

## 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 stimulačních 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 stimulační 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, tachypnoii, 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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).