

Svetlana Spremović Rađenović¹

SPECIFIČNOSTI TIROIDNE PATOLOGIJE U TRUDNOĆI I POSLEPOROĐAJNOM DOBU

Sažetak: U toku poslednjih 15 godina zabeležen je brz porast saznanja vezanih za oboljenja štitaste žlezde i trudnoću. S obzirom na brz napredak u ovoj oblasti, ne iznenađuju kontroverze u vezi sa optimalnom dijagnostikom i terapijom. Tiroidna bolest u trudnoći ima izvesne specifičnosti, koje pisanje protokola za ovu oblast čine komplikovanijim nego za druga područja. Trudnica može imati spektar poznatih ili nejasnih problema vezanih za funkciju štitaste žlezde, hipo ili hipertiroidizam, prisustvo tiroidnih antitela ili nodusa. Trudnoća može uticati na tok tiroidne bolesti, isto kao što tiroidna bolest može uticati na tok trudnoće. Oboljenje štitaste žlezde i njegoa terapija mogu uticati i na trudnu ženu i na fetus. Konačno, trudnicu moraju kontrolisati specijalisti iz više oblasti: ginekolog, endokrinolog i specijalista opšte medicine, što čini vrlo značajnim formiranje protokola za ovu oblast.

Autoimuna tiroidna bolest je najčešća tiroidna bolest u trudnoći.

Autoantitela prolaze posteljicu. Prisustvo antitela na tiroperoksidazu ili tiroglobulin udruženo je sa značajnim povećanjem stope pobačaja. Terapija tiroidnim hormonima može normalizovati ovaj rizik. Hipertiroidizam fetusa se može razviti ukoliko su prisutna antitela na TSH receptor. Ukoliko trudnica uzima antitiroidnu terapiju, utoliko postoji rizik za razvoj hipotireoze fetusa.

I, jedno od glavnih nerešenih pitanja u ovoj oblasti jeste univerzalni skrining trudnih žena na oboljenje štitaste žlezde, putem određivanja TSH i tiroidnih antitela.

Summary: Specific characteristics of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum period

¹ Institut za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije

Over the past 15 years there has been reported a rapid expansion of knowledge regarding thyroid disease and pregnancy. Given the rapidity of advances, it is not surprising that controversy surrounds optimal detection and management in this field. Thyroid disease during pregnancy had certain characteristics that make writing protocols more complicated. The field is concerned with the management of pregnant women who may have the variety of known or undisclosed thyroid conditions, hypothyroidism or hyperthyroidism, the presence of thyroid autoantibodies, or nodules. Pregnancy may affect the course of thyroid disorders, and, conversely, thyroid disease may affect the course of pregnancy. So, thyroid disease and their management may affect both, the pregnant women and the developing fetus. Finally, the pregnant women may be under the care of multiple health care professionals, obstetricians, endocrinologists and primary care practitioners, making the development of unique protocols more critical.

Autoimmune thyroid disease is most common thyroid disease in pregnancy. Autoantibodies cross the placenta. The presence of antibodies to thyroid peroxidase or thyroglobulin is associated with a significant increment in miscarriages. According to some studies, treatment with T_4 during pregnancy may reverse this risk. Fetal hyperthyroidism does occur during pregnancies in which thyroid receptor antibodies are present. Fetal hypothyroidism may occur when the antithyroid drug is administered.

And, one of the major unsettled questions in this field is the advisability of universal screening of pregnant women for thyroid disease, through TSH testing and antibody testing.

Uvod

U toku poslednjih 15 godina zabeležen je brz porast saznanja vezanih za oboljenja štitaste žlezde i trudnoću. Ova saznanja odnose se: 1) na povezanost koja je prisutna u toku ranog embrionalnog života između hipotiroidizma majke i mentalnog razvoja njene dece. Kao posledica ovog saznanja prilagođava se doza levotiroksina kod majke da bi se postigao najpovoljniji intelektualni i neurološki razvoj dece; 2) nova saznanja prepoznaju značaj deficita joda i za majku i za fetus u razvoju, 3) povezuju postpartalni tiroiditis sa razvojem stalne hipotireoze; 4) povezuju tiroidna antitela sa duplo većom učestalošću spontanih pobačaja.

S obzirom na brz napredak u ovoj oblasti, ne iznenađuje da su još uvek prisutne kontroverze u vezi sa optimalnom dijagnostikom i terapijom. Tiroidna bolest u trudnoći ima izvesne specifičnosti, koje pisanje protokola za ovu oblast čine komplikovanijim nego za druga područja. Trudnica može imati spektar poznatih ili nejasnih problema vezanih za funkciju štitaste žlezde, hipo ili hipertiroidizam, prisustvo tiroidnih antitela ili nodusa. Trudnoća može menjati tok tiroidne bolesti, kao što tiroidna bolest može

menjati tok trudnoće. Prema tome, oboljenje štitaste žlezde i njegova terapija mogu uticati i na trudnu ženu i na fetus. Konačno, trudnicu moraju kontrolisati više tipova specijalista: ginekolog, endokrinolog i specijalista opšte medicine, što formiranje protokola za ovu oblast čini vrlo značajnim.

Hipotireoza u trudnoći – opšti aspekti

Učestalost u trudnoći: klinički hipotiroidizam – 0,5%, a supklinički – 3%.

Nelečena hipotireoza majke udružena je sa opstetričkim komplikacijama i kod majke i kod fetusa. Majke češće imaju anemiju, gestacijski dijabetes, gestacijsku hipertenziju, abrupciju posteljice i postpartalnu hemoragiju. Češći su spontani pobačaji, fetalna i neonatalna smrt i prevremeni porođaji. Vrlo je važno da odgovarajuća terapija hipotireoze smanjuje rizik za nepovoljne opstetričke ishode.

Tiroidni hormoni i receptori prisutni su u mozgu embriona od 8 nedelja gestacije, i s obzirom na to da u to vreme ne postoji funkcija štitaste žlezde ploda, maternalnog su porekla. Prva velika studija koja se bavila neurofiziološkim razvojem dece majki obolelih od hipotireoze utvrdila je da deca majki koje su imale koncentraciju tiroidnih hormona ispod normalnih vrednosti u prvoj polovini trudnoće imaju značajno niži koeficijent inteligencije u odnosu na decu majki obolelih od hipotireoze koje su u prvoj polovini trudnoće imale dobro regulisane hormone štitaste žlezde – bile eutiroidne.

Hipertireoza u trudnoći – opšti aspekti

Hipertiroidizam nije retka bolest u trudnoći – javlja se kod 0,4% žena.

Rizik za komplikacije i kod majke i kod ploda direktno je proporcionalan trajanju hipertireoze i kontroli bolesti u toku trudnoće. Nelečena trudnica obolela od hipertireoze ima dva puta veći rizik da oboli od preeklampsije, 20 puta veći rizik da dobije kongestivnu srčanu insuficijenciju i 10 puta veći rizik da se dogodi tiroidna oluja. Slabo regulisan hipertiroidizam povezan je sa povećanim rizikom za spontane pobačaje, kongenitalne anomalije, zastoj u rastu ploda, nisku telesnu težinu na rođenju i smrt ploda. Ove opstetičke komplikacije mogu se po učestalosti smanjiti na vrednosti uporedive sa zdravim ženama ukoliko se odgovarajućom terapijom uspostavi eutiroidno stanje.

Dijagnostika tiroidne bolesti majke u trudnoći

Ukoliko postoji klinička sumnja na hipo ili hipertiroidizam u trudnoći, neophodno je odrediti TSH, tiroidne hormone i tiroidna antitela. Tumačenje vrednosti ovih hormona ima svoje specifičnosti u trudnoći. Tiroidna funkcija u prvom trimestru mora se posmatrati u odnosu na pad koncentracije TSH koji je povezan sa porastom vrednosti

HCG-a. Kod zdrave trudne žene, koncentracija TSH pada u sredini prvog trimestra i koincidira sa porastom HCG-a. Srednja vrednost TSH u prvoj polovini trudnoće iznosi oko 0,8 mIU/l, sa 95% intervalima poverenja koji iznose 0,03 i 2,5 mIU/l. U ovom opsegu i TSH vrednosti u trudnoći treba interpretirati kao normalne.

Određivanje slobodnih hormona analognim metodom u jednom ili dva koraka može se drugačije odvijati u trudnoći, zbog promena koncentracije dva proteina koji vezuju tiroidne hormone: povećan serumski TBG i smanjen serumski albumin. Određivanje slobodnog T_4 ekvilibrijumskom dijalizom i automatizovanim tehnologijama nije univerzalno dostupno i skupo je. Međutim, određeno ovim metodologijama, izgleda da je koncentracija slobodnog T_4 u prvom trimestru trudnoće veća u odnosu na referentne vrednosti za netrudno stanje, a potom se smanjuje da bi u trećem trimestru dostigla vrednosti koje su za oko 30% manje nego van trudnoće. Za sada nije postignut dogovor oko toga da li je potrebno napraviti nomograme tiroidnih hormona po trimestrima trudnoće. Pojedine publikacije pokazuju da bi to bilo od kliničkog značaja, posebno za slobodnu frakciju tiroidnih hormona i TSH. Do tada, preporučuje se oprez u tumačenju rezultata, kao i da se imaju na umu sve fiziološke promene u trudnoći. Za praktične, kliničke svrhe, predloženo je da se TSH tumači kao normalan ukoliko su vrednosti do 2,5 mIU/l u prvom trimestru i do 3 IU/l u drugom. Takođe, da se fT_4 održava u opsegu bližem gornjoj granici normalnih vrednosti kod lečenja hipertireoze. Alternativno, imajući u vidu da su vrednosti ukupnog T_4 u trudnoći predvidive, referentne vrednosti T_4 za netrudno stanje mogu se prilagoditi množenjem faktorom 1,5 da bi se odredio normalan opseg za trudnoću.

Preporuke za terapiju hipotireoze i hipertireoze u trudnoći

Terapija hipotiroidizma u trudnoći

I hipotiroidizam majke i hipotiroidizam fetusa imaju ozbiljna neželjena dejstva na fetus. Stoga, hipotiroidizam majke treba izbeći. Ukoliko je trudnoća planirana, prekonceptijski TSH ne bi trebalo da ima veću koncentraciju od 2,5 IU/l. Ukoliko nije promenjena doza leka prekonceptijski, prvo povećanje doze tiroksina u trudnoći obično se propiše do 6. nedelje. U daljem toku trudnoće potreba za tiroksinom se povećava, tako da ukupno povećanje doze do kraja trudnoće može iznositi i do 50%.

Supklinička hipotireoza (povišena koncentracija TSH uz normalnu koncentraciju fT_4) je udružena sa lošijim ishodima i za majku i za fetus. Uključivanje tiroksina poboljšava opstetričke ishode, te se kod trudne žene sa supkliničkom hipotireozom preporučuje supstituciona terapija.

Eutiroidna žena sa prisutnim tiroidnim antitelima ima visok rizik da razvije hipotireozu u ranim mesecima trudnoće, te se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije TSH kod ovakvih trudnica.

Terapija hipertiroidizma u trudnoći

Ukoliko se hipertireoidizam dijagnostikuje po prvi put u trudnoći, diferencijalnu dijagnozu treba napraviti u odnosu na fiziološke promene u trudnoći (povećanje ukupnog T^4 ali normalan fT^4), u odnosu na hiperemesis gravidarum i molaru trudnoću. Dijagnoza hipertiroze u odnosu na gestacijsku tireotoksikozu (hiperemesis gravidarum) postavlja se na osnovu prisustva tiroidnih antitela ili strume. Za isključivanje molarne trudnoće dovoljni su ultrazvučni pregled i određivanje koncentracije beta subjedinice humanog horionskog gonadotropina (beta HCG).

Terapijski cilj kod hipertiroidizma u sklopu M. Graves ili kod hiperfunkcionalnog čvora štitaste žlezde jeste da se koncentracija fT_4 održava antitiroidnom terapijom na gornjoj granici referentnih vrednosti za netrudno stanje. Terapija izbora je propyltiouracil.

Terapija supkliničke hipertireoze ne poboljšava opstetrički ishod ni za majku ni za fetus, a sama po sebi može imati neželjeno dejstvo na fetus, te se u trudnoći ne preporučuje.

Gestacijska hiperemeza i hipertiroidizam

Kod svih žena sa dijagnozom hiperemesis gravidarum (gubitak 5% telesne mase, dehidracija i ketonurija) treba uraditi procenu funkcije štitaste žlezde. Antitiroidnu terapiju zahteva veoma mali procenat žena koje imaju hiperemesis gravidarum.

Nodusi i karcinom štitaste žlezde

Ukoliko se u trudnoći po prvi put dijagnostikuje čvor veći od 1 cm, potrebno je da se dobije uzorak za citologiju biopsijom finom iglom. Ukoliko se postavi dijagnoza malignog čvora u prvom ili drugom trimestru, sa trudnicom treba pričati o hirurškoj terapiji, koja se bez mnogo rizika po majku i plod može sprovesti u drugom trimestru. Terapija radiojodom kontraindikovana je u trudnoći. Posle terapije radioaktivnim jodom, trudnoću treba odložiti u toku narednih godinu dana. Terapiju takođe ne treba davati u periodu dojenja, ili, ukoliko je neophodna, dojenje treba obustaviti.

Postpartalni tiroiditis

Žene kod kojih su antitela na tiroid peroksidazu povišena i koje su obolele od dijabetesa tipa I treba da provere TSH postpartalno i posle 3 i 6 meseci. Još uvek ne postoji dovoljno dokaza da je postpartalni tiroiditis povezan sa postpartalnom

psihozom. Dok povezanost ova dva stanja ne bude jasno isključena ili potvrđena, preporučuje se da se tiroidni status proveri kod žena sa postpartalnom psihozom.

Žena koja je bolovala od postpartalnog tiroiditisa ima povećani rizik za trajnu hipotireozu u periodu od narednih 10 godina. Stoga je treba kontrolisati jednom godišnje, uzimanjem uzoraka krvi za određivanje TSH.

Transfer oboljenja štitaste žlezde sa majke na plod

Određeni broj ozbiljnih opstetričkih komplikacija povezan je sa hipotiroidnim ili hipertiroidnim stanjem majke i sa uspostavljanjem eutiroidnog stanja majke učestalost ovih komplikacija se smanjuje. Date su vrlo jasne preporuke u vezi sa terapijom za postizanje optimalnog eutiroidnog stanja majke i u ovoj oblasti nema mnogo kontroverzi.

Mnogo manje podataka je poznato o transferu oboljenja štitaste žlezde majke na plod.

TSH ne prolazi posteljicu. Međutim, klinički značajne količine majčinog T₄ prolaze posteljicu. Kod novorođenčadi sa kongenitalnom hipotireozom, dovoljno majčinih tiroidnih hormona prolaze posteljicu da bi znaci hipotireoze na rođenju bili odsutni i da bi koncentracija tiroidnih hormona u pupčaniku bila oko 50% u odnosu na normalne vrednosti. I, ono što je veoma važno kada se govori o prenošenju oboljenja štitaste žlezde sa majke na fetus, tiroidna antitela prolaze posteljicu, kao i antitiroidni lekovi.

5–11% novorođenčadi majki obolelih od M. Graves Basedow imaju neonatalnu prolaznu hipertireozu. Žene obolele od M. Graves Basedow imaju antitela na TSH receptor (TSH R Ab). Štitasta žlezda fetusa stiče receptore za antitiroidna antitela od 23. nedelje gestacije i može od tog perioda vezati antitela majke. Antireceptorska antitela imaju supklase sa tri različite vrste dejstva na TSH receptor, imaju različita imena u različitoj literaturi, mere se sa nekoliko različitih eseja te postoji širok prostor za konfuziju u ovoj oblasti. Incidenca neonatalne hipertireoze nije tako visoka verovatno zbog ravnoteže stimulatornih i inhibitornih antitela i terapije tionamidima. Incidenca neonatalne hipertireoze nije u direktnoj vezi sa tiroidnom funkcijom majke. Eutiroidne žene, koje su imale hiruršku ablaciju žlezde ili terapiju radioaktivnim jodom zbog M. Graves Basedow, imaju viši rizik za razvoj neonatalne hipertireoze od žena koje uzimaju antitiroidnu terapiju. Ovo se može objasniti izostankom supresivnog delovanja tionamida, a još uvek prisutnim TRAb. Takođe, dobro regulisane trudnice, kojima su, međutim, potrebne visoke doze tionamida, pod rizikom su za razvoj fetalne i neonatalne hipotireoze.

Nedavno je objavljena studija koja je obuhvatila novorođenčad majki obolelih od M. Hashimoto i dobijeni su donekle iznenađujući rezultati – novorođenčad su imala značajno manju telesnu masu u odnosu na novorođenčad zdravih majki, što je

karakteristika fetalne i neonatalna hipertireoze, a vrednosti fT^4 8. dana posle rođenja bile su u ovoj grupi značajno veće nego u kontrolnoj.

Pojedine publikacije ukazuju da je učestalost hipertireoze i hipotireoze u toku fetalnog života veća nego kod novorođenčadi. Na njih se nadovezuju istraživanja o povezanosti poremećaja u toku fetalnog života i razvoja takve dece, kao i istraživanja o mogućnostima za korigovanje oboljenja u toku samog fetalnog života.

Dijagnostika hipertireoze ili hipotireoze fetusa

Ukoliko su antitela majke negativna i majka ne uzima antitiroidnu terapiju fetus i novorođenče nije pod rizikom za disfunkciju štitaste žlezde.

Teška hipotireoza ili hipertireoza fetusa manifestuje se strumom, polihidramnionom, kardiomegalijom, hidropsom i može dovesti do popuštanja srca i smrti fetusa. Na hipertireozu, za razliku od hipotireoze, ukazivala bi povećana frekvencija srčanog rada i zastoj u rastu. Srednje teška i laka disfunkcija štitaste žlezde fetusa ne mora dati promene u ultrazvučnom nalazu: morfologiji, veličini fetusa i frekvenciji srčanog rada fetusa. Definitivna dijagnoza postavlja se merenjem tiroidnih hormona fetusa u uzorcima krvi iz pupčanika fetusa (kordocenteza). Kordocenteza spada u interventne ultrazvučne metode, radi se u vrlo ograničenom broju centara i nosi izvestan rizik, koji zavisi od iskustva i broja intervencija u samom centru i kreće se od 0,3 do 3% nepovoljnih ishoda. U toku su istraživanja neinvazivnih metoda da bi se procenila tiroidna funkcija fetusa. U skorašnjoj studiji definisano je da ako su TRAb veća od 5 puta u odnosu na gornju referentnu normalnu vrednost, metoda ima senzitivnost od 100% i specifičnost od 75% za dijagnostikovanje hipertireoze novorođenčeta. Takođe, ultrazvučna procena veličine štitaste žlezde fetusa intenzivno se ispituje kao jedna od metoda za procenu tiroidnog stanja. Uvećanje štitaste žlezde fetusa može biti prouzrokovano hipotireozom fetusa zbog tireosupresivne terapije ili hipertireozom fetusa zbog prolaska antitela. Zaključak o tome da li bi uzrok uvećanja žlezde mogla biti hiper ili hipotireoza donosi se na osnovu koštane zrelosti i koncentracije TRAb. Odložena koštana zrelost i nizak titar TRAb govore bi za hipotireozu. Ubrzana koštana zrelost i visok titar TRAb mogli bi govoriti za hipertireozu.

Za sada, u zavisnosti od gestacijske starosti, kordocenteza se radi ukoliko se dijagnoza kod fetusa ne može postaviti na osnovu kliničkih parametara i ukoliko će dobijene informacije uticati na terapiju.

Skrining tiroidne disfunkcije u toku trudnoće

Mnogostruki negativni ishodi trudnoća kod žena sa disfunkcijom štitaste žlezde povećali su pažnju koja se usmerava ka skriningu za tiroidna oboljenja. Prisutni

su i predlozi za univerzalni skrining u ranoj trudnoći koji bi obuhvatio određivanje tiroidnih antitela i TSH, mada za sada ovo nije praksa. Ovo su predložene indikacije za skrining u ranoj trudnoći:

1. prethodna hipo ili hipertireoza, postpartalni tiroiditis ili suptotalna tiroidektomija;
2. pozitivna porodična anamneza;
3. struma;
4. antitiroidna antitela prisutna;
5. klinički simptomi;
6. žena obolela od tipa I dijabetesa;
7. žena obolela od druge autoimune bolesti;
8. infertilitet;
9. prethodna zračna terapija vrata.
10. anamnestički podatak o prevremenim porođajima i smrti fetusa.

Literatura

1. Abalovich M, Nobuyuki A, Barbour L, Cobin R, De Groot L, Glinoeer D, Mandel S, Stagnaro Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92; S1-S47, 2007: 1-47.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, William JR, Knight GJ, Gagnon J, O Heir CE, Mitchell MI, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child. *N Engl J Med* (341), 1999: 549- 555.
3. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guiburdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, TebekaB, Oury JF, Cyernichow P, Polak M. *J Clin Endocrinol Metab*, (90), 2005: 6093-6098.