

Management péče o novorozence matek s tyreopatiemi

MUDr. Alice Mocková, Ph.D.¹, doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.²

¹Neonatologické oddělení, FN Plzeň

²Dětská klinika, FN Plzeň

Tyreopatie žen ve fertilním věku patří mezi nejčastější endokrinologická onemocnění. Nepoznané či nedostatečně léčené tyreopatie žen mohou být příčinou neplodnosti, komplikací v těhotenství a v neposlední řadě negativně ovlivňují vývoj plodu, zejména jeho metabolické procesy a funkci centrálního nervového systému. Abnormální hodnoty maternálních a následně fetálních hormonů štítné žlázy v prenatálním období mohou způsobit u novorozence ireverzibilní změny s dopadem na jeho tělesný a duševní vývoj. Článek má za cíl upozornit na nejčastější maternální tyreopatie, zejména autoimunitního původu, a ozřejmit jejich důsledky pro plod a novorozence. Ve sdělení je popsán klinický obraz a biochemické abnormality jednotlivých neonatálních tyreopatií a je diskutována jejich adekvátní terapie. Součástí sdělení je návrh vyšetřovacího algoritmu novorozenců, narozených matkám s poruchami funkce štítné žlázy.

Klíčová slova: tyreopatie, těhotenství, novorozenec, algoritmus.

Management of care of newborns of mothers with thyreopathies

Thyreopathies in women of child bearing age are among the most common endocrinological diseases. Unrecognized or inadequately treated female thyroid disease can cause infertility, complications in pregnancy and, last but not least, negatively affect the development of the fetus, especially its metabolic processes and the function of the central nervous system. Abnormal levels of maternal and subsequently fetal thyroid hormones in the prenatal period can cause irreversible changes in the newborn, affecting its physical and mental development.

The aim of this article is to highlight the most common maternal thyreopathies, especially those of autoimmune origin, and to elucidate their consequences for the fetus and the newborn. The clinical picture and biochemical abnormalities of individual neonatal thyreopathies are described and their adequate therapy is discussed. The communication includes a proposal for an investigative algorithm for neonates born to mothers with thyroid disorders.

Key words: thyreopathies, pregnancy, newborn, algorithm.

Úvod

Mateřské hormony štítné žlázy (tyroxin, T4 a trijodtyronin, T3) jsou nezastupitelné pro prekoncepční, koncepční a gestační období. Tyreocyty plodu, který je v 1. trimestru zcela dependentní na hormonech štítné žlázy matky, začínají produkovat fetální hormony od 12.–16. gestačního týdne, nicméně dosta-

tečný přísun T4 od matky je důležitý po celou graviditu (1).

Placentární choriový gonadotropin (hCG) má značnou synergickou aktivitu s tyreoidou stimulujícím hormonem (TSH), proto se u gravidní ženy v 1. trimestru přechodně snižuje TSH a zdravá štítná žláza následně navýší tvorbu T4, nezbytného pro

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):92-95

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.018>

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 2. 2024

MUDr. Alice Mocková, Ph.D.

mockova@fnplzen.cz

vývoj plodu. U matky s neléčenou tyreopatií tato elevace nenastane a může se u ní vyvinout subklinická až klinická hypotyreóza. Dysfunkce tyreoidy, způsobující buď nadbytek či častěji nedostatek tyreoidálních hormonů u těhotných žen, je zapříčiněna především autoimunitními procesy (2). Na hypotyreóze matek se rovněž může podílet i deficit jódu ve stravě.

Hypotyreóza žen v graviditě a její vliv na vývoj plodu a novorozence

Mezi nejčastější autoimunitní onemocnění štítné žlázy matek řadíme chronickou lymfocytární tyreoiditidu (Hashimotova tyreoiditida), která je charakterizována autoimunitní destrukcí štítné žlázy. Prezentována je buď strumou nebo atrofií štítné žlázy a vede k hypotyreóze (často i subklinické). Laboratorně u matek nacházíme vzestup TSH a snížení tyroxinu (T4) a hladina trijodtyroninu (T3) klesá až u těžké hypotyreózy. Subklinická (latentní) hypotyreóza je charakterizována elevací TSH při normálních hladinách T4 a T3. Typické protilátky proti tyreoperoxidáze (TPOAb) či proti tyreoglobulinu (TGAb) jsou přítomny u většiny pacientek, jejich vyšetření přispěje k odhalení etiologie choroby.

Hypotyreóza u žen bývá většinou diagnostikována a léčena již před těhotenstvím. Je-li gravidním ženám poskytována adekvátní substituce levotyroxinem (LT4), je pravděpodobné, že většina jejich plodů bude zásobena dostatečným množstvím tyreoidálních hormonů (4).

U 10–20 % hypotyreóz autoimunitní etiologie matek se vyskytují cirkulující blokující protilátky, inhibující vazbu TSH na jeho receptor (TRAK). Tyto protilátky od poloviny gravidity přecházejí transplacentárně a mohou omezovat produkci tyreoidálních hormonů u plodu a způsobovat fetální a přechodné poruchy funkce štítné žlázy. Postnatálně je však výskyt *tranzientní novorozenecké hypotyreózy* na podkladě TRAK velmi nízký (1 : 84 700) (3).

V případě klinicky či biochemicky ne diagnostikované maternální hypotyreózy autoimunitní etiologie s přítomností cirkulujících TRAK, vzniklé těsně před těhotenstvím či na jeho počátku, se však může rozvinout

závažná *fetální hypotyreóza*. Neléčená hypotyreóza u gravidních žen je dále spojována se závažnými komplikacemi (např. potraty, preeklampsie, prematurita, růstová retardace plodu, abrupce placenty aj). Deficit tyreoidálních hormonů během gravidity může vést k ireverzibilnímu poškození CNS plodu s následnou psychomotorickou retardací novorozence (2). U dětí mohou být přítomny projevy ataxie, spastické diplegie či hypotonie. Naštěstí se jedná o poměrně vzácný problém. Fetální hypotyreózu můžeme rovněž detekovat u dětí matek s tyreotoxikózou, léčených vysokými dávkami tyreostatik ve 3. trimestru (5).

Mezi další příčiny hypotyreózy u matek patří získaná forma, která může být důsledkem neadekvátní tyreoidální substituce po tyreoektomii nebo po ablační léčbě jódem při autoimunitní hypertyreóze nebo jiné tyreopatie (nádory štítné žlázy, vícenodulární struma). Velmi vzácně se u matek jedná o *hypotyreózu vrozenou* nejčastěji na podkladě dysgeneze štítné žlázy nebo o *centrální hypotyreózu*. Léčba zmíněných forem hypotyreózy matek spočívá v každodenní substituci levotyroxinu. Pokud je žena adekvátně léčena od stanovení diagnózy a její terapie je ev. optimalizována v průběhu gravidity, plod ani novorozenec není ohrožen (6).

Postnatální management dětí matek s hypotyreózou

Po narození dětí matek s autoimunitní hypotyreózou s TPOAb, které byly řádně léčeny LT4, není postnatální vyšetření funkce štítné žlázy u novorozence většinou nutné.

Při přítomnosti TRAK u matky s hypotyreózou je pravděpodobné, že výskyt vzácné tranzientní novorozenecké hypotyreózy bude detekován v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu (NLS) stanovením hodnot TSH (7).

V případě hereditárního familiárního výskytu primární kongenitální hypotyreózy matek je vhodné prenatální genetické poradenství se stanovením rizika pro potomky. Případná hypotyreóza u novorozence bude rovněž detekována v rámci NLS.

U X-vázaných forem familiární kongenitální hypotyreózy matek je doporučováno stanovení hladin TSH a T4 u novorozenců mužského pohlaví.

Hodnota TSH pod 10 mIU/l v rámci NLS je považována za negativní a při hodnotách TSH nad 15 mIU/l (cut-off) je indikováno další vyšetření novorozence, včetně stanovení hladin TSH a fT4 v žilní krvi.

Klinické známky hypotyreózy u novorozence mohou být zpočátku nevýrazné, často dominuje pouze protrahovaný ikterus. Při neléčeném onemocnění se postupně vyvíjí typické známky hypotyreózy – psychomotorická retardace, porucha růstu, opožděná osifikace, typická facies způsobená myxedémem a makroglosií, bradykardie, obstipace a umbilikální hernie.

Diagnostika příčiny hypotyreózy u novorozence kombinuje laboratorní vyšetření (stanovení TSH, T4, tyreoglobulinu, ev. TRAK v případě autoimunitní tyreoiditidy u matky) a ultrazvukové, ev. scintigrafické vyšetření štítné žlázy 99mTc pertechnetátem k ozřejmění ektopické lokalizace štítné žlázy. Doporučené je dále ultrazvukové zhodnocení ledvin a srdce, v indikovaných případech pak genetické a podrobnější endokrinologické vyšetření. Nejčastější asociovanou poruchou bývá senzorineurální porucha sluchu, která by měla být zachycena vyšetřením tranzientních evokovaných otoakustických emisí v porodnicích či následně při foniatrickém vyšetření (7).

Terapie hypotyreózy novorozence spočívá v perorálním podávání syntetického preparátu levotyroxinu v dávce 10–15 µg/kg/den v jedné denní ranní dávce. Léčba by měla být zahájena do 14 dnů věku dítěte s cílem co nejrychlejší optimalizace hladin tyreoidálních hormonů. Novorozenec musí být sledován dětským endokrinologem, který titruje dávkování levotyroxinu podle hladin fT4 (horní hranice normy) a TSH do 3 mIU/l.

Novorozenecká tranzientní hypotyreóza, adekvátně léčená levotyroxinem, je spojována s normální neurovývojovou prognózou novorozenců. Vzhledem k tomu, že poločas rozpadu mateřských TRAK imunoglobulinů třídy IgG trvá řádově několik týdnů, je podávání hormonů štítné žlázy novorozencům nutné jen několik měsíců. Pokud se jedná o permanentní kongenitální hypotyreózu, je terapie a endokrinologická dispenzarizace dítěte celoživotní.

Hypertyreóza žen v graviditě a její vliv na vývoj plodu a novorozence

Na rozdíl od autoimunitní hypotyreózy může mít mateřská autoimunitní hypertyreóza mnohem větší dopad na fetální vývoj štítné žlázy a následně na její funkci u novorozence. Mezi velmi častá autoimunitní onemocnění žen ve fertilním věku řadíme Graves-Basedowovu chorobu (GB), která je provázána přítomností TSH receptor stimulujících protilátek třídy IgG (TRAK), přecházejících přes placentární bariéru. TRAK mohou nadměrně stimulovat fetální štítnou žlázu, což vede od poloviny gravidity k rozvoji fetální a eventuálně i neonatální hypertyreózy (8).

GB je laboratorně charakterizována sníženou, suprimovanou hodnotou TSH pod 0,1 mIU/l, v klinické formě současně se zvýšenou hodnotou T4 a T3, eventuálně jen T3. Výskyt GB v graviditě je 0,2% a neléčená maternální toxikóza může být spojena s potratem plodu, předčasným porodem, malformacemi a nízkou hmotností plodu. Možné je i srdeční selhání či tyreotoxická krize matky. V současné době je doporučováno podávat tyreostatika propylthiouracylového (PTU) typu pouze v 1. trimestru gravidity vzhledem k jeho výraznému hepatotoxickému efektu a v dalším průběhu těhotenství přejít na tyreostatika imidazolového (MMI) typu (9).

Postnatální management dětí matek s hypertyreózou

Existují zhruba 3 modelové situace, vykreslující možné následky maternální hypertyreózy (10).

A) V prvním případě se jedná o **matku s pregestačně diagnostikovanou autoimunitní hypertyreózou (GB)**, která byla řešena operačně **tyreoidektomií či ablační léčbou radioaktivním jódem**. Matčina následná získaná hypotyreóza, vyžadující substituci levotyroxinem, představuje riziko embryonálního a časného fetálního nedostatku nebo při nesprávném dávkování i nadbytku tyreoidálních hormonů. Je známo, že i po definitivní léčbě mateřské GB (zejména radioaktivním jódem) může produkce TRAK pokračovat další roky. Pokud jsou TRAK přítomny a přetrvávají i na konci třetího trimestru těhotenství, přecházejí transplacentárně

a mohou způsobit (přechodnou) fetální či novorozeneckou hypertyreózu. Protilátky stimulující tyreoidu mohou být v některých případech nahrazeny protilátkami blokujícími tyreoidu které mohou neutralizovat stimulační účinek TRAK. Pokud protilátky blokující tyreoidu převažují, mohou teoreticky dokonce způsobit (pozdní) fetální a přechodnou kongenitální hypotyreózu. Proto stanovení charakteru a positivity mateřských autoprotilátek v prvním trimestru těhotenství určuje další směr vyšetřování.

V případě nízké či nulové positivity TRAK u matky v polovině gravidity není nutno plod a novorozence dále vyšetřovat. Je-li detekována vysoká pozitivita maternálních TRAK ($\geq 2,5$ násobku horní hranice referenčního intervalu) je nutno plod a následně novorozence sledovat ohledně příznaků hypertyreózy. Stejně postupujeme v situaci, kdy jsou výsledky maternálních TRAK neznámé či nebyly vyšetřeny (11).

Neonatální hypertyreóza se vyskytuje u méně než 5 % novorozenců narozených matkám s GB, což odpovídá incidenci přibližně 1 z 50 000 novorozenců (15). Mezi **klinické příznaky neonatální hypertyreózy** řadíme dráždivost, špatné pití, pocení, nedostatečný přírůstek hmotnosti, exoftalmus, hypertermii, tachykardii, tachypnoei, strumu, v nejtěžších případech srdeční selhání.

Klinické podezření potvrdíme **laboratorním vyšetřením neonatálních hladin TSH, fT4 a TRAK**. V případě hodnocení tyreoidálních hormonů novorozence je nutno mít na paměti, že jeho hodnoty TSH po porodu se rychle zvyšují vlivem hormonu uvolňujícího tyreotropin, vyvolaného chladem. Elevace TSH vede ke stimulaci produkce fT4, který dosahuje vrcholu 3. den života a poté se pomalu snižuje.

Léčba novorozenecké hypertyreózy je indikována v případě přítomnosti klinických příznaků a nálezu snížené hodnoty TSH $< 0,9$ mIU/l v kombinaci s vysokou či normální hodnotou fT4 (v období 3.–7. den života). Léčba spočívá v podávání antityreoidálního léku methimazolu (MMZ) v denní dávce přibližně 0,5 (0,2–1,0) mg/kg/hmotnosti/den ve 2–3 dávkách v kombinaci s LT4 v denní dávce 8–10 μ g/kg/hmotnosti (obojí perorálně) podle metody „blokovat a nahradit“. Možno je rovněž použít propylthiouracil (PTU) v denní dávce 5–10 mg/kg/hmotnosti (12).

Je-li těžká hypertyreóza doprovázena sympatickou hyperaktivitou, lze léčbu rozšířit přidáním propranololu 2 mg/kg hmotnosti denně ve dvou rozdělených dávkách perorálně. V případě hemodynamické nestability se podává jodid draselný (Lugolův jód, 1 kapka třikrát denně; jedna kapka obsahuje přibližně 5 mg jódu plus jodid) a lze přidat prednisolon (2 mg/kg denně v jedné nebo dvou rozdělených dávkách perorálně) či betablokátory. Léčba by měla být prováděna dětským endokrinologem, monitorována klinickým vyšetřením a měřením TSH a fT4 v intervalu 10–14 dní a stanovením TRAK v intervalu 3–4 týdny. Terapie může být ukončena, když se TRAK stanou nedetekovatelnými a odezní klinické příznaky.

B) V 2. případě se jedná o **těhotnou ženu, u které byla autoimunitní hypertyreóza diagnostikována těsně před graviditou a je léčena antityreoidálními léky**. Jako lék první volby v I. trimestru je udáván PTU. U matek s GB při léčbě tyreostatiky mohou být koncentrace tyreoidálních hormonů suboptimální. Příliš vysoké dávkování PTU může způsobit inhibici fetální produkce hormonů štítné žlázy a vznik fetální strumy, která indikuje častěji hypotyreózu plodu než hypertyreózu.

Je důležité si uvědomit, že během prvních dnů po porodu může být novorozenec biochemicky a klinicky hypotyreózní vlivem mateřské tyreostatické medikace. Vzhledem k tomu, že PTU i MMZ se z novorozenecké cirkulace rychle vylučují (PTU doba působení 12–24 hodin, MMZ 36–72 hodin), je tato primární hypotyreóza krátkodobého charakteru a obvykle netrvá déle než několik dní. Léčba se zahajuje nižší dávkou tyroxinu 5 μ g/kg/den. Incidence centrální neonatální hypotyreózy činí 1 : 35 000 (10).

Stejně jako v situaci A může TRAK způsobit hypertyreózu plodu po polovině těhotenství či rozvoji neonatální hypertyreózy. Otázkou zůstává zahájení tyreostatické terapie u asymptomatického novorozence. Dle některých autorů je vhodné zahájit terapii při vysokých hodnotách fT4 nad 35 pmol/l, detekovaných v období po 7 dnech života i při absenci klinických příznaků. Snahou je zabránit rozvoji kraniosynostózy či pozdějšímu kognitivnímu deficitu dítěte (13).

C) Ve 3. případě se jedná o **matku s nedostatečně léčenou nebo nediagnostikovanou autoimunitní hypertyreózou během těhotenství**. Tyto ženy mohou porodit novorozence s centrální hypotyreózou s nedostatkem tyreoidálních hormonů v důsledku nedostatečné produkce tyreostimulačního hormonu (TSH). Nejpravděpodobnější příčinou centrální hypotyreózy je vystavení fetální osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza vyšším koncentracím tyreoidálních hormonů, narušujícím její fyziologické zrání během intrau-

terinního života. Důvodem, proč se u těchto novorozenců vyvine centrální hypotyreóza a nikoli hypertyreóza, je to, že během poslední fáze těhotenství se maternální TRAK staly převážně blokujícími místo stimulujícími protilátkami (14).

Ačkoli je novorozenecká centrální hypotyreóza na základě mateřské autoimunitní hypertyreózy považována za přechodnou poruchu, může přetrvávat až u 30 % postižených dětí a představuje tak jednoznačnou indikaci k léčbě tyroxinem (15).

Závěr

Působení maternálních tyreopatií na plod a novorozence je ovlivněno řadou faktorů, zahrnujících aktivitu mateřské nemoci, závažnost orgánového poškození, přítomnost cirkulujících protilátek a medikamentózní terapii matky. Správně odebraná anamnéza a znalost přesné diagnózy a ev. terapie matky včetně výsledků laboratorních vyšetření jsou zásadní ke zvolení optimálního postnatálního managementu u jejich novorozenců.

LITERATURA

1. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, et al. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2015-2023.
2. Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014;20(6):597-607.
3. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neoreviews.* 2020;21(1):e30-e36.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guideline of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389.
5. Sullivan SA. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):308-319.
6. Pearce EN. Management of Hypothyroidism and Hypothyroxinemia During Pregnancy. *Endocr Pract.* 2022;28(7):711-718.
7. Pavone L, Vitaliti G, Caruso M, Pavone P. Neonatal autoimmune hypothyroidism: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(9):957-961.
8. Luz IR, Martins JR, Jerónimo M, et al. Neonates Born to Mothers with Graves' Disease: 15 Year Experience of a Pediatric Endocrinology Department. *Acta Med Port.* 2020;33(7-8):483-490.
9. Dumitrascu MC, Nenciu AE, Florica S, et al. Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(3):960.
10. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20151878.
11. van Trosenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101437.
12. Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):31-40.
13. Léger J, Delcour C, Carel JC. Fetal and Neonatal Thyroid Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):836-846.
14. Pyrzak B, Rumińska M, Witkowska-Śędek E, et al. Children With Neonatal Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:877119.
15. Weissenfels PC, Woelfle J, Korsch E, Joergens M, Gohlke B. Inconsistencies in the management of neonates born to mothers with „thyroid diseases”. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1711-1718.

INZERCE