

Vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství; naše výsledky

Drahomíra Springer, Zdenka Límanová, Tomáš Zima, #Pavel Calda*
ÚKBLD VFN a 1.LF UK Praha, *3. Interní klinika VFN a 1.LF UK Praha, #Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1.LF UK Praha

Korespondenční adresa:

ÚKBLD VFN a 1.LF UK, U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2, tel: +420 22496 2883, fax: +420 22496 2848, e-mail: springer@vfn.cz

Publikováno: 18. 9. 2009 Přijato: 30. 6. 2009 Akceptováno: 28. 8. 2009

Actual Gyn 2009, 1, 50-54 ISSN 1803-9588 © 2009, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Springer D, Límanová Z, Zima T, Calda P. Vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství; naše výsledky. Actual Gyn. 2009; 1:50–54

FUNCTIONAL EXAMINATION OF MATERNAL THYROID IN PREGNANCY; OUR RESULTS

Original Article

Abstract

Insufficient function of the mother's thyroid gland can cause low concentrations of thyroxine which is necessary for the proper development of the fetus' brain. Early and right diagnose of hypothyroidism is reliable prevention of consequences. The investigation of TSH, FT4 and anti TPO together is necessary. There exists a positive association between the presence of thyroid antibodies and postpartum thyroiditis.

In our group of 7350 women in 9–11 week of pregnancy were determined TSH and anti TPOAb, in case of positivity also FT4. For evaluation of results was necessary to set reference intervals for pregnant women

The TSH reference interval was determined to be 0.06-3.67 mU/l, for FT4 was the interval 9,8–23,0 pmol/l used and the limit for anti-TPO positivity was determined to be 143 kU/l.

A raised concentration of TSH was found in 5,14 % of women; suppression of TSH was found in 2,90% of women and 11,5 % of pregnant women were found anti TPO positive.

Follow-up was realized in 318 from 1205 women with any positivity. In this group had been diagnosed 60,4 % women with subclinical hypothyroidism, 4,7 % with manifest hypothyroidism and 2,9 % of thyreotoxicosis. The carcinoma of thyroid gland had been diagnosed in 2,8 % of them. 82,6 % of women treated for hypofunction were anti-TPO positive.

In our group, case finding screening is able to disclose only about 21,7 % of asymptomatic mild hypothyroidism in pregnancy. Consequently is evident need of general screening of pregnancy thyroid failure in Czech Republic.

Key words:

Thyroid gland, pregnancy, TSH, FT4, anti TPO antibody

Původní práce

Abstrakt

Zdravý vývoj plodu je podmíněn dostatečným množstvím tyroxinu, který v počátku těhotenství přijímá plod pouze od matky. I malá nepoznaná porucha funkce štítné žlázy může mít negativní vliv na psychomotorický vývoj dítěte i na průběh gravidity. Včasná a správná diagnóza a léčba jsou spolehlivou prevencí následků, proto je vhodné vyšetřovat TSH i FT4. Zároveň je doporučováno vyšetření hladiny anti-TPO protilátek, ženy s jejich pozitivitou jsou ohroženy poporodní tyreoiditidou, častějším potrácením i rozvojem funkční poruchy.

V sérech 7350 žen v 9.–11. týdnu těhotenství byly stanoveny hladiny TSH a anti TPO, v případě odchylky i FT4. Pro

správné hodnocení výsledků byly již dříve stanoveny referenční intervaly pro TSH: 0,06 – 3,67 mU/l, pro FT4: 9,8 – 23,0 pmol/l a rozhodovací limit pro anti-TPO pozitivitu byl 143 kU/l.

Zvýšená hladina TSH byla nalezena u 5,14 % žen, snížená hladina u 2,90 % žen. Ve vyšetřované skupině bylo 11,5 % anti-TPO pozitivních žen. Zvýšená hladina TSH je většinou důsledkem tyreoidální poruchy, suprese TSH pro ni svědčit nemusí.

Klinicky bylo sledováno 318 z celkově 1205 žen s nalezenou odchylkou funkce štítné žlázy. Subklinická hypotyreóza byla diagnostikována u 60,4 % z nich, manifestní hypotyreóza u 4,7 %, hypertyreóza u 2,9 % a karcinom štítné žlázy u 2,8 % sledovaných žen. Mezi ženami léčenými na hypofunkci štítné žlázy bylo 82,6 % anti-TPO pozitivních. U žen s diagnostikovanou subklinickou hypotyreózou bylo pouze 21,7 % žen, které měly osobní nebo rodinnou historii poruch funkce štítné žlázy.

Prezentované výsledky významně podporují vhodnost všeobecného vyšetřování poruch štítné žlázy (TSH, anti-TPOAb, FT4) v časně fázi těhotenství.

Klíčová slova:

štítná žláza, těhotenství, TSH, FT4, anti TPO protilátky

Úvod

Onemocnění štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie. Porucha funkce postihuje 5–7 % populace s výrazně nerovnoměrnou distribucí, ženy jsou postiženy častěji než muži (poměr 6–8:1) a výskyt se s věkem zvyšuje. Těhotenství je obdobím zvýšených nároků na endokrinní orgány včetně štítné žlázy. Zvyšuje se potřeba tyreoidálních hormonů, což je důsledkem transplacentárního přenosu hormonů štítné žlázy matky k plodu (1). Štítná žláza zdravé těhotné ženy s dostatečným přísunem jódu se na tyto požadavky adaptuje a je schopna tuto rovnováhu udržet až do porodu. Během těhotenství dochází k mnoha změnám ve funkci štítné žlázy a některá její onemocnění mohou ovlivňovat jak matku, tak vyvíjející se plod. Pro těhotné ženy se doporučená dávka jódu zvyšuje na 250 mg jódu denně. Platí to v zemích, kde je dlouhodobě prováděna jodizace soli (2). V České republice je tato úprava kuchyňské soli prováděna od 50. let minulého století, takže lze populaci našich těhotných považovat za ženy s dobrým zásobením jódem, jak plyne i ze Zamrazilovy studie (3).

K mnohým změnám ve funkci štítné žlázy dochází během těhotenství, přičemž některá její onemocnění mohou mít vliv jak na těhotnou, tak na plod. Z vyskytujících se poruch, které jsou shodné s těmi v běžné populaci, je v těhotenství nejzávažnější hypotyreóza, která i zde může probíhat nepozorovaně pod obrazem nespecifických potíží, připisovaných těhotenství (4, 5). Důsledky neléčené hypotyreózy mohou být závažné, negativně ovlivňují nejen průběh gravidity, ale i vývoj plodu. Zatímco hyperfunkce v graviditě se projeví většinou klinickými příznaky, nebo jde o relaps již dříve léčené choroby, snížená funkce je svojí bezpříznakovostí nebezpečnější. Příznaky hypotyreózy - únava, snížená výkonnost, spavost, psychická labilita provázejí často i fyziologické těhotenství, některé ženy se subklinickou hypotyreózou jsou zcela asymptomatické a nelze tedy při diagnostice funkční poruchy spoléhat pouze na klinický obraz (7, 8).

Materiál a metody

V sérech 7350 těhotných žen v 9.–11. týdnu těhotenství, kterým byla odebrána krev v rámci prvotrimestrálního screeningu Downova syndromu, byly stanoveny parametry funkce štítné žlázy TSH a anti-TPO protilátky. FT4 byl stanovován jen u vzorků, kde TSH nebo anti-TPO byly mimo referenční interval. Všechny těhotné ženy podepsaly informovaný souhlas s dalším vyšetřením.

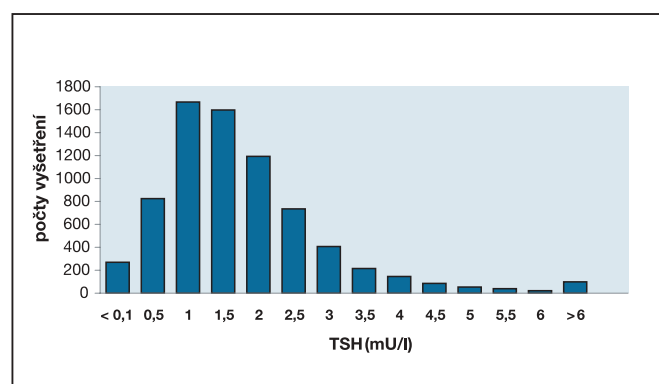
Vyšetření byla prováděna na analyzátoru ADVIA® Centaur™ (Siemens) s chemiluminometrickou detekcí. Pro kvantitativní stanovení TSH je využívána sendvičová imunoanalýza, pro stanovení anti TPO se používá stejně jako u stanovení FT4 kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií

Výsledky

Naměřené hladiny TSH u těhotných žen jsou všeobecně nižší než u ostatní populace, jak je vidět z **obr 1**. Na obrázku je patrný posun TSH v těhotenství k nižším hladinám.

Průměrná hladina free β hCG u žen se sníženou hladinou TSH je dvojnásobná v porovnání se skupinou žen, které

Obr. 1. Skupina vyšetřených těhotných žen rozdělená podle hladiny TSH



mají hladinu TSH v referenčním intervalu nebo se zvýšeným TSH. Rozdíly mezi průměrnými hladinami free β hCG ve skupinách s normální a zvýšenou hladinou TSH nebyly statisticky významné. Tato skutečnost podporuje nezbytnost stanovení vlastního referenčního limitu pro TSH v těhotenství.

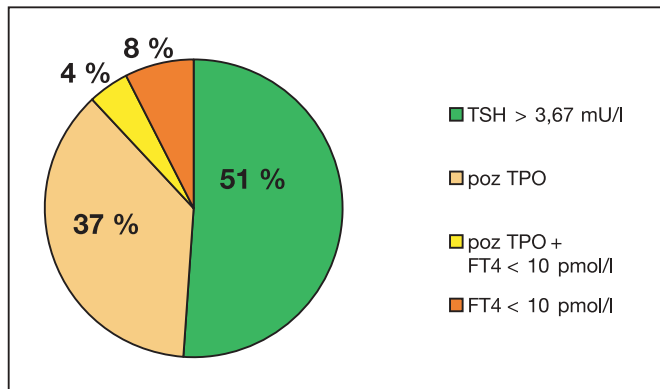
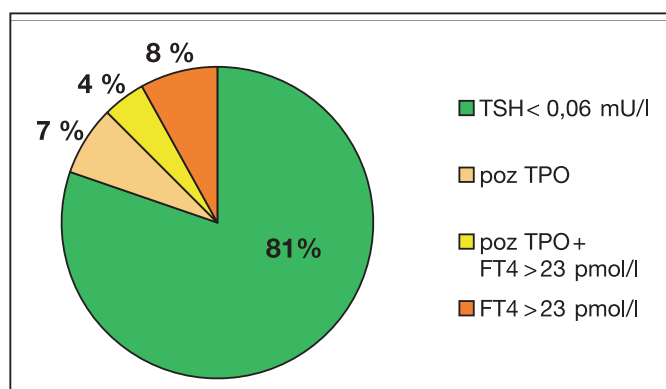
Pro výpočet referenčního intervalu pro TSH byla vytvořena selektovaná skupina podle doporučení NACB (National Academy of Clinical Biochemistry). Ze skupiny těhotných žen byly vyřazeny ty, které měly jakoukoliv chorobu štítné žlázy v osobní anamnéze, ženy s hladinou anti-TPO > 60 kU/l (cut-off výrobce) a hladinu free β hCG vyšší než trojnásobek mediánu (Mdn=56,6 μ g/l). Vhodný referenční interval pro TSH u těhotných žen byl zvolen jako 2,5 percentil pro spodní a 97,5 percentil pro horní limit v selektované skupině: 0,06–3,67 mU/l. K určení rozhodovacího limitu pro anti-TPO byly ze skupiny vyřazeny ženy, které měly jakoukoliv chorobu štítné žlázy v anamnéze a ty, které měly hladinu TSH mezi 0,06 a 3,67 mU/l. Rozhodovací limit pro doporučení návštěvy endokrinologa byl u anti-TPO stanoven na 143 kU/l. FT4 byl stanovován pouze u těch těhotných žen, které měly TSH nižší než 0,1 a vyšší než 3,50 mU/l nebo pozitivní anti-TPO. Referenční interval pro těhotenství stanovený jako 95 % interval (9,55–23,0 pmol/l) se velmi podobá intervalu, který doporučuje výrobce pro běžnou populaci.

Tabulka 1. Referenční intervaly a rozhodovací limit pro užívané metodiky

Metoda	Podle výrobce	Stanovený laboratoři
TSH	0,37–5,0 mU/l	0,06–3,67 mU/l
FT4	9,8–23,1 pmol/l	9,55–23,0 pmol/l
anti-TPO	< 60 kU/l	< 143 kU/l

V celé naší vyšetřované skupině těhotných žen mělo 2,90 % nižší hladinu TSH a 5,14 % mělo hladinu TSH nad referenčním intervalem. Při použití cut-off pro anti TPO protilátky doporučeného výrobcem (60 kU/l) bylo označeno 20,6 % žen jako pozitivních. Při použití naší stanovené rozhodovací meze pro těhotné ženy (143

Obr. 2. Procentuální zastoupení žen s pozitivními anti-TPO protilátkami, vyšší hladinou FT4 nebo obojím současně, ve skupině žen s TSH nižším než spodní mez referenčního limitu pro těhotenství.



Obr. 3. Procentuální zastoupení žen s pozitivními anti-TPO protilátkami, nižší hladinou FT4 nebo obojím současně, ve skupině žen s TSH vyšším než horní mez referenčního limitu pro těhotenství.

Tabulka 2. Rozložení diagnóz ve skupině screening pozitivních žen

subklinická hypotyreóza	60,40%
manifestní hypotyreóza	4,70%
hypertyreóza	2,90%
tyroidální karcinom	2,80%
bez poruchy	7,50%
nízké TSH bez poruchy	21,70%

kU/l) to bylo 11,5 %. V celé vyšetřované skupině byl FT4 stanoven jen u 1175 z nich. Mezi nimi bylo 35 (2,98 %) žen s FT4 pod a 28 (2,38 %) žen s hladinou FT4 nad referenčním intervalem. Z celkového počtu vyšetřených žen to pak tvoří 0,48 % s nízkým a 0,37 % s vysokým FT4.

V celé skupině těhotných bylo 1205 žen s TSH mimo interval 0,06–3,67 mU/l a nebo měly pozitivní anti-TPO protilátky. Všechny tyto ženy byly informovány přes svého ošetřujícího lékaře a byl jim předán kontakt na spolupracující endokrinologické pracoviště, kde byly přijaty bez prodlení. 318 z nich bylo dále sledováno. Poměrné zastoupení stanovených diagnóz ve této skupině těhotných žen je uvedeno v **tabulce 2**.

U žen s diagnostikovanou subklinickou hypotyreózou byla rodinná anamnéza přítomna u 21,9 % z celkového počtu 64 žen. Přibližně dvě třetiny žen uvedly, že se jedná o druhou či další graviditu. Z tohoto počtu u 37,7 % žen skončilo některé z předchozích těhotenství spontánním abortem.

Diskuze

Snížené sérové koncentrace TSH v těhotenství jsou ovlivněny tyreotropickou aktivitou vysokých koncentrací cirkulujícího choriového gonadotropinu, zvláště během prvního trimestru těhotenství (8, 9, 10). Stanovení specifických referenčních intervalů pro TSH, FT4 a anti-TPO protilátky v těhotenství je jedním ze základních požadavků pro zavedení všeobecného vyšetřování funkce štítné žlázy v časném těhotenství. Referenční intervaly se

mohou pro různé metody a výrobce reagensů lišit. Obvykle se referenční intervaly stanovují vyšetřením krve netěhotných zdravých lidí s nedefinovanou hladinou různých autoprotilátů. Takové referenční intervaly se dají těžko použít pro těhotenství. Referenční interval je obvykle specifikován jako středních 95% všech hodnot a to od spodní hranice 2,5 % do horní meze 97,5 % populace (11,12). Běžně užívané rozmezí normálních hodnot pro TSH a anti TPO se jeví jako nedostatečné, nereflextuje vysoký výskyt tyreoiditid u žen.

Ve skupině 7 350 vyšetřovaných těhotných žen bylo celkem 213 (2,90 %) žen se sníženou hladinou TSH (< 0,06 mU/l) a 378 (5,14 %) těhotných žen s hladinou TSH nad referenčním intervalem > 3,67 mU/l, což je v souladu s obdobnými zahraničními pracemi (13,14).

Potvrzená hypertyreóza v naší skupině těhotných žen byla u 1,7 %, z nich a 0,4 % těchto žen mělo zároveň i zvýšenou hladinu FT4 (> 23,0 pmol/l). Podobná je i prevalence hypertyreózy u běžné populace netěhotných žen (14).

Všeobecně uváděná pozitivita anti-TPO protilátů u netěhotných osob je kolem 11 % a v populaci těhotných žen je tento výskyt velmi podobný. Negro (15) uvádí 11,7 % anti-TPO pozitivních těhotných žen; Dossiou (16), který rozdělil skupinu těhotných podle věku, uvádí pozitivitu 10,4 % a 12,6 % pro věk 25 a 35 let. Pokud bychom použili referenční interval doporučený výrobcem reagensů (> 60 kU/l), bylo by jako pozitivní označeno 20,6 % těhotných žen. Proto jsme jako rozhodovací mez použili 90. percentil (143 kU/l) selektované skupiny a ve vyšetřované skupině jsme označili 11,5 % žen jako pozitivních. Tyto výsledky pak velmi dobře korelují s nálezy jiných zahraničních studií. Těhotné ženy, jejichž hladina protilátů se pohybovala mezi cut-off výrobce a naší vlastní rozhodovací mezí (60–143 kU/l) byly upozorněny, že se u nich může v budoucnu vyskytnout porucha funkce štítné žlázy a bylo by vhodné po porodu vyhledat endokrinologa. Ženy, které měly hladinu protilátů vyšší než 143 kU/l byly vyzvány k okamžité návštěvě endokrinologa. Význam stanovení hladiny anti TPO protilátů dokládá i studie Hauerové a Piknera. U žen s asymptomatickou autoimunitní tyreoiditou se poporodní tyreoiditida vyvine u 50 % žen. Je zřejmé, že v poporodním období dochází k aktivaci dosud asymptomatické tyreoiditidy na symptomatickou formu (17).

Systematické studie řady experimentálních i klinických skupin přinesly důkazy o tom, že koncentrace tyreoidálních matčiniých hormonů spolu s dostatečným příjmem jodu v prvních týdnech po početí je pro zdárný vývoj plodu rozhodující (18, 19). Odhalení poruchy funkce štítné žlázy na samém počátku těhotenství umožní nasadit včas případnou léčbu subklinické hypotyreózy, která nejčastěji unikne klinické diagnóze pro svou bezpříznakovost. V Mitchelově studii (19) bylo 58 % žen s hypotyreózou, které netušily nic o své chorobě a medián prodlevy do stanovení diagnózy a zahájení odpovídající léčby byl 5 let po těhotenství, ve kterém byla retrospektivně hypotyreóza zjištěna. Vaidya (20) ve své studii prokazuje, že vyšetření štítné žlázy v těhotenství jen u těch žen, které jsou rizikové, tedy mají v osobní nebo rodinné anamnéze poruchu štítné žlázy, případně mají nějaké subjektivní potíže, může způsobit, že minimálně třetina žen se subklinickou, ale i manifestní hypotyreózou během

těhotenství zůstane neodhalena. V České republice by tento způsob vyhledávání poruch štítné žlázy v těhotenství měl ještě nižší efekt. V celé naší skupině s odchylkou ve stanovených normách mělo jen 58,3 % žen pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézu. Ve skupině žen se subklinickou hypotyreózou to bylo jen 21,9 % žen s pozitivní rodinnou anamnézou.

Závěry

Zavedení plošného vyšetřování poruch funkce štítné žlázy je přínosem pro těhotné, jejich děti, ale také pro celé rodiny, pozitivita u těhotné ženy upozorní na možnost tohoto onemocnění i u ostatních žen v rodině. Hypotyroxinemie těhotných žen a zvláště elevace TSH je neporovnatelně častější než kongenitální hypotyreóza u novorozenců, pro kterou máme od 70. let minulého století zavedení velmi dobře fungujícího screeningového programu vyšetřování TSH ze suché kapky krve. Preventivní výsledky významně podporují potřebu takového všeobecného screeningového programu pro vyšetřování poruch štítné žlázy v časně fázi těhotenství v České republice. Screening povede k včasné diagnóze a odpovídající léčbě poruch funkce štítné žlázy. Je možné ho s výhodou kombinovat s vyšetřováním biochemických markerů rizika Downova syndromu, které se provádí v 1. trimestru těhotenství. Vhodné je vyšetření tří parametrů (TSH, anti TPO a FT4), z ekonomických důvodů lze FT4 volit jako doplňkové vyšetření. Při vyšetřování pouze rizikových žen by nebylo odhaleno téměř 80 % těhotných se subklinickou hypotyreózou, která může ohrozit zdravý vývoj plodu. Nastavení jednoduché a spolehlivé komunikace mezi těhotnou ženou, gynekology, endokrinology, porodními asistentkami a laboratořemi je v současné době jedním z nejproblematictějších požadavků doporučeného postupu. Optimální dobou odběru jsou první týdny gravidity nebo období před plánovanou graviditou. S ohledem na velmi složitou až delikátní problematiku těhotenství lze zatím jednoznačně doporučit vyšetření nejpozději při odběru krve v rámci prvotrimestriálního screeningu (9.–11. týden). Vzhledem k odlišnosti norem pro TSH v graviditě je nezbytné je respektovat zvláště v 1. trimestru gravidity.

Literatura

1. Límanová Z, et al. Štítná žláza, Praha: Galén, 2006; 371 p.
2. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004;58: 979-84
3. Zamrazil V, Bílek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid*. 2004;14: 49-56
4. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of medical screening*. 2000; 7(3):127-30
5. Becks G, Burrow GN. Thyroid disease in pregnancy. *The Medical Clinics of North America*. 1991;75:121-50
6. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease in female reproduction. *Clinical Endocrinology*. 2007;66:309–321

7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association*. 2004;291:228-38
8. 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
9. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy research consortium: Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(9):3341-7
10. Panesar NS, Chan KW, Li CY, Rogers MS. Status of anti-thyroid peroxidase during normal pregnancy and in patients with hyperemesis gravidarum. *Thyroid*. 2006;16(5):481-4
11. Boyle CA, Ladenson P, Haddow JE. Methods and criteria used in evidence- based decision in public health. *Thyroid*. 2005;15(1):41-3
12. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A . Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92:S1 – S47
13. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening*. 2004;11:170–174
14. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of Medical Screening*. 2000;7(3):127-30
15. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Euthyroid women with autoimmune thyroid disease undergoing the assistant reproduction technologies. The role of autoimmunity and thyroid function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91:2587-91
16. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158:841-51
17. Hauerová D, Píkner R, Topolčan O, et al. Thyreopatie u těhotných žen a jejich vývoj po porodu. *Vnitřní lékařství*. 2002;48(11):1060 – 1064
18. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *Journal of Medical Screening*. 2001;8:18–20
19. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151:U45–48
20. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92:203–207