

# KONGENITÁLNÍ HYPOTYREOZA

prof. MUDr. Olga Hníková, CSc.

Klinika dětí a dorostu UK 3. LF a FNKV, Praha

Kongenitální hypotyreóza (KH) má dvě formy. *Endemická KH* s různě těžkými stupni nevratného poškození vývoje mozku u novorozence je následek jodového deficitu (ID) matky a plodu během těhotenství. Celosvětová eliminace ID, jako sanovatelné příčiny mentální retardace celých populací, patří mezi prioritní programy WHO a UNICEF. V České republice (ČR) bylo jodového dostatku docíleno od roku 2000 u 6 až 65letých obyvatel, u novorozenecké populace avšak až od roku 2003. *Sporadická KH permanentní* souvisí nejčastěji s anatomickými a situačními poruchami při vývoji štítné žlázy (ŠŽ) nebo s poruchami syntézy tyreoidálních hormonů (TH). Poruchy vyšších etází a hormonální rezistence se vyskytují vzácně. Příčiny primární KH jsou multifaktoriální. V posledních 15 letech jsou postupně odhalovány (t. č. u 1–5% KH) mutace genů, uplatňujících se v anatomickém vývoji i hormonogenezi ŠŽ. Zavádění novorozeneckého plošného laboratorního screeningu KH od 80 let minulého století umožnilo včasnou diagnózu a léčbu. U pozitivních případů ze screeningu KH jsou u 60% přítomny poruchy ŠŽ anatomické a situační, u 30–35% poruchy hormonogeneze, kdy je ŠŽ v normální pozici, často s neonatální strumou. Léčba l-thyroxinem se zahajovací dávkou 10–15 µg/den má začít nejdéle do 14 dnů po porodu. Prognóza u včas léčených KH je výborná s normálními životními vyhlídkami. Screening KH, stanovením TSH, je také využíván k monitorování jodové dodávky v novorozenecké populaci. Při screeningu KH se zachytí i *přechodné formy poruch* v oblasti ŠŽ, které je třeba kompletně vyšetřit, při hypotyreóze substituovat a dlouhodobě sledovat. Během longitudinálního sledování KH ze screeningu v ČR (od r. 1985 > 1 000 000 vyšetřených novorozenců) je stanovena dlouhodobá incidence 1: 4 230 živě narozených, s 2x častějším postižením děvčátek. Jen u 1% (ze 193 vyšetřených KH v r. 2002) byla prokázána jako příčina genetická mutace. Některé další vrozené vady se u dětí s KH vyskytovaly častěji než u zbývajících populace. Byly to 10x častěji srdeční vady, 3x častěji m. Down a 20x častěji vady sluchu. Při užívání celkového tyroxinu jako screeningové metody (1985–1996) byl stanoven také výskyt kongenitálního defektu tvorby tyroxin-vázajícího globulinu v poměru 1:2 900 živě narozených novorozenců (v 70% chlapci) jako laboratorní úchytky s eutyreózou.

**Klíčová slova:** kongenitální hypotyreóza endemická, sporadická, novorozenecký screening, příčiny, léčba, prognóza.

## CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Congenital hypothyroidism (CH) appears in two forms. *Endemic CH* with various degrees of irreversible impairments of brain development in newborns is a consequence of mother and child iodine deficiency (ID) during pregnancy. The elimination of ID in the whole world belongs to priority programs of WHO and UNICEF, as an unnecessary cause of mental retardation of whole populations. In the Czech Republic (CR) iodine sufficiency has been attained since the year 2000 in 6 to 65-year-old population. However, not until 2003 in neonates. *Sporadic permanent CH* is connected with developmental and situational impairments of the thyroid gland (TG) or thyroid hormonal (TH) synthesis. The causes of primary CH are multifactorial. In the past 15 years mutations of genes which are acting during development and hormonogenesis of TG are being gradually revealed in 1–5% of CH. Neonatal laboratory screening from mid – eighties of last century was essential for early diagnosis and treatment of primary CH. In positive cases from screening are 60% of CH with anatomical and localization impairments and 30–35% of patients with dys hormonogenesis have the TG in normal position, often with neonatal goiter. Treatment with levo-thyroxine, initial dose 10–15 mcg/day should be introduced not later than on the 14<sup>th</sup> day after birth. The prognosis in early treated CH is excellent, with normal life expectancies. Screening of CH using TSH screening method is also a useful tool for monitoring of iodine supply in newborns at a population level. In CH screening results occur also *transient impairments*. A complete TG examination, in hypothyroidism substitutional treatment and a careful following up of these children is essential. Longitudinal following of results on mass screening of CH in CR (> 1 000 000 screened newborns) revealed the stable incidence of primary permanent CH 1:4 230 live born neonates, twice more frequent in girls. In 193 of molecular genetic examined CH patients from the screening had gene mutation only in 1% of cases. Other inborn impairments were more frequent in CH patients in comparison with remaining population and included cardiac impairments – 10x more frequently, m. Down-3x more frequently and hearing impairments 20x more frequently. During the period of total thyroxine screening method (1985–1996) the incidence of congenital defects of thyroxine-binding-globulin in the Czech neonates was established as 1:2 900 live born neonates.

**Key words:** congenital hypothyroidism endemic form, sporadic form, newborn mass screening, etiology, treatment, prognosis.

Význam tyreoidálních hormonů (TH) v energetickém, výživovém a iontovém metabolismu se u dětí neliší od dospělých. TH ovlivňují téměř všechny tělové buňky stimulačním účinkem, kdy hormon trijodtyronin (T3), vázaný na mitochondriální receptory, je hormonem výkonným. Navíc TH u dětí významně ovlivňují diferenciaci tkání a růst celkový – během období postna-

tálního a růst centrálního nervového systému (CNS) – během „kritického období“ (12), které začíná s vývojem plodu v děloze a trvá do 8. měsíce po porodu (p. p.), s širší hranicí do 3 let. Během tohoto období je úloha TH nezastupitelná. Dle stupně nedostatku TH jsou pak různé těžká postižení mentálního vývoje. TH stimulují růst a vývoj různých tkání, včetně kostního sys-

tému, což je zprostředkováno modulací produkce a činnosti růstových faktorů. Nicméně fetální somatický růst, až do relativně pozdních fází, není na hladinách TH přímo závislý. Děti s KH mají při narození normální délku i hmotnost.

**Kongenitální hypotyreóza**, tj. nedostatečná tvorba hormonů plodové štítné žlázy, se vyskytuje ve dvou formách. **Forma endemická**

přichází v oblastech s jodovým deficitem. Při těžkém jodovém deficitu matky a potažmo plodu během těhotenství bývá spojována s pojmem „kretenizmu“ a nevratné mentální poruchy u novorozence. Na našem území byly případy kretenizmu popsány ještě začátkem minulého století. Koncem XX. století však bylo dokumentováno, že i mírnější jodový nedostatek matky během těhotenství může mít za následek plodovou tranzientní hypotyreozu či tranzientní hypertyrotropinemii (2). U dětí z oblastí s mírnějším jodovým deficitem, což donedávna byla i Česká republika, je pak následkem snížení mentální kapacity, které se projeví u školních dětí jako tzv. kognitivní endemická dysfunkce. Školní výsledky těchto dětí jsou horší ve srovnání s dětmi, které měly během nitroděložního života jodový dostatek (6). U **KH permanentní sporadické** jde o anatomický defekt tvorby a/nebo sestupu štítné žlázy či o poruchu syntézy TH, která v těchto případech bývá do značné míry během těhotenství suplována mateřským tyroxinem (T4) a při včasné a dostatečné substituční hormonální léčbě po narození lze docílit u postižených dětí mentální vývoj v normálních mezích.

Sporadická permanentní KH před screeningem bývala nejobávanější dětskou tyreopatií s různě těžkými poruchami somatického a mentálního vývoje, v návaznosti na tíži postižení. Mentální poruchy byly při pozdní diagnóze a léčbě nevratné. Klinická symptomatologie v novorozeneckém a časném kojeneckém období je nevyrazná. Nejčastěji jde o prodlouženou novorozeneckou žloutenku a přítomnost ještě neuzavřené zadní fontanely (u donošenců > 5 mm v průměru) jako známkou opožděné kostní zralosti (7). Při substituční léčbě dochází záhy k normalizaci.

Před zahájením plošného laboratorního screeningu KH nebylo stanovení diagnózy v 97 % možné včas, tj. v období novorozeneckém. U 30–40 % KH byla diagnóza stanovena mezi třetím a šestým měsícem po narození a většinou později, kdy byly tyto děti poslány k vyšetření pro opožděný vývoj ossifikace kyčelních kloubů, pro menší růstové přírůstky, opožděný psychomotorický vývoj, málokdy pro typickou facies hypothyreoidea s makroglosií nebo poruchy vyprazdňovací. Záchyt ve 100 % byl u KH udáván až ve 3 letech života. Těžké případy končily v ústavech sociální péče a ostatní byly celoživotní zátěží ve svých rodinách.

Možnost včasného, tj. novorozeneckého screeningu KH se stala reálnou až v osmdesátých letech minulého století, spolu s rozvojem metod ke stanovení nepatrného množství hormonu ze suché krevní kapky na filtračním papíře, odebrané ze vpichu do patičky novorozence. Nejčastější screeningovou metodou bylo radioimunologické (ria) stanovení tyreoidu-stimulujícího hormonu (TSH) nebo ojediněle stanovení celkového T4 a zcela mimořádně současně obě stanovení.

**Tabulka 1. Časový vývoj symptomů u neléčené primární kongenitální hypotyreozy (n = 30)**

Po porodu	1–14 dní (%)	2–6 měsíců (%)	7–12 měsíců (%)
prolongovaný novorozenecký ikterus	50		
perzistující zadní fontanela	45		
makroglosie		60	90
prosáknutí podkoží		50	80
porucha příjmu potravy		50	35
umbilikální hernie		50	70
zácpa		60	80
letargie		60	70
svalová hypotonie		70	70
porucha růstu		80	100
porucha kostního zrání		80	100
porucha zubní zralosti		80	100
chraptivý hlas		30	20

Screening KH byl navazován na již existující infrastrukturu screeningu fenylketonurie. Prvně byl zajištěn a publikován Dussaultem a spol. v roce 1975 z kanadského Quebecu (4). U novorozenců z bývalého Československa byl screening KH celoplošně zahájen od roku 1985 (8). Do roku 1996 bylo užíváno ria stanovení celkového T4 v suché krevní kapce novorozence 5.–7. den po narození. Od roku 1996 byla screeningová metoda vyměněna za stanovení TSH metodou fluorimunoanalýzy (fia). Jde o screeningovou metodu s vysokou senzitivitou i specificitou pro primární hypotyreozu. V současné době je celosvětově využívána v 70 % v laboratorním screeningu KH. Je nutné připomenout, že KH s poruchou ve vyšších etážích (hypofýza, hypotalamus) se při této metodě nezachytí. Nicméně sekundární i terciární KH se vyskytuje zřídka (cca 1:100 000 novorozenců) a v převážné většině nevede k mentálním postižením při později započaté léčbě. Optimální dobou pro novorozenecký screening je t. č. 3.–5. den po porodu, kdy neonatální TSH vlna už odezněla. V případě nutnosti časného screeningu KH (např. před transfúzí krve, exsanguinační transfúzí, u sourozence dítěte s dysmorfogenézou apod.) lze použít odběr z pupečnickové krve. Význam plošného novorozeneckého screeningu KH je doložen longitudinálními studiemi, které dokazují, že včasná postnatální diagnóza s následnou dostatečnou systematickou léčbou levo-tyroxinem nejdéle do 14 dnů po narození jsou předpokladem pro docílení normálního mentálního i somatického vývoje postižených dětí (9).

Příčiny KH jsou multifaktoriální, tak jako u jiných vrozených vad. Díky klinickým studiím u postižených dětí z novorozeneckého screeningu a rozvoji metod molekulárně genetických se naše znalosti této nosologické jednotky rozšiřují. Při prevalenci 1:3 500–4 000 živě rozených novorozenců jde u 70 % o *dysgenezu* – vadu anatomického vývoje štítné žlázy (ageneze 20 %, hypoplazie 40 %) či jejího sestupu (40 %). U 2/3 se najde nějaká reziduální tkáň štítné žlázy. Je 2x častější u děvčátek. Asi u 2 % případů bylo v po-

slední době popsáno familiární postižení – mutace v homeoboxu genů transkripčních faktorů, které se účastní vývoje a sestupu štítné žlázy. Jsou to zejména transkripční tyreoidální faktory TTF-1,2 a PAX-8. Dále bylo dokumentováno, že kromě štítné žlázy se tyto faktory exprimují i v jiných tkáních, jako v ledvinách, plicích, CNS apod. (13). Do této skupiny patří také mutace pro TSH receptor, který zprostředkuje účinek TSH na štítnou žlázu. Dochází pak k částečné nebo úplné rezistenci na TSH, která má klinický obraz pestrý, od asymptomatické hypertyrotropinemie s normálním vývinem štítnice až po různé stupně hypoplazie s významnou klinickou hypotyreozou. Další genové mutace ještě čekají na odhalení. U tyreoidální *dysmorfogenéze* (výskyt u 20–30 % KH) se štítnou žlázou v normální lokalizaci, normálního objemu nebo častěji se strumou, bývají postiženy jednotlivé kroky syntézy TH, méně často celý proces. Jde o poruchu transportu jódu s mutací genu transmembranozního natrium-jodidového symportéru (NIS). Druhým přenašečem pro jód a chlor je pendrin, který se exprimuje také ve vnitřním uchu, event. ledvinách a mozku. Mutace genu pro pendrin je příčinou dávno známého Pendredova syndromu (struma, sensorineurální hluchota, pozitivní perchlorátový test) s nálezem malformace membranozního labyrintu. Poruchy organifikace jódu mají nejčastěji mutaci genu pro tyreoidální peroxidázu (TPO), event. tyreoidální oxidázy 1,2 (THOX-1,2). Poruchy syntézy tyreoglobulinu nebyly dosud prokázány u většího počtu pacientů.

*Hypotalamohypofyzární* KH se vyskytuje nejčastěji v rámci jiných postižení CNS, jako je anencefalie, septo-optická dysplazie, mediální faciální dysmorfický syndrom, hypofyzární hypoplazie/aplazie. Patogeneza u většiny těchto vad není zcela objasněna. Dosud byly popsány genetické mutace homeoboxu HESX-1 u septo-optické dysplazie se současnými defekty tkáň střední mozkové čáry a hypofyzární hypoplazii. V souvislosti s vývojem hypotalamu byly uváděny genetické mutace SF-1, LHX-3,4. Geny Prop-1 a Pit-1 představují terminální faktory v homeo-

Tabulka 2. Substituce hypotyreozy L-T4 dle věku

Věk	L-T4 (µg/kg/den)
novorozenci	10–15
kojenci	8–10
předškolní (1–6 r.)	5–8
školáci (6–12 r.)	3–4
adolescenti (>12 r.)	2–3

Dlouhodobě je nutno docílit TSH a fT4 v mezích normálních hodnot.

Tabulka 3. Modifikace doporučení WHO, UNICEF, ICCIDD z r. 2001

Věk	Doporučený příjem jodu (µg l/den)	Doporučený výdej jodu (µg l/moče)
těhotné a kojící matky	200	150
novorozenci	90	180–220
děti 6–36 měs.	90	100–200
děti 6–12 roků	120	100–200
adolescenti	150	100–200
dospělí	150	100–200

Tabulka 4. Hodnota neonatálního TSH dle stupně jodového deficitu podle publ.: Indicators for assessing iodine deficiency disorders. WHO, ICCIDD, UNICEF, 1994: 1–53

Jodové zásobení	s. TSH (5–20 mIU/l v % neonat. populace)
normální jodové zásobení	< 3,0
lehký jodový nedostatek	3,0–19,9
střední jodový nedostatek	20,0–39,9
těžký jodový nedostatek	> 40,0

boxu genové kaskády, uplatňující se při vývoji a funkci hypofyzárních buněk, které produkují růstový hormon, prolaktin, TSH-beta a spouštěcí hormon pro růstový hormon. Mutace genů transkripčních faktorů Prop-1, Pit-1, LHX- beta a LHX-3 byly popsány u pacientů s familiárním hypopituitarizmem. Mutace genu TSH-beta podjednotky jsou vzácně popisovány u pacientů s deficitem TSH a těžkou hypotyreozou (3).

### Diagnóza KH

Klinické známky a symptomy jsou v novorozeneckém období nevýrazné a umožňují diagnózu KH jen u asi 3% novorozenců. Častěji u novorozenců s KH bývá výrazná hyperbilirubinemie s prolongovaným novorozeneckým ikterem a perzistující zadní fontanela u donošenců, u kterých by měla být už uzavřena jako příznak opožděné kostní maturace. U novorozenců s dyschormonogenezou je často přítomná malá neonatální struma, diagnostikovatelná ultrazvukem, spíše než jen palpačně. Ostatní příznaky a symptomy se vyvíjí u neléčené KH postupně (tabulka 1), jak už bylo dříve zmíněno.

Kontrolní vyšetření pozitivních záchytů KH ze screeningu zahrnují laboratorní stanovení TH ze žilní krve (TSH, fT4, tyreoglobulinu), jodurie a antityreoidálních protilátek dítěte i matky, ultrazvukové (UZ) vyšetření štítné žlázy, event. scintigrafie v případě, že na UZ se štítná žláza nezobrazí a hormonální výsledky svědčí pro nějaký zbytek její funkce. Vyšetření gestačního kostního věku u novorozence (rtg dolní partie nožky) a echokardiografie pomůže při prognostické úvaze. Při retardaci gestačního věku a při-

tomnosti malého perikardiálního výpotku je třeba počítat během dalšího vývoje se symptomatologií minimální mozkové dysfunkce, i když v rámci mentálního normálu. U těchto dětí je třeba zajistit včas rehabilitační péči častějších poruch svalového tonu a event. péči logopedickou. Jejich výchova je náročnější, často i v počátečním období školním. U familiární neonatální hypotyreozy je štítná žláza v normální pozici, často se zvětšeným objemem. Dynamické testy k upřesnění diagnózy dyschormonogenezy u novorozenců neprovádíme, neboť je třeba přerušit na několik týdnů substituční léčbu. V úvahu by přicházelo až období po ukončení růstu a vývoje mozku, tj. po třetím roce života.

**Léčba** substituční, hormonální je u KH pediatrickou emergencí, vzhledem k značné vulnerabilitě fetálního a neonatálního mozku. Měla by být zahájena co nejdříve po narození, nejdéle však, dle současných doporučení, do 14 dnů po narození. Na počáteční dávku l-thyroxinu byly dlouho nejednotné názory. Dle posledních doporučení Evropské společnosti pediatrické endokrinologie (ESPE) z roku 1999 (5) by měla iniciální dávka l-thyroxinu být mezi 10–15 µg/den. Jak ukázaly multicentrické studie z 90 let minulého století, byla tato poměrně vysoká počáteční dávka nejvýhodnější pro dosažení nejvyššího průměrného mentálního skóre, při vyšetřování dětí před vstupem do školy. V počátečním období po zahájení léčby je nutné pečlivě laboratorní i klinické monitorování. Stanovuje se sTSH, fT4 a T3 s kontrolami, které zajistí sérové hladiny fT4 při horní hranici normy a sTSH < 4 mU/L. Při trvale vyšších hladinách TSH při normálních fT4 a T3 může jít

o nedostatečnou substituční dávku a/nebo o váznoucí spolupráci matky (nedostatečná compliance). Málokdy, nejspíše u nedonošenců, jde o nezralost hypofyzární senzitivity a negativní zpětné vazby, která dozrává později. Dávky T4 na kg/den jsou závislé na stupni postižení funkce štítné žlázy a klesají s věkem dítěte (TAB.2). I pravidelné sledování tělesného prospívání – tělesného růstu a hmotnosti, je klinickým korelátem správného dávkování. Významným účelem včasné a dostatečné substituční hormonální léčby je nepochybně prevence mentální retardace. Třicetileté trvání novorozeneckého screeningu KH splnění tohoto požadavku dokumentuje v řadě studií s longitudinálním sledováním výsledků léčby. Děti s diagnózou KH dosahují v průměru stejné mentální úrovně jako jejich zdraví vrstevníci.

**Výsledky novorozeneckého screeningu KH v ČR** za 20 let trvání (vyšetřeno > 1 000 000 novorozenců) jsou zcela v kontextu mezinárodních zkušeností. Dlouhodobá incidence primární permanentní KH je u nás v poměru 1:4 230 živě rozených dětí (8), poměr chlapců k dívkám 1:2. Etiologicky byla stanovena diagnóza dyschormonogenezy u dvou třetin dětí ze screeningu a dyschormonogenezy u zbývajících třetiny se štítnou žlázou v normální pozici, s normálním a častěji větším objemem. Substituční léčba byla v průměru zahájována 11. den po porodu. Při užívání screeningové T4 metody od roku 1985 do roku 1996 byl vyšší počet falešně pozitivních případů (tzv. recall-rate 7%) a 3 případy úniku ze screeningu, které byly diagnostikovány později na základě klinické symptomatologie. Šlo o lehká anatomická postižení vývoje štítné žlázy. Během tohoto období jsme mohli zjistit i incidenci výskytu kongenitálního defektu u T4 vázajícího globulinu (TBG), hlavní nosičové bílkoviny pro T4, která se u novorozenců na českém území vyskytuje v poměru 1:2 900 živě rozených dětí, kdy jsou nízké hladiny T4 (< 30,0 mmol/L) a TBG, s normálním TSH a fT4, převážně u chlapců. Stejně laboratorní poměry jsme našli u 70% jejich matek. Předpokládaný přenos je vázán na X chromozom. V současné době se v této souvislosti v písemnictví uvádí rostoucí řada chromozomálních mutací (11). Zavedením screeningové T4 metody od roku 1996 se dramaticky snížil recall rate (0,04%) a nedošlo k úniku ze screeningu.

**Molekulárněgenetické** vyšetření mohlo být jednorázově provedeno u 193 dětí s KH diagnostikovanou ze screeningu v roce 2002 (1). Byly nalezeny pouze mutace TPO genu u dvou dětí s dyschormonogenezou. U dalšího dítěte, které mělo normální výsledek screeningu KH a hypotyreozu se rozvinula později během prvního roku života, byla diagnóza stanovena spíše na základě rodinné anamnézy než z klinické symptomatologie. Matka dítěte a babička (matka matky) jsou léčeny pro hypotyreozu, která měla rovněž až postnatální nástup. Jde o heterozygotní nosiče, u nichž byla

detekována stejná nová mutace PAX-8 genu, která dosud nebyla jinde popsána (1). Při dlouhodobém sledování výskytu dalších současných vrozených malformací dětí s KH byly 10x častěji současné vrozené vady srdeční, 3x častěji m. Down a asi 20x častěji vrozené poruchy sluchu.

Dle nejnovějších celoevropských doporučení (5) je i v ČR zaveden sekundární screening KH od září 2002 v době mezi 10.–14. dnem po narození u novorozenců, kteří by mohli být ohroženi falešně negativními výsledky primárního screeningu, prováděného v době od 72–96 hod. po narození spolu se screeninem hyperfenylalaninemie. Jde o novorozence s velmi nízkou porodní hmotností (<1500 g), o novorozence kriticky nemocné (na JIP apod.), novorozence s vysokou jodovou náloží – sy. Wolffův-Chaikoffův (jodová dezinfekce velké kožní plochy u matky, Amiodaron apod.), při léčbě Dopaminem, který suprimuje centrálně výdej TSH. V postnatální péči dětí s prokázanou KH se od září 2002 doporučuje provádět časný elektronický screening vrozených poruch sluchu metodou tranzientních otoakustických emisí, nejdéle do 3 měsíců po narození. Léčbu vrozených poruch sluchu, zejména rehabilitační, je třeba zahájit už od 6 měsíců, aby byla co nejpříznivější situace pro normální rozvoj řeči.

Při novorozeneckém screeningu KH se zachytí i **tranzientní poruchy činnosti štítné žlázy**. V rámci screeningové metody vyšetřování celkového tyroxinu jsou to případy izolované tranzientní *hypotyroxinemie*, nejčastěji u dětí nedonošených, kdy hladina TSH je v mezích normálu a normální je i odpověď TSH k TRH. Jde většinou o tzv. fyziologickou hypotyroxinemii nedonošených, v rámci normálního vývoje štítné žlázy, kdy hodnoty T4 se postupně zvyšují k normě. Nevyžaduje substituční léčbu. Novorozenecká tranzientní *hypotyreoza* je vzácná. Nejčastěji bývala spojena s výrazným jodovým deficitem matky a potažmo i plodu. Vzácně jde o plodovou nadměrnou jodovou nálož (sy. Wolff-Chaikoff) či příčiny imunologické (mateřské an-

tityreoidální protilátky). Po dobu trvání hypotyreozy je třeba substituční léčbu zajistit. Tranzientní *hypertyrotropinemie* s normálními hodnotami FT4 bývala častěji popisována v oblastech se středním i mírným jodovým nedostatkem, což je třeba i v současnosti u nás brát v úvahu. Při dostatečném jodovém zásobení celkové populace je u nejrizikovějších skupin, vzhledem k následkům jodového deficitu, nutno permanentně zajišťovat vyšší dodávku těhotným a kojícím maminkám (tabulka 3). Novorozenci a kojenci s izolovanou hypertyrotropinemií musí být podrobně vyšetřeni, včetně UZ štítné žlázy. Je vhodná dlouhodobá kontrola pediatrickými endokrinology k vyloučení postnatální pozvolné atrofizace štítné žlázy při event. vzácných genetických mutacích (1).

Závěrem můžeme potvrdit, že plošný neonatální screening KH bezvýhradně splnil před-

poklad detekce permanentní sporadické primární KH a tím prevenci jedné z nejčastějších příčin mentální retardace v ekonomicky vyspělých oblastech. Navíc lze screeningu, který používá jako metodu stanovení TSH, využít k *monitorování jodové dodávky* a její korekce u *novorozenců* na populační úrovni. Zvýšené TSH nad 5,0 mU/L by nemělo být u více než 3% novorozenců při správném jodovém zásobení (tabulka 4). Tohoto výsledku bylo v ČR docíleno až po speciálních opatřeních v roce 2003 (10), ačkoliv jodový dostatek u populace 6–65leté se prokazuje už od roku 2000 (14).

Budoucí vývoj screeningu KH předpokládá možnost prenatální diagnostiky a léčení, včetně molekulárně genetického vyšetření poruch v oblasti štítné žlázy, protože jsou nepochybně častější příčinou KH, než lze v současnosti prokázat.

#### Literatura

1. Al Tajji E, Biebermann H, Ambruger N, Haufs N, Limanova Z, Hnikova O, Lebl J, Grueters A, Krude H. Screening for mutations in congenital hypothyroidism in Czech population: low mutation rate and identification of a new PAX 8 mutation. *Horm Res* 2003; 60, (suppl 2): 17–18.
2. Delange F, Dunn JT, Gliouer D (eds). Iodine deficiency in Europe: a continuing concern. New York, Plenum Press 1993: 1–491.
3. Docker BM, Pfaffler R, Pohlenz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin-beta subunit gene follows and autosomal recessive inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83,5: 1762–1765.
4. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediat* 1975; 86: 670.
5. ESPE Report. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1999; 52: 49–52.
6. Gliouer D, Delange F. The potential repercussion of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 8: 71–88.
7. Hníková O, Kračmar P. Kongenitální hypotyreoza. Hálkova sbírka pediatrických prací, Avicenum, 1989.
8. Hníková O. Neonatální screening kongenitální hypotyreozy v ČR (výsledky a perspektivy). *Čas Lék čes* 2002; 141, 23: 747–748.
9. Hníková O. Vrozené poruchy štítné žlázy. In: Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S. *Trendy soudobé pediatrie „Dětská endokrinologie“ Galén 2004*; sv.3: 278–288.
10. Hnikova O, Delange F, Kračmar P, Vinohradská H, Bilek R. Experience in the monitoring of maternal and neonatal iodine supply in the Czech Republic. *Ces-slov Pediat* 2005; 60, 1: 3–6.
11. Janssen O, Bertenshaw R, Takeda K, Weiss R, Refetoff S. Molecular basis of inherited thyroxine-binding globulin defects. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 49–53.
12. Klein AH, Melzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediat* 1972; 81: 912–915.
13. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Ambruger P, Grueters A. Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm Res* 2000; Suppl 1: 2–18.
14. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps towards success. *Thyroid* 2004; 14,1: 49–56.