normě. Asi v polovině případů je však hypotyreóza již trvalá a má rys Hashimotovy tyroiditidy (15). Pokud zůstane nepoznána, může nepříznivě ovlivnit nejen kvalitu života ženy, ale i její další těhotenství.

Máme aktivně vyhledávat onemocnění štítné žlázy v těhotenství?

Uvedená rizika hypotyreózy a chronické autoimunitní tyroiditidy, spolu s jejich poměrně vysokou prevalencí a potenciálně účinnou a nepřiliš náročnou léčbou, vyvolávají diskuzi nad jejich aktivním vyhledáváním v populaci těhotných žen (2, 7, 16–19). Oficiálním stanoviskem zůstává doporučení z roku 2007, že vyhledávat je nutno hypotyreózu u žen se zvýšeným rizikem, kam patří ženy s pozitivní rodinnou či osobní anamnézou tyreopatie, se strumou či s klinickými příznaky poruchy tyroidální funkce, s diabetes mellitus 1. typu nebo jiným autoimunitním onemocněním nebo se známými antityroidálními protilátkami, s anamnézou spontánního potratu či předčasného porodu či léčené pro infertilitu a ženy s anamnézou ozařování hlavy a krku (7). Ukazuje se však stále jasněji, že takto by unikly včasné diagnóze mnohé ženy s reálně existující tyreopatií, které by mohly profitovat z časné léčby a systematického endokrinologického sledování po porodu (17, 19). Proto je stále častěji doporučován všeobecný screening těhotných žen na přítomnost tyreopatií (16–18).

Přístup k těhotné ženě s ohledem na tyreopatie

Je-li již žena léčena pro hypotyreózu, je nutné co nejdříve po otěhotnění zvýšit substituční dávku tyroxinu asi o 30–50 % (20) a dále ji upravit podle kontrol tak, aby TSH byl < 2,5 mIU/l (7).

U všech těhotných žen se doporučuje zvýšit příjem jodu tak, aby celkový denní příjem byl 250–300 µg elementárního jodu denně.

Screening tyreopatií je užitečné provádět pomocí vyšetření TPO-Ab (odhalí autoimunitu proti žláze) a TSH (odhalí poruchu funkce); je možné přiřadit též FT4 (odhalí izolovanou hypotyroxinémii, která však u nás není tak častá). Hraniční hodnoty pro podrobnější vyšetření a event. léčbu musejí vycházet z použité metody (5, 6, 17) a budou pravděpodobně ještě upřesněny dalšími studiemi. Při pozitivitě TPO-Ab a/ nebo vyšším TSH (asi nad 3–3,5 mIU/l) je vhodné zahájit léčbu tyroxinem s cílem dosáhnout TSH mezi 0,15 a 2,5 mIU/l; často postačí 50 µg tyroxinu. Pacientky je nutno kontrolovat během těhotenství a také po porodu, abychom včas odhalili PPT a případnou progresi hypotyreózy.

Suprese TSH v těhotenství je zpravidla klinicky nezávažná (viz výše), ale v přítomnosti klinických příznaků je vhodné vyšetřit protilátky proti TSH-receptoru k včasnému odhalení Gravesovy nemoci.

Suprese TSH po porodu je nejčastěji přechodnou hypertyroidní fází PPT a nevyžaduje léčbu, ale imunologické změny mohou vést i k aktivaci Gravesovy nemoci, která léčena být musí. K odlišení poslouží protilátky proti TSH-receptoru, popř. také ultrasonografie (výrazná hypervaskularizace při Gravesově nemoci).

Závěr

Poruchy štítné žlázy v těhotenství jsou poměrně časté a nezdírká klinicky nenápadné, proto podstatná část postižených žen nebude zachycena, pokud se spolehne pouze na příznaky a rizikové faktory. Protože však i asymptomatické tyreopatie mohou mít nepříznivé důsledky pro průběh těhotenství a zdravotní stav matky a plodu a protože léčba je poměrně nenáročná a bezpečná, doporučujeme co nejširší základní vyšetření štítné žlázy v časném těhotenství a podrobnější endokrinologické vyšetření žen s abnormálními nálezy.

Literatura

1. Glinier D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 1997; 18: 404–433.
2. Límanová Z. Onemocnění štítné žlázy v graviditě. In: Límanová Z, a kol. *Štítná žláza*. Praha: Galén 2006: 179–193.

3. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 2004; 14: 49–56.
4. Zamrazil V, Bilek R, Čeřovská J, et al. Jodový deficit ve světě i v České republice – současný stav a perspektivy. *Vnitř Lék* 2010; 56(12): 1310–1315.
5. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005; 15: 44–53.
6. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 791–797.
7. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): S1–S47.
8. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 1): 337–341.
9. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal and neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–991.
10. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 772–779.
11. Negro R, Scwhartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1699–1707.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Engl J Med* 1999; 341: 549–555.
13. Pop V, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 282–288.
14. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2587–2591.
15. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 652–657.
16. Alexander EK. Here's to you, baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1575–1577.
17. 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. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 645–650.
18. Jiskra J, Límanová Z, Potluková E, et al. Význam skríninku tyreopatií u těhotných žen: patofyziologický podklad a praktické aspekty. *Čas Lék Čes* 2007; 146(11): 827–833.
19. 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* 2007; 92(1): 203–207.
20. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New Engl J Med* 2004; 351: 349–353.

Článek přijat redakcí: 10. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2011

prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.
 II. interní klinika FN
 Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
 horacek@fnhk.cz

