

SOUBORNÉ SDĚLENÍ

40 let novorozeneckého screeningu vrozené hypotyreózy

40 years of neonatal screening for congenital hypothyroidism

Eva El-Lababidi

Klinika dětí a dorostu, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Centrum pro výzkum výživy, metabolismu a diabetu, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Věnováno památce prof. MUDr. Olgy Hníkové, CSc., (1931–2017), zakladatelky novorozeneckého screeningu vrozené hypotyreózy v České republice, při příležitosti 40 let od jeho celoplošného zahájení.

Podpora: COOPERATIO PEDI

SOUHRN

El-Lababidi E. 40 let novorozeneckého screeningu vrozené hypotyreózy

Kongenitální hypotyreóza je nejčastější vrozené endokrinní onemocnění a také nejčastější choroba diagnostikovaná novorozeneckým screeninem. V České republice byl novorozenecký screening vrozené hypotyreózy celoplošně zaveden právě před 40 lety. Článek proto připomíná historii jeho zavedení, ale i současnost. Přestože co nejčasnější stanovení diagnózy a okamžitá substituční léčba levotyroxinem v dostatečné dávce jsou hlavními limitujícími faktory psychomotorického, mentálního a somatického vývoje většiny dětí s touto diagnózou, celosvětově se stále více než 70 % dětí narodí v oblastech, kde screening vrozené hypotyreózy není celoplošně zaveden.

Klíčová slova: vrozená hypotyreóza, suchá krevní kapka, novorozenecký screening

SUMMARY

El-Lababidi E. 40 years of neonatal screening for congenital hypothyroidism

Congenital hypothyroidism is the most frequent inborn endocrine disorder and also the most frequent disease diagnosed by newborn screening. Nation-wide neonatal screening for congenital hypothyroidism was introduced in the Czech Republic 40 years ago. This article summarises its history and the present as well. Despite the fact that early diagnostics and immediate substitution treatment with levothyroxine are the main factors playing role in psychomotor, mental and somatic development of the majority of children with congenital hypothyroidism, more than 70 percent of babies worldwide are not born in the area with established neonatal screening.

Key words: congenital hypothyroidism, dry blood spot, neonatal screening

Korespondující autorka:

MUDr. Eva El-Lababidi, Ph.D.
Klinika dětí a dorostu, FNKV a 3. LF UK v Praze
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10
eva.ellababidi@fnkv.cz

ÉRA PŘED NOVOROZENECKÝM SCREENINGEM VROZENÉ HYPOTYREÓZY

Kongenitální hypotyreóza je nejčastější vrozené endokrinní onemocnění a současně také jedna z nejčastějších příčin mentální retardace, u které je možná účinná prevence. Ve více než 70 % případů je způsobena poruchou prenatálního vývoje štítné žlázy (tzv. dysgeneze – atyreóza, ektopie, hypoplazie). Příčiny dysgeneze štítné žlázy nejsou zcela objasněny, na jejím vzniku se podílí genetické faktory. Druhou nejčastější příčinou vrozené hypotyreózy je porucha tvorby hormonů štítné žlázy, tzv. dyshormonogeneze. Ta je způsobena geneticky podmíněným defektem jodidových

přenašečů, enzymatických systémů, které jsou zapojeny v biosyntéze tyreoidálních hormonů, nebo defektem tyreoglobulinu. Nejčastěji se manifestuje pod obrazem vrozené hypotyreózy se strumou, u mírných forem může mít štítná žláza normální velikost.

Zatímco možnost léčby tzv. sporadického kretenismu tyreoidálním extraktem byla známá již od konce 19. století, hlavním nepříznivým faktorem pro prognózu dětí s vrozenou hypotyreózou zůstávalo především pozdní stanovení diagnózy. Hypofunkce štítné žlázy plodu je *in utero* značnou měrou kompenzována transplacentárním přenosem tyroxinu od matky. Klinický nálezn u novorozence není proto příliš nápadný, obvykle je vyjádřena jen protrahovaná



Obr. 1: Kojenec s neléčenou vrozenou hypotyreózou (z archivu prof. MUDr. O. Hníkové, CSc.)

novorozenecká žloutenka, může být hmatná malá fontanela. V případě, že se hypotyreóza neléčí, symptomy se rozvíjí během prvních měsíců života. Neprospívání, nezáměr při krmení, zácpa, makroglosie, hypotonie, pupeční kýla jsou výraznější až kolem 3. měsíce věku (obr. 1). Porucha růstu a opoždění psychomotorického vývoje nastupují ještě později (obr. 2). V období před screeningem byla diagnóza stanovena právě až na základě klinicky vyjádřených symptomů hypotyreózy, některých nepřímých laboratorních známek (např. glykemická křivka, krevní obraz), případně od 70. let 20. století pak potvrzena vyšetřením hormonálních hladin. Při pozdním stanovení diagnózy a zahájení léčby, mnohdy až v batolecím nebo předškolním věku, byl obvykle nevratně poškozen i vývoj mozku. Na nutnost co nejčasnějšího zahájení léčby, optimálně hned po narození nebo aspoň



Obr. 2: Vlevo batole s neléčenou vrozenou hypotyreózou, vpravo zdravý vrstevník (z archivu prof. MUDr. O. Hníkové, CSc.)

do 3 měsíců věku, poukazovala již v 50. letech 20. století prof. MUDr. Jiřina Čížková-Pišarovicová v učebnici Klinická endokrinologie dětského věku.⁽¹⁾ Ještě koncem 60. let 20. století ale i renomované světové učebnice pediatrické endokrinologie uváděly, že určitý stupeň psychomotorické a mentální retardace a ireverzibilita některých neurologických symptomů jsou u vrozené hypotyreózy i přes léčbu nevyhnutelné.

ZAVEDENÍ NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU VROZENÉ HYPOTYREÓZY

Zlomovou dekadou byla 70. léta 20. století, kdy studie jednoznačně potvrdily zásadní význam co nejčasnějšího stanovení diagnózy a zahájení léčby pro další prognózu dětí s vrozenou hypotyreózou. Téměř 80 % dětí, u kterých byla substituční léčba zahájena do 3 měsíců věku, dosáhlo IQ nad 85, této hodnoty ale nedosáhlo žádné z dětí léčených až po 6. měsíci věku. Současně se potvrdilo, že na základě klinických symptomů je stanovení diagnózy možné v 1. měsíci věku jen asi u 10 % dětí a v prvních 3 měsících života jen u 1/3 dětí.⁽²⁾ Tyto poznatky spolu s možností rutinního stanovení TSH (tyreotropinu), stanovení T4 (tyroxinu) ze suché krevní kapky a moderní léčby syntetickým levotyroxinem celosvětově vedly k postupnému zavádění novorozeneckého screeningu vrozené hypotyreózy (poprvé v Kanadě v roce 1974). Substituční léčba tak mohla být zahájena už v novorozeneckém věku v presymptomatickém stadiu. V České republice zahájila pilotní studie prof. MUDr. Olga Hníková hned v polovině 70. let. V roce 1975 realizovala regionální studii stanovením TSH metodou RIA (radioimunoanalýzou) z pupečnickové krve a mezi 156 vyšetřenými novorozenci z vinohradské porodnice zachytila jeden případ. Tento postup byl ale v tehdejší době u nás nákladný, a tudíž nevhodný pro celoplošný screening. Proto s Ing. Kračmarem z Oddělení nukleární medicíny zavedli stanovení T4 metodou RIA ze suché krevní kapky na filtračním papíře, nejdříve vlastní modifikací metody RIA s použitím tuzemských chemikálií, posléze polosoupravou RIA T4 Neo vyráběnou v Košicích. Na počátku 80. let bylo vyšetřeno 90 025 novorozenců z 5 pracovišť, diagnostikováno 16 novorozenců a zjištěna incidence vrozené hypotyreózy 1 : 5600. Tato pilotní studie byla podkladem pro „Návrh na zavedení masového skrínků kongenitální hypotyreózy v ČSSR“ pro Ministerstvo zdravotnictví (MZ). Celkové výdaje na 10 let byly vyčísleny na 45 milionů. Přestože byla v návrhu uvedena také úspora 75 milionů s ohledem na 10 % pozdně léčených jedinců indikovaných k dlouhodobé ústavní péči, závěrem bylo zdůrazněno, že „hlavní přínos screeningu je nutno ovšem spatřovat v oblasti etických hodnot. SKH bude jistě patřit i u nás mezi základní požadavky moderní koncepce v péči o zdravý vývoj nové generace“ (z archivu prof. Hníkové). Nicméně prosazování celoplošného screeningu bylo velmi obtížné, stejně jako jeho materiální zajištění. Na vybavení screeningových laboratoří v Praze, Brně a Banské Bystrici se nakonec podílela Československá komise pro mírové využití jaderné energie s hlavním



Obr. 3: Prof. Olga Hníková s prof. Francoisem Delangem (1935–2007), významným belgickým endokrinologem, se kterým spolupracovala v oblasti novorozeneckého screeningu a při řešení jodového deficitu a pojilo je dlouholeté přátelství, Praha 1994 (z archivu prof. MUDr. O. Hníkové, CSc.)



Obr. 4: Prof. Olga Hníková s autorkou článku při přípravě publikace *Nenápadně tvrdohlavá dáma* z edice *Osobnosti* 3. LF UK, Praha 2017 (z archivu prof. MUDr. O. Hníkové, CSc.)

odborníkem pro nukleární medicínu při MZ prof. Dienstbierem. Metodický návod k zajištění péče o děti s kongenitální hypotyreózou byl vydán ve Věstníku MZ v srpnu 1984 a během roku 1985 byl screening postupně zaveden na celém území Československa jako v první zemi tehdejšího východního bloku a u nás jako druhý screeningový program po fenylketonurii.⁽³⁾

O zavedení screeningu prof. Hníková publikovala řadu článků i v Československé pediatrii a s redakcí tehdy vedenou prof. Kubátem o problematice vedla bohatou korespondenci.⁽⁴⁾ Řadu reakcí lze nalézt také v populárně-naučných článcích v dobovém tisku: „Navštívme pracoviště, kde se lidé rozhodli říct ne tvrdým přírodním zákonům. Zákonům, které už před narozením dítěte určují jeho osud, jenž může nést strašné zraňující slovo kretén. Aby se již nikdy neobjevilo jako ortel vyřčený lékařem – to bylo a je snahou odborníků Fakultní nemocnice v Praze 10 a dalších specialistů z celé naší republiky“ (z autorizace rozhovoru pro dobový tisk – z archivu prof. Hníkové).

V letech 1985–1995 se screening prováděl hodnocením hladin T4 ze suché krevní kapky metodou RIA mezi 5.–7. dnem života. Od roku 1996 je založen na hodnocení hladin TSH metodou FIA (fluoroimunometricky) mezi 72.–96. hodinou, posléze mezi 48.–72. hodinou po narození. Vzhledem k tomu, že neonatální TSH je na populační úrovni možné využít bez dalších přídatných nákladů také k dlouhodobé monitoraci jodové saturace novorozenců a těhotných žen, paní profesorka se věnovala i této problematice a významně přispěla k zařazení České republiky mezi země s vyřešeným jodovým deficitem ve všech populačních skupinách v roce 2004 (obr. 3, 4).

NOVOROZENECKÝ SCREENING VROZENÉ HYPOTYREÓZY DNES

Stanovení TSH je dnes považováno za nejcitlivější metodu k detekci primární hypotyreózy s optimálním oknem odběru

mezi 48.–72. hodinou po narození.^(5,6) Hodnota cut off (koncentrace TSH v suché krevní kapce, která definuje hranici pro negativní nález) není v mezinárodních doporučeních jednoznačně stanovena a liší se v jednotlivých zemích (obvykle TSH 10–15 mIU/l, ale i níže). V České republice jsou v současné době hodnoty TSH vyšší než 15 mIU/l v suché krevní kapce získané z vpichu do patičky mezi 48.–72. hodinou po narození hodnoceny jako suspektní záchyt ve screeningu a vyžadují vyšetření TSH a fT4 z venózního vzorku krve.

Po zavedení novorozeneckého screeningu se prevalence kongenitální hypotyreózy celosvětově zvýšila z 1 : 6700 na 1 : 4000 (v letech 1985–2001 v České republice 1 : 4760). Tento trend pokračuje nadále (v současné době celosvětově 1 : 2000 – 1 : 3000, v některých zemích až pod 1 : 2000, v České republice v letech 2010–2018 kumulativní prevalence 1 : 3000).^(5–7) Na vzestupu případů se podílí především vrozená hypotyreóza se štítnou žlázou *in situ* a mírnější formy, vliv má i vyšší podíl předčasně narozených dětí. Vzestup je částečně důsledkem také klesající hodnoty cut off pro TSH. Současnou výzvou je proto nastavení optimálních hodnot cut off pro TSH tak, aby se nezvyšovala falešná pozitivita a nedocházelo k tomu, že budou léčeni zdraví novorozenci s pouhou variantou normy.

Od roku 2002 je v České republice zaveden rescreening novorozenců ohrožených falešně negativními výsledky primárního screeningu (např. novorozenci s velmi nízkou porodní hmotností vyžadující intenzivní péči) mezi 8.–14. dnem po narození. Metodika screeningu a rescreeningu je přesně, specifikována ve Věstníku MZ ČR z roku 2016.⁽⁸⁾

Přestože je naprostá většina dětí s vrozenou hypotyreózou v dnešní době diagnostikovaná v rámci novorozeneckého screeningu, je třeba nezapomínat na klinický obraz. Novorozeneckým screeninem založeným na stanovení TSH nelze diagnostikovat centrální vrozenou hypotyreózu. Vyloučit nelze ani únik ze screeningu (např. u porodů doma) nebo migraci ze zemí, kde není screening celoplošně zaveden. Screening vrozené hypotyreózy je celosvětově stále

realizován jen u necelých 30 % novorozenců (84,2 % narozených v Evropě, 82,3 % v Americe, 37,8 % v Africe a Oceánii a 24,4 % v Asii).⁽⁵⁾

Děti s vrozenou hypotyreózou se mohou vyvíjet po somatické a mentální stránce stejně jako jejich zdraví sourozenci, pokud se léčí iniciální vysokou substituční dávkou levotyroxinu nad 10 µg/kg/den, vedoucí k rychlé normalizaci fT4, jsou intenzivně sledovány s častými kontrolami a bez výkyvů TSH a nemají genetická (Downův syndrom, defekt transkripčního faktoru) nebo jiná přídatná rizika. Výzvou nadále zůstává co nejčasnější rozpoznání asi 10 % rizikových jedinců, u nichž i přes časnou a adekvátní substituční

léčbu lze očekávat méně příznivý průběh. Nápomocna nám k tomu jsou také současná doporučení medicíny založené na důkazech.⁽⁵⁾

Závěrem uvádíme slova, která před 40 lety pronesla paní profesorka v rozhovoru pro dobový tisk (převzato z autorizace rozhovoru – z archivu prof. Hníkové): „Skutečnost, že dítě má vrozenou poruchu štítné žlázy, která zanechá následky, se matkám sděluje těžko. Vždycky jsem z toho byla jako žena i lékařka velice smutná. A přesvědčení, že už takovou informaci nebudu muset dávat, je spojeno s velkým pocitem štěstí a uspokojení. Také z toho, že nápad a později rozsáhlá a užitečná akce vyšla.“ |

LITERATURA

1. Čížková-Pišarovicová J. Štítná žláza – thyreoidea. In: Čížková-Pišarovicová J. Klinická endokrinologie dětského věku. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1954: 37–40.
2. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. J Pediatr 1972; 81(5): 912–915.
3. Hníková O, Kračmar P. Kongenitální hypotyreóza. 1. vyd. Praha: Avicenum 1989.
4. Hníková O. Péče o děti s kongenitální hypotyreózou. Ces-Slov Pediat 1985; 40(11): 661–662.
5. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28(2): 175–178.
6. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update - an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European society for pediatric endocrinology and the European society for endocrinology. Thyroid 2021; 31(3): 387–419.
7. <https://www.novorozeneckyscreening.cz/souhrnne-vysledky>
8. Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. In: Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2016; částka 6: 2–12.