

Gordana Radonjić Lazović\*

## MATERNALNO FETALNA TIROIDNA INTERAKCIJA

Jedna od osnovnih specifičnosti štitaste žlezde je njena uključenost u procese metabolizma skoro svih ćelija ljudskog organizma. Tokom trudnoće zavisnost od funkcije štitaste žlezde postaje još evidentnija ali ne samo za majku već i za ćelije embriona odnosno fetusa.

Ova povećana potreba za hormonima štitaste žlezde u trudnoći počinje odmah posle koncepcije.<sup>1,2</sup> Zbog toga u organizmu majke nastaje serija fizioloških promena koje zahvataju i samu štitastu žlezdu. Trudnoća tako postaje svojevrsan test za endokrinu funkciju štitaste žlezde. Kao prvi odgovor na ove dodatne zahteve u trudnoći nastaje povećano zadržavanje joda u organizmu i uvećanje same štitaste žlezde sa posledičnim povećanjem njene vaskularne mreže. Ipak, trudne žene su eutireoidne sa normalnim koncentracijama TSH i koncentracijama slobodnih T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub>. Za zdravu trudnu ženu koja unosi dovoljnu količinu joda, nastale potrebe u pogledu regulisanja oslobađanja veće količine tireoidnih hormona, kao i njihovo održavanje u ravnoteži na jednom većem nivou, ostvaruje se bez teškoća do kraja trudnoće.

Međutim, kod žena sa smanjenom funkcijom štitaste žlezde, bilo usled postojanja tireoidnog oboljenja ili zbog nedovoljnog unosa jodida, tokom trudnoće se neće uspostaviti adekvatna ravnoteža između nastalih potreba i mogućnosti stvaranja ovih hormona. Praćenje tireoidne disfunkcije tokom trudnoće zbog toga traži posebnu pažnju jer hipotireoza i hipertireoza mogu dovesti i do maternalnih i do fetalnih komplikacija.<sup>3</sup>

### *Funkcija štitaste žlezde u trudnoći*

Tokom trudnoće, potrebe za jodom su posebno naglašene. Sa jedne strane, postoji povećana eliminacija joda preko bubrega (povećana glomerularna filtracija i klirensi), a s druge strane povećan prenos joda u pravcu fetusa.<sup>4</sup> Sa povećanjem gestacijske starosti, potrebe za jodom kod fetusa postaju sve veće. Zbog toga nastaje pad koncentracija neorganskog joda u krvi majke. Sve ovo može da dovede do po-

\* Institut za ginekologiju i akušerstvo KCS, Beograd.

jave nodusa ili strume kod majke. Pojava organske hipertrofije nižeg stepena štitaste žlezde (strume) se znatno češće javlja u regionima gde postoji deficit unosa joda u organizmu. Preporuka Svetske zdravstvene organizacije je da se u toku trudnoće unosi oko 200 $\mu$ g joda dnevno. I pored toga štitasta žlezda se difuzno, neznatno, uvećava tokom trudnoće. Promena vaskularizacije sa povećanjem protoka krvi prethodi uvećanju štitaste žlezde. Uvećanje štitaste žlezde do 10% smatra se fiziološkim. Prema Glinoueru i saradnicima, fiziološko uvećanje štitne žlezde se ne povlači u potpunosti nakon trudnoće.<sup>2</sup> Volumen štitaste žlezde često trajno ostaje uvećan, tako da se u toku svake naredne trudnoće njen volumen dodatno diskretno uvećava. Na taj način se stvaraju i morfološko-funkcionalni preduslovi da se u toku neke sledeće trudnoće razvije hiperfunkcija štitaste žlezde.<sup>7</sup>

Povećanje aktivnosti štitaste žlezde u trudnoći nastaje kao posledica stvaranja tireotropnih supstanci od strane posteljice: horionski tireotropni hormon i humani horiogonadotropni hormon koji ima tireotropnu aktivnost (HCG). Beta subjedinica HCG strukturno je homologna sa beta subjedinicom TSH. Izračunato je da HCG ima oko 1/4000 deo tireotropne aktivnosti humanog TSH.<sup>5</sup> Ovo povećanje tireoidne aktivnosti u trudnoći kompenzuje se povećanjem koncentracija TBG u cirkulaciji, što je učinak visokih koncentracija estrogena u organizmu.<sup>6</sup> Tako je postignuta nova ravnoteža u organizmu žene, sa povećanjem količine vezanih tireoidnih hormona za globuline.<sup>8</sup>

Koncentracije TBG se povećavaju sve do 15. nedelje gestacije, kada dostižu duplo veću vrednost nego što je uobičajena van trudnoće. Ove povišene koncentracije TBG se održavaju do kraja trudnoće. Slične promene se dešavaju i sa T<sub>4</sub>, dok koncentracije T<sub>3</sub> rastu još evidentnije. Zbog povećanja TBG, koncentracije slobodnog T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub> se smanjuju, mada ostaju u granicama normalnih vrednosti.

Inverzni odnos koji postoji između koncentracija majčinih TSH i HCG je dobro dokumentovan, mada je priroda ovakvog odnosa dosta nejasna. Koncentracije TSH dostižu najniže vrednosti u isto vreme kada HCG u trudnoći dostiže najveće vrednosti, oko 10. nedelje gestacije.<sup>9</sup> Potom TSH raste dok HCG opada dok ne dostignu određene koncentracije koje ostaju do kraja trudnoće. Ove promene potvrđuju ulogu HCG u stimulaciji majčine štitaste žlezde u ranoj trudnoći. Očigledno je da su u periodu organogeneze potrebe za tireoidnim hormonima posebno izražene. Oni su esencijalni za pravilan razvoj mozga, neurona i srca embriona odnosno fetusa.

U nekim slučajevima, visoke koncentracije HCG i skoro nemerljive koncentracije TSH mogu pratiti visoke koncentracije slobodnog T<sub>4</sub>, skoro kao kod hipertireoidizma. Tada se kod žena, sa ovakvom koncentracijom navedenih hormona, često pojavljuje gravidarna hiperemeza. Simptomi hiperemeze nisu klinička karakteristika hipertireoidizma.<sup>10</sup> Štoviše, osnovne karakteristike hipertireoidizma su odsutne, što traži pažljivu kliničku evaluaciju ovakvih biohemijskih merenja.

Poznato je i da pacijentkinje sa oboljenjem koje prati visoke koncentracije HCG (gemolarna trudnoća, trofoblastne bolesti) mogu razviti sliku hipertireoidizma. Ovo

svojestvo HCG se objašnjava molekularnom homologijom između HCG i TSH kao i njihovih receptora.<sup>9,10</sup> Goodwin i saradnici su našli biohemijski hipertiroidizam kod 44 od 67 ispitanih trudnica sa gravidarnom hiperemezom (66%).<sup>11</sup> Slične rezultate objavljuje i Bouillon sa svojim saradnicima, koji potvrđuje postojanje povećanih koncentracija slobodnog  $T_4$  kod 23 od 33 pacijentkinje sa hiperemezom (73%).<sup>12</sup> Istovremeno, Kauppila i njegovi saradnici pokazuju enormno povišene vrednosti HCG u 15 od 45 žena sa hiperemezom.<sup>13</sup> U oko 10% žena koje pokazuju biohemijsku hipertoksikozu sa povišenim HCG pojavljuje se vomitus kao prateći simptom.<sup>11,12,13,14,15</sup>

Tokom trudnoće transver TSH,  $T_4$  i  $T_3$  kroz posteljicu je izrazito ograničen u oba pravca. Daskora se mislilo da ovog transvera i nema. Na sreću, transver  $T_4$  i  $T_3$  se ipak dešava, posebno kada je koncentracija ovih hormona u majčinoj cirkulaciji značajno viša ili kada je fetalna koncentracija značajno niža. Sve ovo znači da je fetus zavisian od koncentracije majčinih tiroidnih hormona, posebno u prvim mesecima trudnoće.

Danas je i dokazano da je transplacetarni prelaz tiroidnih hormona iz cirkulacije majke u cirkulaciju fetusa neophodan za normalan razvoj fetusa, posebno za razvoj centralnog nervnog sistema. Uloga maternalnih tiroidnih hormona je naročito bitna u prvoj polovini trudnoće, pre nego što štitasta žlezda fetusa počne da stvara svoje tiroidne hormone.<sup>1,3</sup> Zbog toga je posebno važno da majka tada ima odgovarajuću koncentraciju tiroidnih hormona i jodida u svojoj cirkulaciji.

Danas je dokazano da humana posteljica reguliše količinu i sastav transportovanih tiroidnih hormona, da bi obezbedila njihovu potrebnu koncentraciju za svaku fazu razvoja fetusa. Transplacentalni prelaz tiroidnih hormona u pravcu fetusa je moduliran i potpomognut određenim proteinima: plazma membrane transportni proteini koji regulišu prelaz u i iz ćelije; jodotironin dejodinaza, enzim koji metaboliše tiroidne hormone i proteine u okviru trofoblastnih ćelija koji vezuju tiroidne hormone.<sup>1,5</sup> U nekim patološkim stanjima, kada istovremeno postoji ili kod majke ili kod ploda deficit hormona štitaste žlezde, na nivou same posteljice može doći do nedostatka dovoljnog kompenzatornog mehanizma koji treba da optimizuje maternalno-fetalni prenos tiroidnih hormona. Neadekvatan transport tiroidnih hormona može dovesti do suboptimalnih koncentracija tiroidnih hormona kod fetusa, koji mogu doprineti zastoju u razvoju CNS. Tako, praćenje normalnog tiroidnog statusa majke je verovatno značajan faktor u obezbeđivanju adekvatnog transplacentarnog transporta tiroidnih hormona, kao i odgovarajuće snabdevanje fetusa jodidima.

### ***Fiziologija tiroidne žlezde fetusa***

Humana fetalna tiroidna žlezda stiče sposobnost zadržavanja joda i sposobnost sinteze hormona između 8. i 10. nedelje gestacije, istovremeno kada i hipofiza počinje da stvara TSH. Izvestan razvoj štitaste žlezde i sinteza hormona je moguća i u odsustvu hormona hipofize, ali optimalna funkcija zavisi od TSH. Razvoj hipofizno-tireoidnog

sistema je kompletan između 12. i 14. nedelje gestacije. U početku je funkcija minimalna sve dok ne nastane naglo povećanje sekrecije TSH, koje se dešava tek u 20. nedelji gestacije. Maturacija tireoidne funkcije korelira sa maturacijom hipotalamusa, razvojem hipofizarnog portalnog vaskularnog sistema koji omogućava učinak riliznog hormona na hipofizu. Od 20. nedelje fetalni TSH se povećava sve do 28. nedelje i na toj relativno visokoj koncentraciji ostaje do porođaja. Koncentracije slobodnog  $T_4$  rastu progresivno. U terminu porođaja, fetalni  $T_4$  prevazilazi majčine koncentracije. Tako stanje fetalne hiperaktivnosti traje tokom cele druge polovine trudnoće.<sup>16</sup>

Glavni tiroidni hormon koji stvara fetus je  $T_4$ . Ukupni  $T_3$  i slobodni  $T_3$  su niski tokom cele gestacije, dok se koncentracije  $RT_3$  povećavaju paralelno sa porastom  $T_4$ . Kao  $T_3$ ,  $RT_3$  predominantno nastaje konverzijom  $T_4$  u perifernim tkivima. Povećano stvaranje  $T_4$  tokom fetalnog života je kompenzovano brзом konverzijom u neaktivni  $RT_3$ , dozvoljavajući tako da fetus sam održava sopstvene rezerve.

Za postizanje potpune funkcionalne sposobnosti štitaste žlezde fetusa neophodna je i ontogeneza enzima dejodinaze tip I i dejodinaze tip II koje katalizuju dejodinaciju  $T_4$ . CNS fetusa je posebno bogat enzimom dejodinaza tip II što predstavlja preduslov za lokalno snabdevanje tkiva sa  $T_3$ , jer omogućava konverziju  $T_4$  u  $T_3$ . Prelazak  $T_4$  od majke ka plodu, iako je mali, može uz aktivnost dejodinaze tip II, u mozgu ploda, da normalizuje vrednosti  $T_3$  i tako zaštititi fetus od ireverzibilnih oštećenja u sklopu hipotireoidizma.

I dok je gestacijski hipertireoidizam redak (0.2%), hipotireoidizam (autoimune bolesti ili suboptimalne koncentracije joda) se dešava kod 2.5% žena i predstavlja uzrok redukovanoг razvoja CNS, kao i maternalnih opstetričkih komplikacija.<sup>17</sup> Zbog toga je otkrivanje tiroidne disfunkcije u trudnoći veoma bitno. Određivanje koncentracija  $fT_4$  i TSH bi moglo da posluži kao skrining za otkrivanje hipotireoze.

## Reference

1. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009, 5(1):45-54.
2. Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71:276-287.
3. Lazarus JH, Prema Wardhana LDKE. *BEST PRACTICE NO 184* Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol*. 2005; 58(5): 449-452.
4. Vermiglio F, Prest V, Moleti M et al. Attention Deficit and Hyperactivity Disorders in the Offspring of Mothers Exposed to Mild-Moderate Iodine Deficiency: A Possible Novel Iodine Deficiency Disorder in Developed Countries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005;89: 12 6054-6060.
5. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):253-64.

6. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(11):982-90.
7. Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid.* 1999; 9(7):631-5.
8. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 ;40:16-31.
9. Yoshimura M, Hershman JM, Pang XP, Berg L, Pekary AE. Activation of the thyrotropin (TSH) receptor by human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone in Chinese hamster ovary cells expressing functional human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993, 77:1009-1013.
10. Hershman JM: Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid*, 1999, 9:653-657.
11. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167:648-652.
12. Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, De Keyser L, De Moor P, Renaer M, De Vos P, De Roo M. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 143:922-926.
13. Kauppila A, Huhtaniemi I, Ylikorkala O. Raised serum human chorionic gonadotrophin concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br Med J.* 1979; 1:1670-1671.
14. Glinoer D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free  $\alpha$  and  $\beta$  subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 1993; 16:881-888.
15. Atanackovic G, Wolpin J, Koren G. Determinants of the need for hospital care among women with nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Invest Med*, 2001; 24:90-93.
16. Saunier B. How Low Can Maternal Thyroxin Go?. *Endocrinology*, 2007; 148: 6 2591-2592.
17. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 156:1137-1141.