

Štítná žláza v tehotenství

Drahomíra Springer, Tomáš Zima

Ústav lékařské biochemie a laboratorní medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Tyreoidální hormony hrají při vývoji plodu zásadní úlohu při růstu mnoha tkání, zvláště se to týká kostry a mozku. Během kritického období v prvním trimestru těhotenství je mateřský tyroxin pro tento vývoj zásadní, protože ke kompletnímu vývoji hypotalamu, hypofýzy a štítné žlázy dochází u plodu až okolo 12. – 14. týdne těhotenství. Pokud těhotná trpí nedostatečností štítné žlázy, je potřeba zahájit léčbu co nejdříve. Po 14. týdnu těhotenství už může být mozek plodu nenávratně poškozen nedostatkem tyreoidálních hormonů.

Prevalence manifestní hypotyreózy v těhotenství je asi 0,3-0,5 %. Prevalence subklinické hypotyreózy se podle literatury pohybuje mezi 2,5 až 17 % a je silně závislá na horním limitu TSH, který je pro těhotenství nastaven. Hyperthyreóza se vyskytuje asi u 0,1 – 1 % těhotenství. Pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) u žen ve fertilním věku se pohybuje okolo 5,1 až 12,4 %. TPOAb-positivita může ovlivňovat proces otěhotnění i samotné těhotenství a těhotenské ztráty. Navíc TPOAb pozitivní ženy mají zřetelně vyšší riziko vzniku hypotyreózy v těhotenství i po porodu.

Laboratorní diagnostika poruch štítné žlázy je postavena na vyšetření hladiny TSH, pro který musí být v těhotenství stanoveny vlastní referenční intervaly, protože hladina TSH je v těhotenství fyziologicky nižší.

Všeobecný screening hypotyreózy v těhotenství je kontroverzní a jeho zavedení se v jednotlivých zemích liší. V současné době je i ve světových doporučeních preferováno vyšetřování pouze rizikové skupiny žen, ale mnoho studií poukazuje na to, že až jedna polovina žen s poruchou funkce štítné žlázy při tomto systému vyšetřování unikne. Vyšetření štítné žlázy v těhotenství by mělo vždy zahrnovat stanovení TSH a TPOAb, bez ohledu na systém screeningu. Tento přehled shrnuje současný stav poznání ohledně dysfunkcí štítné žlázy v těhotenství a jejich vliv na těhotenství a vývoj plodu. Jsou zde uvedeny i používané analytické metody a referenční intervaly použitelné v těhotenství.

Klíčová slova: autoimunitní onemocnění, štítná žláza, těhotenství, screening, TSH, anti-TPO protilátky

Thyroid in Pregnancy

Thyroid hormones are crucial for the growth and maturation of many target tissues, especially the brain and skeleton. During critical periods in the first third of pregnancy, maternal thyroxine is essential for the foetal development as it supplies the thyroid hormone-dependent tissues. The ontogeny of mature thyroid function involves organogenesis and maturation of the hypothalamus, pituitary, and the thyroid gland; and it is almost complete by the 12th – 14th gestational weeks. In case of maternal hypothyroidism, substitution with levothyroxine must start in the early pregnancy. After the 14th gestational week, the foetal brain development may already be irreversibly affected by lack of thyroid hormones.

The prevalence of manifest hypothyroidism in pregnancy reaches about 0.3-0.5%. The prevalence of subclinical hypothyroidism varies between 4-17%, strongly depending on the definition of the upper TSH cut-off limit. Hyperthyroidism occurs in 0.1%–1% of all pregnancies. Positivity for antibodies against thyroid peroxidase (TPOAb) is common in women of childbearing age and has been reported between 5.1% and 12.4%. TPOAb-positivity may be regarded as a manifestation of a general autoimmune state which may alter the fertilization and implantation process or cause early missed abortions. Women positive for TPOAb are at a significant risk of developing hypothyroidism during pregnancy and postpartum.

The laboratory diagnosis of thyroid dysfunction during pregnancy is based upon serum TSH concentration. Results of multiple international studies point towards creation of trimester-specific reference intervals for TSH in pregnancy. TSH in pregnancy is physiologically lower compared to the non-pregnant population.

Screening for hypothyroidism in pregnancy is controversial, and its implementation varies from a country to a country. Until now, the case-finding approach of screening of the high-risk women is preferred in most countries. However, numerous studies have shown that one-third to one-half of women with thyroid disorders escape the case-finding approach. Screening for thyroid disorders in pregnancy should include assessment of both TSH and TPOAb, regardless the screening approach.

The present review summarizes the current knowledge on the causes of thyroid dysfunction in pregnancy and its effects on pregnancy course and foetal development. We display an overview of the analytical methods and their reference intervals in pregnancy.

Keywords: autoimmune thyroid disease, pregnancy, screening, thyroid-stimulating hormone, anti-thyroperoxidase antibodies

NewsLab, 2018; roč. 9 (2): 113 – 119

Těhotenství je komplexní fyziologický proces, při kterém probíhá řada hormonálních a metabolických změn. Těmito změnami i zátěží, která je na štítnou žlázu během těhotenství kladena, může být iniciována porucha její funkce⁽¹⁾. Zvyšuje se potřeba tyreoidálních hormonů, což je důsledkem transplacentárního přenosu hormonů štítné žlázy matky k plodu. Hormony štítné žlázy jsou důležitým faktorem diferenciaci buněk během nitroděložního vývoje a působí zvláště na vývoj mozku⁽²⁾. Štítná žláza zdravé těhotné ženy s dostatečným příjmem jódu se na tyto požadavky adaptuje a je schopna se s nimi vyrovnat⁽³⁾. Do 14. týdne je plod zcela závislý na matčině produkci tyroxinu, později jen částečně.

V těhotenství indukují estrogény vzestup koncentrací globulinu vázajícího tyroxin (TBG); v důsledku toho stoupá i koncentrace celkového T3 a T4. Zvětšuje se distribuční prostor hormonů štítné žlázy díky zvyšujícímu se objemu plazmy, metabolický obrat tyroxinu je zrychlen, potřeba hormonů štítné žlázy stoupá až o 50 %. V prvním trimestru gravidity dochází k vysokému nárůstu hladiny choriového gonadotropinu (hCG), který je ve vysoké koncentraci stimulatorem tvorby tyreoidálních hormonů prostřednictvím receptorů pro TSH⁽⁴⁾ a vede tak fyziologicky ke zvyšování produkce mateřského T4 a T3 v době kritického vývoje mozkové kůry (11. – 14. týden).

Na produkci tyreoidálních hormonů má kromě výše zmíněných fyziologických podmínek vliv také dostatečné zásobení organismu jódem.

Potřeba jódu v těhotenství

Buňka tyreoidy aktivně vychytává potřebný jód v podobě jodidového iontu z krve. Světová zdravotnická organizace (WHO) stanovila doporučený denní příjem jódu pro netěhotné a nekojící ženy starší 14 let na 150 mg jódu denně⁽⁵⁾. Při příjmu menším než 50 mg/den není tyreoida schopna udržet přiměřenou hormonální sekreci, zvětšuje se a vzniká struma, někdy i hypotyreóza. Zásobní množství jódu je ve štítné žláze značné a je ochranou před obdobím eventuálního deficitu. V těhotenství stoupá potřeba jódu vzhledem k vyšší produkci tyroxinu, v pozdějším stádiu těhotenství se pokrývá i potřeba plodu pro jeho vlastní produkci tyreoidálních hormonů. Zvyšuje se i renální clearance jódu. Pro těhotné ženy se tedy doporučená dávka zvyšuje na 250 mg jódu denně⁽⁶⁾. Platí to v zemích, kde je dlouhodobě prováděna jodizace soli, mezi které patří i Česká republika a Slovensko, kde je úprava kuchyňské soli prováděna od padesátých let minulého století, takže populaci našich těhotných lze považovat za ženy s dobrým jódovým zásobením⁽⁷⁾.

Význam hormonů štítné žlázy pro plod

Vliv těžkého jodového deficitu nebo vrozené hypotyreózy na plod a novorozence je dlouhodobě znám, stejně jako vliv těžké mateřské hypotyreózy. Z mnoha současných studií ale plyne další závažný závěr, a to, že i mírná mateřská hypotyreóza může ovlivnit vývoj fetálního mozku^(8,9,10). Dostatečná produkce tyreoidálních hormonů je tak mimořádně významná zvláště na počátku těhotenství, protože hormony štítné žlázy jsou důležitým faktorem diferenciaci buněk během nitroděložního vývoje. Tyroxin je zásadně důležitý v mnoha aspektech vývoje mozku včetně neurogeneze, migrace neuronů, formace axonů a dendritů, myelinizace, synaptoge-

neze a regulace neurotransmiterů. K celému vývoji dochází během několika měsíců, ale kritickým obdobím je druhý trimestr těhotenství⁽¹¹⁾. Plod přitom začíná produkovat vlastní hormony štítné žlázy až od 20. týdne těhotenství.

Nepoznaná porucha funkce štítné žlázy spojená s hypotyreoxinemií matky, která nemusí ohrozit průběh gravidity, může mít negativní vliv na psychomotorický vývoj dítěte. Včasná a správná diagnóza a léčba jsou spolehlivou prevencí následků⁽¹²⁾.

Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství

Podle mnoha rozsáhlých studií jsou poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství spojené s vážnými mateřskými, fetálními a novorozeneckými komplikacemi: spontánní potraty, předčasné porody, preeklampsie, gestační diabetes, císařské řezy, delší pobyt na jednotce intenzivní péče, abrupce placenty nebo poporodní krvácení. Ženy s TSH vyšším než 6 mU/l ve druhém trimestru mají čtyřikrát vyšší riziko úmrtí plodu než ženy s TSH pod tímto limitem⁽²⁾.

Hypotyreóza

U zdravých těhotných žen jejich štítná žláza zvládá zvýšené nároky během těhotenství, ale u žen, jejichž štítná žláza má nějaká omezení, způsobená autoimunitním onemocněním nebo nedostatkem jódu, může dojít k rozvoji hypotyreózy^(1,13). Její klinické příznaky jsou stejné jako u netěhotných, ale někdy je těžké je odlišit od nespecifických potíží provázejících běžné těhotenství. U většiny žen je hypotyreóza objevena až po stanovení zvýšené koncentrace TSH při laboratorním vyšetření.

Těhotenská hypotyreóza je často autoimunitního původu, proto se při diagnostice vychází nejen z koncentrací TSH a FT4, ale stanovuje se také pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb), někdy i protilátek proti thyroglobulinu (TAbg). Manifestní hypotyreóza, která je typická zvýšenou hladinou TSH a sníženou hladinou tyroxinu, není u těhotných obvyklá (0,3-0,5 %), subklinická forma, kdy je sérová hladina TSH zvýšená, ale FT4 je v referenčním intervalu, se vyskytuje u minimálně 2,5 % těhotenství^(14,15).

U žen může být hypotyreóza spojena s neplodností a porodními komplikacemi. Nedostatek tyreoidálních hormonů může vést k nevratnému poškození plodu; nedostatečné diferenciaci nervových buněk, může být ovlivněn vývoj nervového systému i psychomotorických funkcí. Hypotyreóza matky může vést k narození dětí se signifikantně nižším IQ^(9,16) a hypotyreoxinémie může zapříčinit sníženou schopnost vyjadřování i neverbální komunikace^(17,18).

Hypertyreóza

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) je definována jako klinický syndrom hypermetabolismu a hyperaktivity důsledkem vysokých hladin FT4 a/nebo FT3. Současně je TSH sníženo pod referenční interval. Gravesova-Basedowova choroba (GB) je nejčastější příčinou autoimunitní hypertyreózy v těhotenství a objevuje se u 0,1 – 1 % těhotných žen⁽¹³⁾. V první polovině těhotenství se nejčastěji vyskytuje (1 – 3 %) přechodná tyreotoxikóza, syndrom gestační hypertyreózy. Je definována hraničními nebo lehce zvýšenými hodnotami FT4 a téměř neměřitelným TSH, negativními protilátkami a výsledkem sonografie. Jde o vliv vysokých hladin hCG, který působí na TSH

receptorech, řeší se obvykle samovolně s poklesem hCG⁽⁴⁾. Pokud je u těhotné diagnostikována subklinická hypertyreóza, není spojena se zhoršeným výsledkem těhotenství^(18,19) a není nezbytné ji tedy ani léčit. Tyreotoxikóza GB typu je autoimunitního původu, vyskytuje se u 0,2 % těhotných žen. Nedostatečně kontrolovaná GB toxikóza v těhotenství může být komplikována preeklampsií, potratem, předčasným porodem, abrupcí placenty, malformacemi a nízkou porodní váhou plodu. Tyreotoxikóza GB typu má tendenci v průběhu těhotenství se zmírňovat. Pokud je diagnóza stanovena správně a včas zahájena léčba, je prognóza pro matku i plod velmi dobrá⁽²⁰⁾.

Autoimunitní onemocnění

U mladých žen bez klinických příznaků poruchy funkce štítné žlázy se často vyskytují pozitivní anti-TPO protilátky. Ženy s autoimunitní chorobou štítné žlázy, známou ještě před otěhotněním, by měly být sledovány pomocí TSH celé těhotenství. Poporodní tyreoiditida je syndrom přechodné nebo trvalé poruchy funkce štítné žlázy, který se objeví v prvním roce po porodu a je způsoben autoimunitním zánětem štítné žlázy. Incidence poporodních tyreoiditid se uvádí 5 – 9 % všech žen a hlavním rizikovým faktorem je přítomnost latentní autoimunitní tyreoiditidy⁽²⁰⁾. Poporodní tyreoiditida se obvykle nevyskytne u žen bez zvýšených protilátek proti štítné žláze; její výskyt byl pozorován u žen s pozitivními protilátkami a projeví se u 50 % z nich. Poporodní tyreoiditida pak přejde v trvalou hypotyreózu v 25 – 30 % případů^(21,22,23).

Malignity štítné žlázy se vyskytují v těhotenství jen výjimečně.

Stanovované parametry funkce štítné žlázy v těhotenství

Diagnostika poruch funkce štítné žlázy se provádí nejčastěji pomocí dvou laboratorních markerů TSH a FT4. Stanovení TSH je základní vyšetřovací metodou pro posouzení funkční poruchy štítné žlázy. Stanovení FT4 umožňuje zjistit množství biologicky dostupného tyroxinu pro těhotnou ženu i její plod a není ovlivněno koncentrací vazebných proteinů⁽²⁴⁾. Hladina FT4 je ovlivněna dostatečným množstvím jódu a také délkou těhotenství. Anti-TPO protilátky jsou markerem autoimunitního procesu probíhajícího ve štítné žláze a jejich stanovení je diagnosticky i prognosticky velmi významné. Přítomnost anti-TPO protilátek v těhotenství také naznačuje nebezpečí výskytu poporodní tyreoiditidy, proto je vhodné toto vyšetření provést současně se stanovením TSH a FT4⁽²⁵⁾.

Jodurie

Vhodným biomarkerem pro stanovení saturace jódem v populaci je stanovení koncentrace jodidového aniontu v moči (jodurie), které může eventuálně sloužit i k vyloučení intoxikace jódem jako příčiny hypertyreózy. Nejužívanější laboratorní metodou pro stanovení jodurie je Sandellova-Kolthoffova metoda založená na fotometrickém stanovení Ce³⁺ iontů, které vznikají v redox systému Ce⁴⁺/As³⁺ katalytickým působením jodidových aniontů. Fotometrickému stanovení předchází mineralizace vzorku v kyselém prostředí. Metoda je časově náročná, nepříliš vhodná do současných klinických laboratoří. Stanovení jodurie není běžnou metodou a suplementace jódem je tak vyšetřována jen výjimečně⁽²⁶⁾.

Stanovení hormonů štítné žlázy a TSH

K vyšetřování koncentrací tyreoidálních hormonů se běžně používají imunoanalytická stanovení. Rozdílná kvalita používaných protilátek, nastavení metody na automatickém analyzátoru a odlišné výrobní postupy mohou vést k tomu, že analytické soupravy jednotlivých výrobců in vitro diagnostiky (IVD) poskytují často nesrovnatelné výsledky. Imunoanalýza může být také ovlivněna zkříženými reakcemi s podobnými sloučeninami nebo metabolity.

Naproti tomu kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC/MS/MS) nabízí výrazné zlepšení specifity a senzitivity stanovení tyreoidálních hormonů v porovnání s konvenčními imunoanalytickými metodami a pravděpodobně se v blízké době stane diagnostickým standardem⁽²⁷⁾. Při stanovení FT4 referenčním postupem je pro oddělení volné formy tyroxinu od vázané používána rovnovážná dialýza. Používanější, rychlejší a spolehlivější metodou, která byla zvolena i jako referenční metoda pro stanovení tyroxinu se ukázala metoda LC/MS/MS s izotopovou dilucí (ID). V současné době testujeme postup stanovení systémem LC/MS/MS bez zvláštní extrakce pouze po odstranění vazebných proteinů. Imunoanalýza a tandemová hmotnostní spektrometrie poskytují výsledky, které není možné zaměňovat. Tyto rozdíly jsou největší ve vyšších koncentracích. Ze srovnání IA a MS/MS metod plyne, že imunoanalýza nemá dostatečnou specifitu a také bývá často ovlivněna některými interferujícími látkami – od změněných vazebných proteinů po nespecifické heterofilní protilátky typické pro těhotenství. Nevýhodou použití MS/MS je požadavek zkušené a vyškolené obsluhy. Navíc rychlost odezvy není příliš vysoká a doba zdržení vzorku v laboratoři je také mnohem delší než u imunoanalýzy⁽²⁸⁾.

Stanovení referenčních intervalů pro parametry funkce štítné žlázy v těhotenství

Fyziologické změny štítné žlázy v těhotenství a působení vysokých hladin hCG jsou příčinou nezbytnosti stanovení referenčních intervalů v těhotenství. Zásadní je správně a včas identifikovat v těhotenství ženy, které by měly potenciálně užít z nasazení léčby. Referenční hodnoty TSH v graviditě se liší v závislosti na laboratorních metodách a existují rozdíly mezi různými populacemi. Na základě výsledků mnoha světových pracovišť je třeba konstatovat, že není možné používat jediné obecně platné referenční intervaly pro tyreoidální parametry v těhotenství⁽²⁹⁾.

Podle doporučení IFCC by měly být referenční intervaly založeny na stanovení 2,5 a 97,5 percentilu v populaci s dostatečným jódovým zásobením⁽²⁾. Stanovení neparametrického cut-off by mělo být provedeno v dostatečně velké, neselektované populaci zdravých kontrolních osob. U TSH a někdy i u FT4 existuje vysoká interindividuální variabilita a šikmé rozložení jejich hladin ve skupině těhotných. Pokud se jedná o stanovení referenčních intervalů pro TSH a FT4, je potřeba vybrat těhotné ženy, u kterých jsou vyloučeny faktory stimulační nebo inhibující funkci štítné žlázy. Preferována je populace anti-TPO negativních žen bez osobní či rodinné historie poruch štítné žlázy a dalších faktorů, jako je užívání některých léků nebo vícečetné těhotenství.

Různí autoři publikují poměrně širokou škálu referenčních intervalů pro TSH a FT4 během časného těhotenství vypočít-

taných dle mezinárodních doporučení z dostatečně velkých skupin anti-TPO negativních žen^(31,32,33). Horní hranice pro TSH je uváděna od 2,15 do 4,68 mU/l.

Klinicky je významný fakt, že při použití nevhodných limitů by docházelo ke zbytečné léčbě eutyroidních žen, případně nedostatečné léčbě při použití referenčních intervalů pro běžnou populaci. I když některé dřívější studie ukazovaly, že mezi výsledky získanými rozdílnými komerčními soupravami nejsou velké rozdíly, při porovnání referenčních intervalů pro těhotnou populaci jsou rozdíly poměrně značné, jak je možné vidět i v **tabulce 1** shrnující referenční intervaly stanovené různými pracovišti v Evropě, Asii i USA a zahrnující i rozdíly mezi rasově odlišnými populacemi⁽³⁴⁾.

Světová doporučení Endocrine Society⁽⁵⁾, American Thyroid Association (ATA)⁽¹³⁾ a European Thyroid Association (ETA)⁽²¹⁾ uvádí, že trimestr specifické referenční intervaly by měly být stanoveny v každém diagnostickém centru. Pokud to není možné, lze použít postup uvedený v **tabulce 2**.

Screening poruch štítné žlázy

Všeobecný screening tyreopatií v těhotenství je dlouhodobě kontroverzním tématem. Hlavní rozpory jsou v rozsahu screeningu (všeobecný nebo cílený na rizikové skupiny)^(45,46,72). V průběhu pokračujících diskusí se odborníci přiklánějí k všeobecnému screeningu stále častěji⁽⁴⁷⁾. Pro vyšetření funkce štítné žlázy jsou navrhovány tři sérové markery TSH, anti-TPO protilátky a FT4, přičemž každý z nich přináší jiné informace. Screening tyreopatií by měl být proveden u všech žen nejpozději v prvním trimestru gravidity. Za předpokladu suplementace všech těhotných žen jódem (100 mg denně) a s přihlédnutím k ekonomickým aspektům se pro těhotenský screening jeví jako nejvýhodnější

minimální kombinace TSH a anti-TPO protilátek⁽²⁶⁾. Ošetřující gynekolog by měl u všech těhotných žen zhodnotit rizikové faktory, uvedené dále, a při pozitivitě kteréhokoliv z nich provést vyšetření TSH a anti-TPO.

Rizikové faktory tyreopatie v těhotenství:

- Tyreopatie v osobní nebo rodinné anamnéze
- Věk nad 30 let
- Příznaky tyreoidální dysfunkce nebo struma
- Pozitivní anti-TPO
- DM 1. typu nebo jiné autoimunitní onemocnění
- Potrat, infertilita nebo předčasný porod v anamnéze
- Ozáření hlavy a/nebo krku v anamnéze
- Závažná obezita s BMI ≥ 40 kg/m²
- Užívání amiodaronu, lithia, aplikace cytokinů, nedávná aplikace jodového rtg. kontrastu
- Žena žije v oblasti se středním či těžkým jodovým deficitem

Doporučení Americké tyreoidologické společnosti (ATA) navrhuje cílený screening pouze u rizikových skupin žen⁽¹³⁾.

U žen s nově zachycenou hypotyreózou, žen již dříve léčených pro hypotyreózu, eutyroidních žen s pozitivními TPOAb léčených euthyroxinemickou léčbou nebo eutyroidních žen s pozitivními TPOAb neléčených se provádí kontroly TSH v 5. – 6., 10., 14., 20., někdy 30. týdnu gravidity a pak po šestinedělí a podle toho se upravuje nebo i zahajuje léčba levotyroxinem. Tyto kontroly obvykle provádí endokrinolog. U žen s hypertyreózou kromě TSH se monitoruje FT4 ve stejných intervalech jako u hypotyreózy. Zvýšenou péči v průběhu 1. roku po porodu vyžadují ženy s pozitivními TPOAb kvůli možnosti vývoje poporodní tyreoiditidy. Těhotné ženy s eutyroidními hladinami TSH i FT4 mají v případě

Tabulka 1. Referenční intervaly pro TSH během prvního trimestru těhotenství vypočítané dle mezinárodních doporučení u anti-TPO negativních žen (upraveno dle Medici 2015)⁽³⁴⁾

Studie a stát	Metoda	n	Týden těhotenství	TSH (mU/l)	
				Medián	2,5 – 97,5 percentil
Bestwick et al., Itálie 2014 (35)	AutoDELFA	5 505	< 16	1,70	0,04 – 3,19
Bestwick et al., UK 2014 (29)	Advia Centaur, Siemens	16 334	< 16	1,11	0,06 – 3,50
Bocos – Terraz et al., Španělsko 2009 (36)	Architect Abbott	481	< 14	0,94	0,41 – 2,63
Gilbert et al., Austrálie 2008 (30)	Architect Abbott	1 817	9 – 13	0,74	0,02 – 2,15
Hadow et al., USA 2004 (31)	Immulite 2000, Siemens	1 126	8 – 13	1,00	0,08 – 3,61
Lambert-Messerlian et al., USA 2008 (37)	Immulite 2000, Siemens	8 351	T1	1,00	0,12 – 3,37
La'ulu a Roberts, USA 2011 (38)	Architect Abbott	2 172	10 – 13	0,94	0,02 – 2,69
Li et al., Čína 2014 (39)	Cobas Elesys 601, Roche	640	7 – 12	1,47	0,10 – 4,34
Männistö et al., Finsko 2011 (40)	Architect Abbott	4 333	T1	1,11	0,08 – 3,54
Medici et al., Holandsko 2011 (41)	Vitros ECI Ortho c clinical diag.	5 186	8 – 18	1,30	0,03 – 4,04
Pearce et al., USA 2008 (42)	Advia Centaur, Siemens	585	< 14	1,10	0,04 – 3,60
Quinn et al., Rusko 2005 (43)	AxSYM Abbott	380	T1	1,66	0,09 – 4,67
Springer et al., Česká republika 2009 (44)	Advia Centaur, Siemens	4 337	9 – 11	1,21	0,06 – 3,67
Stricker et al., Švýcarsko 2007 (29)	Architect Abbott	575	6 – 12	0,95	0,07 – 2,82
Vaidya et al., UK 2007 (45)	Modular E 170, Roche	1 089	< 12	1,08	0,14 – 3,19

T1 – 1. trimestr těhotenství

Tabulka 2. Rozhodovací meze pro pozitivní kombinovaný tyreoidální test v graviditě

Test je pozitivní, je-li alespoň jeden z parametrů (TSH, TPOAb a FT4) mimo referenční interval specifický pro graviditu v dané laboratoři. Nejsou-li specifické referenční intervaly k dispozici, jsou za pozitivní považovány následující hodnoty:

- hodnota TSH větší než horní limit referenčního intervalu metody ponížený o 0,5 mU/l nebo hodnota TSH nižší než 0,1 mU/l
- hodnota TPOAb vyšší, než je dvojnásobek horního limitu udávaného výrobcem
- hodnota FT4 mimo referenční interval udávaný výrobcem

pozitivity anti-TPO protilátek asi 50% pravděpodobnost, že se u nich rozvine poporodní tyreoiditida, která přejde v trvalou hypotyreózu v 25 – 30 % případů.

Zkušenosti z České republiky

V České republice se už v roce 2006 objevilo úsilí o zavedení všeobecného vyšetřování štítné žlázy v těhotenství. Od té doby se uskutečnilo mnoho studií, přičemž všechny dospěly k závěru, že mezi těhotnými ženami jsou tyreopatie, zvláště autoimunitní, velmi rozšířené^(44,48,49,50).

V letech 2009 – 2010 jsme prováděli pilotní studii podporovanou Všeobecnou zdravotní pojišťovnou ve 13 českých regionech s dobrým laboratorním i endokrinologickým zájmem. Cílem projektu bylo zjistit prevalence tyreopatií a tyreoidálních autoimunit u těhotných žen a stanovit optimální kombinaci a výtěžnost diagnostických testů. Odběr krve byl spojen s vyšetřováním prvotrimestrálního testu pro stanovení rizika vývoje plodu s Downovým syndromem (9. – 13. týden těhotenství). Všechny tři testy TSH, FT4 a anti-TPO byly vyšetřeny celkem u 2 937 žen. Výsledky ukázaly, že 18 % asymptomatických žen mělo alespoň jeden patologický nálezn ve vyšetřovaných parametrech. Hypertyreóza byla prokázána u 0,5 % žen, další snížené hladiny byly způsobeny vysokou hladinou hCG. Hypotyreóza daná zvýšenou hladinou TSH a/nebo sníženou hladinou FT4 se projevila u 7,8 % žen. Významná hypotyreoxinémie byla nalezena ve 3,7 % případů. TPOAb pozitivitu mělo 8,9 % všech žen. V roce 2012 jsme tyto výsledky potvrdili širší studií, která zahrnuje 5 223 těhotných žen^(44,51). Projekt vedl k závěrům, že provádění všeobecného screeningu by mělo být v naší republice velmi významně doporučeno. Navíc se potvrdilo, že je možné vytvořit v republice síť endokrinologů, kteří jsou ochotni přijmout těhotnou do své ordinace během jednoho týdne.

Stanovení markerů funkce štítné žlázy různými analytickými systémy

Ošetřující lékař by měl mít přehled o tom, jaký imunoanalytický systém využívá jeho laboratoř a zda má stanovené specifické referenční intervaly pro těhotenství alespoň pro TSH. V roce 2014 jsme stanovili referenční intervaly pro TSH a FT4 v prvním trimestru těhotenství. Kontrolovali jsme hladinu anti-TPO protilátek, zda je možné používat cut-off doporučený výrobcem reagensů⁽⁵²⁾. Vyšetřovaná skupina zahrnovala 216 těhotných žen v 9. – 13. týdnu těhotenství, které potvrdily, že nemají v osobní ani rodinné anamnéze tyreopatii. Stanovili jsme hladinu TSH, FT4, a TPOAb v séru současně na sedmi odlišných imunoanalyzátořech, které reprezentují celosvět-

ově nejužívanější systémy. Pro TSH a FT4 jsme stanovili 95% referenční interval (2,5 – 97,5 percentilu) za použití parametrického přístupu; pro TPOAb jsme stanovili limit pozitivity jednoduchou neparametrickou metodou (95. percentil všech hodnot). Standardizace stanovení TPOAb je nemožná, proto by bylo vhodnější vyjadřovat výsledek stanovení těchto protilátek jako TPOAb-positivní nebo TPOAb-negativní. Společnou hodnotu není možné stanovit.

V tabulce 3 je přehled výsledků pro všech sedm analytických systémů.

Závěry

Poruchy štítné žlázy v těhotenství jsou časté a představují hlavní epidemiologické riziko týkající se současného a budoucího těhotenství, stejně jako vývoje dětí. Těhotné ženy se sníženou funkční rezervou kvůli jodové insuficienci nebo autoimunitě štítné žlázy nemohou potřebně zvýšit produkci hormonů štítné žlázy a vyvine se u nich subklinická nebo zjevná hypotyreóza.

Spojení mezi zjevnou hypotyreózou, gynekologickými komplikacemi a poruchami neuropsychologického vývoje dětí bylo jasně stanoveno, proto je léčba levotyroxinem všeobecně doporučena. Manifestní hypotyreóza postihuje minimálně 0,4 % těhotných žen. Při přepočtu na populaci 10 milionů obyvatel se 100 000 porody ročně, lze konstatovat, že 400 novorozenců ročně je ohroženo vážnými neuropsychologickými komplikacemi.

Screening tyreoidálních dysfunkcí by měl být v časných fázích těhotenství prováděn minimálně u rizikové populace, i když mnohé autority se přiklánějí ke screeningu všeobecnému. Stanovení TSH a anti-TPO protilátek není náročné a léčba levotyroxinem není drahá. Významné je užívání specifických referenčních intervalů pro TSH v těhotenství.

Na léčbu subklinické formy tyreopatií v těhotenství se názory odborníků rozcházejí. Některé celosvětově užívané imunoanalytické systémy poskytují odlišné výsledky a tím i referenční intervaly jsou vzájemně nesrovnatelné. Není možné používat jednotnou rozhodovací horní mez pro TSH.

Na základě mnoha studií je zřejmé, že těhotné anti-TPO pozitivní ženy by měly být sledovány v průběhu těhotenství kvůli riziku rozvoje hypotyreózy, proto je doporučeno vyšetřovat kromě TSH také anti-TPO protilátky, ať už jde o screening univerzální nebo cílený na rizikovou skupinu žen. Riziko rozvoje poporodní tyreoiditidy u anti-TPO pozitivních žen je podloženo dostatečným množstvím studií. Naproti tomu riziko neplodnosti, potratu, předčasného porodu a vrozených vad u plodu si zasluhuje ještě podrobnější potvrzení.

Tabulka 3. Referenční intervaly pro TSH, FT4 a TPOAb stanovené současně na sedmi rozdílných analytických systémech v jednom souboru 216 zdravých těhotných žen v 9. – 13. týdnu těhotenství⁽⁵²⁾

Analytický systém	FT4 (pmol/l)		TSH (mU/l)		TPOAb	(kU/l)
	Median	Referenční interval	Median	Referenční interval	Median	Cut-off
Architect i2000SR, Abbott	14,41	11,76 – 17,7	1,37	0,22 – 3,27	9	11,2
UniCel Dxl 800 Beckman Coulter	10,43	8,13 – 13,2	1,33	0,20 – 3,23	0,7	7,6
Immulin 2500 Siemens	12,95	10,44 – 16,39	1,16	0,17 – 2,83	5	16,7
Advia Centaur Siemens	14,59	11,83 – 18,37	1,39	0,22 – 3,34	7	54
Modular E170 Roche	14,66	11,49 – 18,62	1,56	0,25 – 3,81	33	20,1
AIA 2000 Tosoh Bioscience	13,4	9,97 – 17,25	1,09	0,18 – 2,78	5,7	7
RIA/IRMA Immunotech Beckman Coulter	15,18	12,31 – 18,67	1,53	0,25 – 3,91	0,26	14

V České republice byla prokázána proveditelnost všeobecného screening poruch funkce štítné žlázy s možností následné endokrinnologické péče. Všeobecný screening autoimunitní tyreoiditidy je doporučen Českou endokrinnologickou

společností ČLS JEP i Českou společností klinické biochemie ČLS JEP a je prováděn v některých velkých zdravotnických centrech.

LITERATURA

1. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-68.
2. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of medical screening* 2000; 7: 127-130.
3. Finken MJ, Van Eijsden M, Loomans EM, et al. Maternal Hypothyroxinemia in Early Pregnancy Predicts Reduced Performance in Reaction Time Tests in 5- to 6-Year-Old Offspring. *The Journal of Clinical Endocrinology* 2013; 98(4): 1417-1426.
4. Hershman JM. The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3305-3306.
5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543-2565.
6. Alvarez-Pendrerol M, Guxens M, Mendez M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160(3): 423-429.
7. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, et al. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 2004; 14: 49-56.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999; 341: 549-555.
9. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, et al. Role of thyroid hormone during early brain development. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2004; 151(Suppl 3): U25-37.
10. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-4234.
11. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Eng J Med* 2012; 366: 493-501.
12. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016; 4: 35-43.
13. Anagnostis P, Lefkou E, Goulis DG. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum Thyroid 2017; 27(9): 1209-1210.
14. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014; 349: g4929-g4929.
15. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics* 2012; 119(2, Part 1): 315-320.
16. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 825-829.
17. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 3975-3987.
18. Glinioer D. The Systematic Screening and Management of Hypothyroidism and Hyperthyroidism During Pregnancy. *Trends in Endocrinology* 1998; 9(10): 403-411.
19. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, et al. Endothelial Function in Patients with Hyperthyroidism Before and After Treatment with Propranolol and Thiamazol. *Thyroid* 2001; 11(2): 153-160.
20. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002; 8(6): 457-469.
21. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
22. Potluková E, Jiskra J, Telička Z, a kol. Pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze u eutyreózních těhotných žen jako rizikový faktor pozdějšího rozvoje dystyreózy. *Diabetologie – Metabolismus – Endokrinologie – Výživa* 2011; 14(1): 27-32.
23. Potluková E, Jiskra J, Springer D, a kol. Vývoj funkce štítné žlázy po porodu u žen zachycených v prvotrimestrálním screeningu tyreopatií. *Diabetologie – Metabolismus – Endokrinologie – Výživa* 2011; 14(2): 57-58.
24. Límanová Z, Pikner R, Springer D. Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunitních onemocnění štítné žlázy. *Klinická biochemie a metabolismus* 2011; 19(1): 48-61.
25. Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, et al. Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1365-1371.
26. Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, a kol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Klinická biochemie a metabolismus* 2013; 21(42): 41-64.
27. Soldin JS, Soukhova N, Janicic N, et al. The measurement of free thyroxine by isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Chem Acta* 2005; 358: 113-118.
28. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, et al. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411: 1348-1353.
29. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 509-514.
30. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9 – 13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust* 2008; 189: 250-253.
31. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11: 170-174.
32. Panesar NS, Li LY, Rogers MG. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of Clinical Biochemistry* 2001; 38(4): 329-332.
33. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 553-559.
34. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, et al. Thyroid Function in Pregnancy: What Is Normal? *Clin Chem* 2015; 61: 704-713.
35. Bestwick JP, John R, Maina A, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta* 2014; 430: 33-37.
36. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009; 2: 237.
37. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FASTER (first- and second-trimester evaluation of risk for aneuploidy) research consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 62 e1-6.
38. La'ulu SL, Roberts WL. Ethnic differences in first trimester thyroid reference intervals. *Clin Chem* 2011; 57: 913-915.
39. Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 73-79.
40. Mannisto T, Surcel HM, Ruokonen A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 2011; 21: 291-298.
41. Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 97: 646-652.

42. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract* 2008; 14: 33-39.
43. Quinn FA, Gridasov GN, Vdovenko SA, et al. Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2005; 43(11): 1223-1226.
44. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 2009; 160: 791-797.
45. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92: 203-207.
46. Negro R, Schwartz 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; 95:1699-707.
47. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, et al. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 1536-1546.

48. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 1945-1952.
49. Bartáková J, Potluková E, Rogalewicz V, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 217.
50. Horacek J, Spitalniková 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.
51. Limanova Z, Springer D. Thyreopathy examination during pregnancy – results of pilot project]. *Casopis lekaru ceskych* 2011; 150: 389-393.
52. Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 95-101.



doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.
 Ústav lékařské biochemie a laboratorní medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice
 a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha
 U Nemocnice 2, 128 00 Praha, Česká republika
 e-mail: springer@vfn.cz

ECOLAB®

Everywhere It Matters.™

Pomáhame Vám

- ▲ zabraňovať šíreniu infekcií
- ▲ aplikovať kompletne programové riešenia
- ▲ efektívne využívať dostupné zdroje
- ▲ vzdelávať personál v oblasti hygieny

VÁŠ PROFESIONÁLNY PARTNER V OBLASTI HYGIENY

Naše produkty a služby zahŕňajú nasledujúce oblasti:

- ▲ hygiena rúk a pokožky
- ▲ čistenie a dezinfekcia lekárskeho nástrojov
- ▲ dezinfekcia plôch a povrchov
- ▲ dávkovacie zariadenia
- ▲ sterilné krytia medicínskych prístrojov zn. Microtek



NIEKTORÉ NAŠE ZNÁME ZNAČKY:

- ▲ **INCIDIN** - spoľahlivé prostriedky na povrchovú dezinfekciu
- ▲ **SEKUSEPT** - najvhodnejšie prostriedky na dezinfekciu nástrojov
- ▲ **SKINMAN** - produkty na ruky s rovnováhou medzi dezinfekčným účinkom a kožnou znášanlivosťou
- ▲ **SILONDA** - vysoká kvalita v starostlivosti o pokožku



Kontakt: www.sk.ecolab.eu, 02/ 572 049 15-16, mail: objednavky@ecolab.com