

# Onemocnění štítné žlázy v těhotenství

MUDr. Nataša Kaňová

Oddělení klinické endokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

V těhotenství dochází k fyziologickým změnám, které ovlivňují hladiny hormonů štítné žlázy, a to je nutné zohlednit při hodnocení laboratorních výsledků těhotné ženy. Nejčastější tyreopatií u těhotných je chronická autoimunitní tyreoiditida, která může být příčinou komplikací v těhotenství a může vést k poruše funkce štítné žlázy – hypotyreóze. Graves-Basedowova tyreotoxikóza negativně ovlivňuje průběh těhotenství a je nutné ji léčit, na rozdíl od přechodné těhotenské hypertyreózy, která prognózu gravidity nezhoršuje a spontánně odeznívá. Diagnostika strumy a uzlů štítné žlázy má v těhotenství různá úskalí a vyžaduje specifický přístup. Důležité je u těhotných žen optimalizovat příjem jódu.

**Klíčová slova:** lidský choriový gonadotropin (hCG), specifický globulin vázající tyreoidální hormony (TBG), primární hypotyreóza, fetální a novorozenecká tyreotoxikóza, screening tyreopatií v těhotenství.

## Thyroid gland disorders in pregnancy

Physiological changes in pregnancy influence thyroid hormone levels which should be taken into consideration when assessing the laboratory results of pregnant women. The most common disease of thyroid glands in pregnancy is autoimmune thyroiditis, which can cause hypothyroidism. Graves Basedow disease detrimentally affects the course of pregnancy and it's essential to be treated unlike transient hyperthyroidism, which disappears on its own without treatment. The diagnosis of the goiter and thyroid nodules during pregnancy has some specific difficulties and requires a particular attitude. Crucial to an optimal course of pregnancy is the sufficient intake of iodine.

**Key words:** humane chorionic gonadotropin (hCG), specific thyroxin binding globulin (TBG), hypothyroidism, fetal and neonatal hyperthyroidism, screening for thyroid disease in pregnancy.

## Úvod

Hormony štítné žlázy, tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3), jsou nezbytné pro život jedince a v souvislosti s těhotenstvím je nutné vyzdvihnout jejich význam pro vývoj a diferenciaci mozku plodu. Sekreční a proliferační aktivita buněk štítné žlázy je stimulována tyreostimulačním hormonem (TSh), jehož sekrece je modulována hypotalamem v závislosti na aktuálních potřebách organismu. Sekreci TSh i aktivitu nadřazených center v hypotalamu tlumí cirkulující molekuly T4 a T3. Oba tyto hormony jsou v krvi transportovány ve vazbě na specifický globulin vázající tyroxin (TBG), dále na prealbumin a albumin. Vázaná frakce tvoří 99,96 % a pouze 0,04 % jsou hormony volné, biologicky účinné.

Do 12. týdne je vývoj plodu plně závislý na přestupu tyreoidálních hormonů od matky. Mezi 10.–12. týdnem začíná syntéza hormonů ve fetální štítné žláze a tato závislost postupně klesá.

## Fyziologické změny v těhotenství

V průběhu těhotenství dochází k četným změnám, které ovlivňují hladiny tyreoidálních hormonů u těhotné ženy. V první řadě se jedná o přítomnost lidského choriového gonadotropinu (hCG), secernovaného placentou, jehož alfa-podjednotka je identická s podjednotkou TSh. Díky tomu má hCG přímý stimulační vliv na buňky štítné žlázy a zpětnovazebně dochází

k poklesu hladiny TSh, která může v době maximálních hladin hCG klesnout až pod dolní mez normálního rozmezí (obrázek 1).

Vysoká hladina estrogenů v graviditě indukuje proteosyntézu v játrech, včetně syntézy vazebných bílkovin (TBG). Díky tomu stoupá hladina celkového T4 a T3 na dvoj- až trojnásobek, což je provázeno mírným poklesem hladin volných tyreoidálních hormonů. Tento pokles nepřesahuje u zdravých žen 10–15 %.

Dále v těhotenství dochází ke zrychlení metabolického obrátu T4, jednak díky jeho přestupu placentou k plodu, jednak díky inaktivaci specifickými enzymy v placentě, což má velký význam při ochraně plodu před nadbytkem hormonů štítné žlázy při tyreotoxikóze.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Nataša Kaňová, nkanova@endo.cz

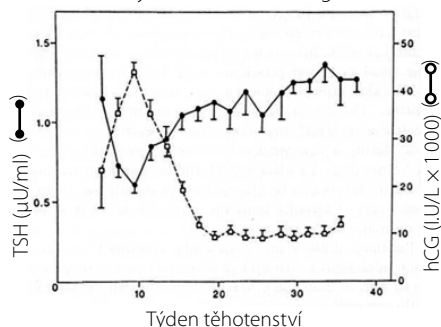
Oddělení klinické endokrinologie, Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(4): 169–172

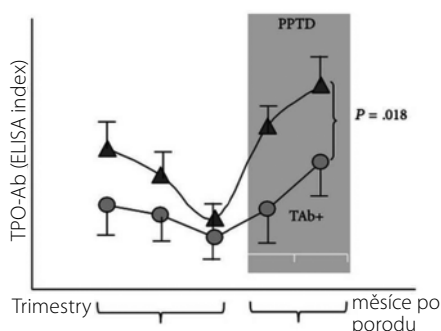
Článek přijat redakcí: 12. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 7. 4. 2017

**Obr. 1.** Změny hladin TSh a hCG v graviditě



**Obr. 2.** Změny titrů autoprotilátek TPO-Ab v graviditě



## Laboratorní vyšetření

Nejcitlivějším ukazatelem saturace organismu tyreoidálními hormony je TSh díky své zpětnovazebné regulaci. Jeho stanovení má být provedeno při každém podezření na poruchu funkce štítné žlázy, současně vyšetřujeme hladinu volného T4 (fT4). Vzhledem k vysokým hladinám vazebných bílkovin v těhotenství, stejně jako při užívání kombinované kontracepce, dostáváme při vyšetření celkového T4 a T3 falešně vysoké hodnoty.

Vzhledem k výše uvedeným fyziologickým změnám tyreoidálních hormonů u těhotných byly stanoveny trimestr specifické normy pro TSh i fT4 (1).

## Jód v těhotenství

V těhotenství je jód přenášen placentou k plodu, který jej využívá pro syntézu svých vlastních hormonů. Kromě toho se zvyšují ztráty jódu močí, proto nároky na zásobení jódem v těhotenství stoupají (tabulka 1). Nedostatečné zásobení jódem vede ke vzniku hypotyreózy matky i plodu s možnými poruchami intelektu a mentální retardací. Nejtěžší postižení s poruchou diferenciací mozku, tzv. endemický kretenismus, se doposud vyskytuje v rozvojových zemích. O zásobení jódem se můžeme přesvědčit vyšetřením jodurie ze vzorku ranní moči. Česká endokrinologická a Česká pedia-

trická společnost doporučují podávat ženám po dobu těhotenství a plného kojení 100–150 µg jodu denně s výjimkou žen se zvýšenou funkcí štítné žlázy (2).

## Chronická autoimunitní (lymfocytární) tyreoiditida (CAT)

Chronická lymfocytární tyreoiditida je nejčastější tyreopatií u těhotných a může mít vliv na úspěšnost koncepce, průběh těhotenství a poporodního období. Patognomická je přítomnost autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO-Ab), což je klíčový enzym syntézy tyreoidálních hormonů. Pozitivitu TPO-Ab při screeningu nacházíme u 8–15 % těhotných. V graviditě však dochází k down-regulaci cytotoxické větve buněčné imunity a díky tomu se mění exprese autoimunitního procesu ve štítné žláze. Laboratorně to lze verifikovat jako pokles titru autoprotilátek, včetně TPO-Ab, které od prvního trimestru klesají a nejnižší titry nebo vymizení jejich positivity nalézáme těsně před porodem (obrázek 2). V časném poporodním období však dochází k rebound fenoménu a titry TPO-Ab prudce stoupají, tak jak se obnovuje autoimunitní proces ve štítné žláze (3).

Kromě TPO-Ab je možné stanovit autoprotilátky proti tyreoglobulinu (Tg-Ab), jejich samostatná pozitivita však není patognomická pro žádné onemocnění. Autoprotilátky proti TSh receptoru tyreocytů (TSH-R Ab, TRAK) jsou patognomické pro Graves-Basedowovu (GB) tyreotoxikózu.

Ženy s CAT mají 5x vyšší riziko vzniku hypotyreózy v těhotenství. Epidemiologické studie prokázaly, že pouhá přítomnost TPO-Ab nebo Tg-Ab v prvním trimestru je asociována s vyšším výskytem spontánních potratů (13,3 vs. 3,3 %) (4). Z rozsáhlé čínské studie vyplynulo, že riziko spontánního abortu se významně zvyšuje nejen při CAT (5,7 % vs. 2,2 %), ale významně stoupá také při subklinické hypotyreóze v závislosti na hladině TSh (hypotyreóza bez CAT – 7,1 %, hypotyreóza s CAT – 10 % při TSh 2,5–5,2 mIU/l a 15,2 % při TSh 5,2–10 mIU/l) (5). Z uvedených výsledků je vidět, že přítomnost tyreoidální

autoimunity je nezávislým rizikovým faktorem zhoršení prognózy gravidity.

Poporodní tyreoiditida je formou CAT a postihuje 15–40 % žen v prvním roce po ukončení těhotenství. Její vznik je podmíněn vzplanutím autoimunitního procesu ve štítné žláze. Příznaky bývají nenápadné, např. únava, nervozita, pocení, depresivní ladění. Typický je dvojfázový průběh, první je fáze hyperfunkce, způsobená destrukcí tyreoidálních buněk a vyplavením hormonů do cirkulace. Bývá krátká a klinicky málo vyjádřená, spontánně odeznívá i bez terapie. U většiny žen se obnoví eutyreóza, u jedné třetiny žen následuje fáze hypotyreózy, trvající obvykle 4–6 měsíců. Pokud je hypotyreóza hluboká nebo klinicky špatně tolerovaná, zahajujeme substituční terapii, kterou však zkoušíme cca po půl roce ukončit vzhledem k možnému nástupu spontánní remise.

## Primární (periferní) hypotyreóza

Primární hypotyreóza postihuje 4–7 % těhotných žen. Rozlišujeme formu subklinickou, kdy je TSh nad normou a volný T4 v normálním rozmezí, a formu manifestní, kdy kromě elevovaného TSh nalézáme i sníženou hladinu fT4. Hypotyreóza zvyšuje riziko abortu a předčasného porodu, stoupá výskyt porodnických komplikací, např. abrupce placenty nebo poporodního krvácení (6). Hluboká hypotyreóza těhotné ženy je spojena s poruchou neuropsychického vývoje dítěte (7), která je nejzávažnější při současné hypotyreóze dítěte. K tomu docházelo např. při endemickém kretenismu, u nás se s tím můžeme setkat při nepřiměřené terapii tyreostatiky.

V těhotenství zahajujeme léčbu nejen manifestní hypotyreózy, kdy rovnou podáváme plnou substituční dávku 1,5–2 µg/kg preparátu s obsahem tyroxinu (1) (Euthyrox, Letrox, Eltroxin), ale i subklinické hypotyreózy, kdy bývá dávka adekvátně nižší (3). U těhotných nepoužíváme kombinované přípravky s T4 a T3, protože trijodtyronin nepřestupuje placentou a plná kompenzace hypotyreózy matky by mohla být

**Tab. 1.** Doporučený denní příjem jódu dle WHO, UNICEF, ICCIDD 2007

	Minimální příjem µg/den	Maximální tolerovaný příjem µg/den
Těhotné	200–250	600–1 100
Kojící	200–250	600–1 100
Dospělá populace	150	600–1 100

doprovázena nedostatečnou kompenzací hypotyreózy plodu.

Ženám, které jsou léčeny tyroxinem už před graviditou, by měla být na počátku gravidity dávka navýšena tak, aby pokryla zvýšené nároky v těhotenství, což je většinou 25 % až 50 %.

Je důležité si uvědomit, že dobře léčená a plně kompenzovaná hypotyreóza neovlivňuje fertilitu, vývoj plodu ani průběh gravidity a nezhoršuje vyhlídky na porod zdravého dítěte.

## Primární (periferní) hypertyreóza – tyreotoxikóza

Příčiny tyreotoxikózy u těhotných jsou poněkud odlišné od běžné populace. Nejčastější je přechodná těhotenská tyreotoxikóza (tzv. biochemická hypertyreóza), která postihuje 2–3 % žen. Vzniká v důsledku tyreostimulačního vlivu lidského choriového gonadotropinu (hCG) na buňky štítné žlázy, čímž dochází zpětnovazebně k poklesu TSh (obrázek 1). S pouhou supresí TSh (poklesem pod dolní hranici normy při normální hladině volných tyreoidálních hormonů) se setkáváme u 20 % těhotných. Jako tyreotoxikózu hodnotíme stav doprovázený vzestupem volných tyreoidálních hormonů.

Klinicky je nezbytné odlišit tuto jednotku od Graves-Basedowovy (GB) tyreotoxikózy. U přechodné těhotenské tyreotoxikózy není přítomna endokrinní orbitopatie, chybí struma a jsou negativní autoprotilátky TSh-R Ab (TRAK). Často ženy trpí výraznou hyperemézou, kdy je nutné pacientku rehydratovat a upravit vnitřní prostředí. Tyreostatika se neužívají, přechodná těhotenská tyreotoxikóza odeznívá spontánně s poklesem hladin hCG (po 14. týdnu). Tato porucha není spojena se zhoršením prognózy gravidity (8).

Nejzávažnější je GB tyreotoxikóza, která postihuje 0,1–0,2 % těhotných. Klinické známky mohou uniknout pozornosti, protože hyperkinetická cirkulace, tachykardie, únava či větší potivost mohou být mylně považovány za fyziologické projevy gravidity. Patognomická je přítomnost autoprotilátek proti TSh receptoru.

GB tyreotoxikóza zvyšuje riziko vzniku vrozených vývojových vad, abortů i předčasných porodů. Děti mívají nízkou porodní hmotnost nebo intrauterinní růstovou retardaci. Matky mají častěji preeklampsii, hepatopatii nebo poruchu glukózové tolerance. Ve třetím trimestru, a zejména v období kolem porodu jsou ohroženy se-

dečním selháním nebo tyreotoxickou krizí. Riziko komplikací je úměrné závažnosti tyreotoxikózy.

GB tyreotoxikózu v těhotenství je nutné léčit, protože nežádoucí účinky správně vedené terapie jsou méně významné než rizika floridní tyreotoxikózy. V prvním trimestru je lékem první volby propylthiouracil (PTU) – preparát Propycil – díky nižšímu přenosu placentou. Toxické účinky pro plod byly popsány prakticky jen jedinou validní studií a jsou málo závažné (9). Při použití metimazolu (preparát Thyrozol) byly popsány závažné vrozené vývojové vady, např. omfalo-kéla či atrézie choan a jícnu, proto je v prvním trimestru lékem druhé volby (10, 11).

Od 2. trimestru je situace odlišná. Vzhledem k potenciálnímu hepatotoxickému působení PTU, po kterém byly popsány u těhotných i fulminantní hepatitidy (12), preferujeme metimazol (1). Podáváme nejnižší možnou dávku, která zajistí hladinu fT4 v horním pásmu normy nebo lehce nad normou, abychom razantní terapií nezpůsobili hypotyreózu plodu. V ideálním případě bychom měli terapii ukončit do 26. týdne gravidity (13). Pokud to není možné, indikujeme pacientku k totální tyroidektomii (TTE) časovanou na 24.–25. týden, kdy jsou operační rizika nejnižší.

U kojících žen je třeba počítat s přestupem tyreostatik do mateřského mléka. V rozsáhlých studiích však bylo prokázáno, že léčba tyreostatiky v období laktace neovlivňuje tělesný a intelektuální vývoj dítěte (14), proto v současnosti považujeme metimazol za lék první volby a užíváme jej běžně v dávkách do 30 mg denně. PTU zůstává lékem druhé volby vzhledem ke své hepatotoxicitě a dávka by neměla překročit 300 mg za den. Důležité je u obou preparátů správné časování dávek – tyreostatika vzít v době těsně po nakojení, kdy je přestup do mléka nejvyšší. U kojících žen léčených tyreostatiky většinou doporučujeme pediatrovi zvýšenou observaci vývoje kojence, případě laboratorní vyšetření jeho tyreoidálních parametrů.

Plod matky s GB tyreotoxikózou je ohrožen fetální tyreotoxikózou, která vzniká u 1 % dětí přestupem autoprotilátek TSH-R Ab (TRAK). Fetální tyreotoxikóza může vzácně postihnout plod i v případě, že je žena již po definitivní terapii (TTE nebo radiojod) a svou štítnou žlázu nemá, pokud u ní přetrvává pozitivita autoprotilátek proti TSh receptoru (15). U všech žen s anamnézou GB tyreotoxikózy by tedy měly být

v polovině gravidity stanoveny tyto autoprotilátky (1). Při pozitivním nálezu je nutné informovat gynekologa o možném riziku pro plod. Na fetální tyreotoxikózu může upozornit tachykardie plodu neúměrná gestačnímu stáří, růstová retardace, při UZ vyšetření může být viditelná struma plodu. V případě diagnózy ověřené odběrem krve z pupečníku (cordocentéza) léčíme vysokými dávkami tyreostatik podávaných matce a její případnou hypotyreózu kompenzujeme tyroxinem, jehož přestup placentou je méně vydatný než u tyreostatik.

Neonatální tyreotoxikóza vzniká rovněž přestupem TSh-R Ab od matky. Novorozenci bývají hypotrofičtí, mají slabé svalstvo a neprospívají na váze, mají tachykardii, subfebrilie, někdy je viditelné prosáknutí kolem očí nebo hmatná struma. Tyto děti jsou ohroženy respiračním distress syndromem a srdečním selháním, mortalita činí až 25 %. Novorozeneckou tyreotoxikózu je nutné léčit tyreostatiky, přičemž tato terapie většinou nebývá dlouhodobá, protože onemocnění spontánně odezní během 4–12 týdnů s vymizením přenesených autoprotilátek od matky.

## Struma a uzly štítné žlázy

Normální velikost štítné žlázy se liší podle věku a pohlaví, u dospělé ženy by neměla přesahovat 18 ml. V graviditě dochází fyziologicky ke zvětšení objemu až o 20 %, proto definitivní posouzení, zda se jedná o strumu, ponecháváme na poporodní období.

Těhotenství je rizikovým obdobím pro progresi velikosti uzlů. Nález uzlu je indikací k provedení tenkojehlové punkční biopsie (FNAB) s cytologickým zhodnocením léze. Při suspekci na lymfom, anaplastický nebo medulární karcinom nelze onkologickou léčbu oddalovat a nález je indikací k okamžitému ukončení gravidity. Při suspekci na diferencovaný karcinom štítné žlázy (papilární, folikulární) je možné nasadit supresní léčbu a operační řešení odložit na období po porodu a krátké laktaci. Nezbytné jsou však pravidelné ultrazvukové kontroly k vyloučení růstu a diseminace tumoru. Pokud tumor diagnostikujeme v první polovině těhotenství, je vhodné provést TTE v 24.–25. týdnu gravidity.

## Screening u těhotných a úloha praktického lékaře

V posledních letech je zdůrazňován význam screeningu tyreopatií v těhotenství. Česká endo-

krinologická společnost doporučuje provádět screening TSh a TPO-Ab prekoncepčně nebo v časně fázi gravidity gynekologem. Celoplošný screening nebyl uzákoněn, proto se v současnosti provádí screening cílený na rizikové skupiny, což jsou ženy starší 30 let, ženy s onemocněním štítné žlázy v rodinné anamnéze, diabetičky 1. typu, ženy s autoimunitními chorobami, ženy s anamnézou abortu, předčasného porodu a infertilitou, ženy s BMI nad 40, ženy s anamnézou

ozáření hlavy či krku, ženy po terapii interferonem, cytokiny či amiodaronem a ženy žijící v endemické oblasti (16). Praktičtí lékaři by měli tyto ženy poučit o vhodnosti screeningového vyšetření a případně jej indikovat.

## Závěr

Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství ovlivňují zdravotní stav novorozence a také výskyt komplikací v těhotenství a jeho celkovou

prognózu. Proto je nezbytné po nich aktivně pátrat a ohrožené ženy vyhledávat. Zde mají nezastupitelné místo praktičtí lékaři, kteří mohou rizikové ženy poslat k cílenému vyšetření a všechny ženy ve fertilním věku mohou poučit o vhodném zvýšení příjmu jódu v průběhu těhotenství a plného kojení, ať už formou zvýšeného příjmu jódu potravou nebo užíváním tablet s jódem (Jodid 100) či těhotenských vitamínových přípravků.

## LITERATURA

1. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Alex Stagnaro-Green (Chair), *Thyroid*. 2011; 21: 10.
2. Burman KD. Controversies Surrounding Pregnancy, Maternal Thyroid Status, and Fetal Outcome. *Thyroid*, 2009; 19(4): 323–326.
3. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy. *Treat. Endocrinol*. 2005; 4(1): 31–41.
4. Gartner R. Thyroid disorders during pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009; 134(3): 83–86.
5. Haixia L, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014; 24: 1642–1649.
6. Matalon S, et al. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med*. 2006; 51(1): 59–63.
7. Haddow JE, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341: 549–555.
8. Casey BM, et al. Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–341.
9. Andersen SL, Olsen J, et al. Severity of Birth Defects after Propylthiouracil Exposure in Early Pregnancy. *Thyroid* 2014; 24: 1533–1540.
10. Clementi M, et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43–46.
11. Barbero P, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2390–2395.
12. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 132041.
13. Ginsberg J. Diagnosis and Management of Grave's Disease. *Can Med Assoc J*. 2003; 168: 575–585.
14. Azizi F. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1239–1243.
15. Radetti G, et al. Foetal and Neonatal Thyroid Disorders. *Minerva Pediatr*. 2002; 54(5): 383–400.
16. Doporučené postupy pro praktické lékaře [online]. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/Stitna-zlaza.pdf>.