

©Borgis

*Małgorzata Gietka-Czernel¹, Marzena Dębska¹, Ewa Szczepańska², Grażyna Waśniewska³

Przydatność ultrasonograficznego monitorowania płodu u ciężarnej z chorobą Gravesa i Basedowa. Opis przypadku

Effectiveness of fetal ultrasound monitoring in pregnancy complicated by maternal Graves' disease. Case report

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

²Zakład Tyreologii i Izotopów, Szpital Bielański, Warszawa

Kierownik Zakładu: dr med. Helena Jastrzębska

³Poradnia Endokrynologiczna, Szpital Bielański, Warszawa

Kierownik Poradni: dr med. Jarosław Kozakowski

Streszczenie

Choroba Gravesa i Basedowa u ciężarnej i utrzymywanie się podwyższonego stężenia przeciwciał stymulujących receptor TSH oraz leczenie tyreostatykami mogą spowodować zaburzenia czynności tarczycy u płodu. Ryzyko płodowej hipertyreozy dotyczy okresu po 20. tygodniu ciąży, kiedy w tarczycy płodu zostaje wykształcony receptor TSH, mogący reagować na pobudzające działanie tyreotropiny i immunoglobulin. Z kolei tyreostatyki hamują czynność tarczycy płodu silniej niż matczyną i mogą spowodować niedoczynność tarczycy u dziecka. Współczesne rekomendacje zalecają w powyższych przypadkach ultrasonograficzne monitorowanie płodu w celu oceny jego stanu tyreometabolicznego. Objawami wskazującymi na płodową dysfunkcję tarczycy są: wole, niewydolność i zaburzenia rytmu serca, obrzęk płodu, zaburzenia dojrzewania szkieletu, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego oraz wielowodzie. Ich wykrycie wymaga skorygowania dotychczasowego leczenia matki. Przedstawiamy dwa przypadki ciężarnych z nadczynnością tarczycy spowodowaną chorobą Gravesa i Basedowa, która przebiegała z wysokimi stężeniami przeciwciał przeciwko receptorowi TSH. W pierwszym przypadku ultrasonograficzne monitorowanie ciąży nie wykazywało płodowych zaburzeń czynności tarczycy i trafność obserwacji ultrasonograficznej potwierdził stan eutyreozy obserwowany u noworodka. W drugim przypadku badanie ultrasonograficzne wykazywało u płodu obecność wola o zwiększonym unaczynieniu, co wskazywało na płodową nadczynność tarczycy. Zwiększono dawkę tyreostatyku u matki a obserwacja dziecka po urodzeniu potwierdziła diagnozę ultrasonograficzną. W obu przypadkach ciężarnych z nadczynnością tarczycy i wysokimi stężeniami przeciwciał przeciwko receptorowi TSH, wynik ultrasonograficznego monitorowania płodu zdecydował o rozpoznaniu i postępowaniu.

Słowa kluczowe: matczyną choroba Gravesa-Basedowa, ultrasonografia płodu

Summary

Maternal Graves' disease with elevated anti-TSH receptor stimulating antibodies and antithyroid drug therapy can cause fetal thyroid dysfunction. Maternal thyroid stimulating antibodies can overstimulate fetal thyroid after 20. week of gestation when fetal TSH receptors become responsive to TSH and TSH receptor antibodies. On the other hand, transplacental passage of antithyroid drugs which influence fetal thyroid more than maternal, can cause fetal hypothyroidism. All contemporary guidelines recommend to perform fetal ultrasound monitoring in an attempt to recognize and treat fetal hypo- or hyperthyroidism. The signs of fetal thyroid dysfunction which can be diagnosed ultrasonographically include goiter, abnormalities of bone maturation and heart rate, cardiac failure, hydrops, intrauterine growth restriction and polyhydramnios. Herein we report two cases of pregnancies complicated by maternal Graves' disease with accompanied high titers of anti-TSH receptor antibodies. In the first case no abnormalities in fetal thyroid function were observed at ultrasonography and status of the child after delivery confirmed this diagnosis. In the second case fetal goiter with increased central vascularization, which was indicative for fetal hyperthyroidism was observed at ultrasonography. In consequence maternal antithyroid drug therapy was augmented. Further observation of the newborn confirmed the earlier diagnosis. In the both cases fetal ultrasound played a key role in diagnosing fetal thyroid status.

Key words: maternal Graves disease, fetal ultrasound

WSTĘP

Choroba Gravesa-Basedowa występująca u 0,1-0,4% ciężarnych stanowi szczególny problem diagnostyczny i leczniczy, ponieważ niesie zagrożenie dla matki i dziecka. Zarówno przeciwciała stymulujące receptor TSH (TSAb), będące czynnikiem etiologicznym tyreotoksykozy w tej chorobie, jak i tyreostatyki przechodzą przez łożysko i mogą powodować płodową oraz noworodkową dysfunkcję tarczycy. Podwyższone stężenia TSAb występują w większości przypadków aktywnej nadczynności tarczycy, ale mogą utrzymywać się nadal po przebyciu leczenia chirurgicznego i radioizotopowego, kiedy ciężarna jest w stanie eutyreozy lub kontrolowanej niedoczynności tarczycy. Współczesne rekomendacje dotyczące opieki nad ciężarną z chorobą tarczycy zalecają ultrasonograficzne monitorowanie płodu poczynając od 18-20 tygodnia ciąży w przypadkach, gdy stężenie TSAb w III trymestrze jest podwyższone lub ciężarna przyjmuje leki tyreostatyczne (1-5). Objawami płodowej dysfunkcji tarczycy, które można zarejestrować ultrasonograficznie, są: wole, niewydolność i zaburzenia rytmu serca, obrzęk płodu, zaburzenia dojrzewania kośćca, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu oraz wielowodzie. Przedstawiamy dwa przypadki ciąży powikłanej matczyną chorobą Gravesa-Basedowa, w których wyniki ultrasonograficznego monitorowania płodu wpłynęły znacząco na sposób leczenia ciężarnej.

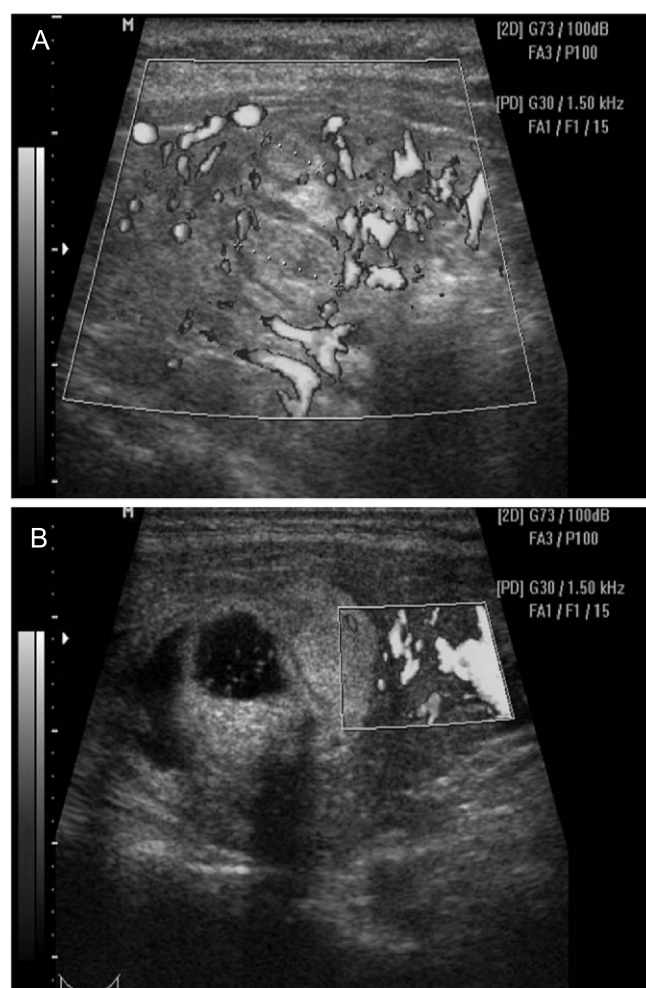
Przypadek 1

T.K., lat 31, wieloródka, palaczka tytoniu, z rozpoznaną 2 lata wcześniej nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, leczącą się nieregularnie, zaszła kolejny raz w ciążę. Od 18 tygodnia ciąży hospitalizowana w Oddziale Patologii Ciąży, a następnie Oddziale Endokrynologii Szpitala Bielańskiego z powodu dużego nasilenia nadczynności tarczycy. Wstępne badania hormonalne były następujące: TSH < 0,001 mIU/mL (norma: 0,35-4,0 mIU/mL), fT3 – 30 pg/mL (norma: 1,71-3,71 pg/mL), fT4 – 39,5 pmol/L (norma: 9-19 pmol/L), a stężenie TRAb – 30 IU/mL (norma < 1,8 IU/mL). Ponadto, u chorej stwierdzano cechy łagodnej orbitopatii tarczycowej oraz duże wole mięsaszowo-guzkowe o objętości 76 ml (ryc. 1). Ultrasonograficzna ocena płodu nie wykazywała innych nieprawidłowości poza zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Z uwagi na brak współpracy z pacjentką, konieczność stosowania wysokich dawek tyreostatyków oraz duże rozmiary wola, zdecydowano o przeprowadzeniu tyreoidektomii. Udany zabieg całkowitego wycięcia tarczycy wykonano przed 22 tygodniem ciąży. W okresie pooperacyjnym pacjentka była leczona substytucyjnie L-tyroksyną: stężenie fT4 utrzymywano w górnej granicy normy, TSH – poniżej 2,5 mIU/mL. Stężenie TRAb z bardzo wysokiego przed operacją obniżyło się w III trymestrze ciąży do 10,8 IU/mL. Mimo utrzymującego się wysokiego poziomu matczynej TRAb, ultrasonograficzne

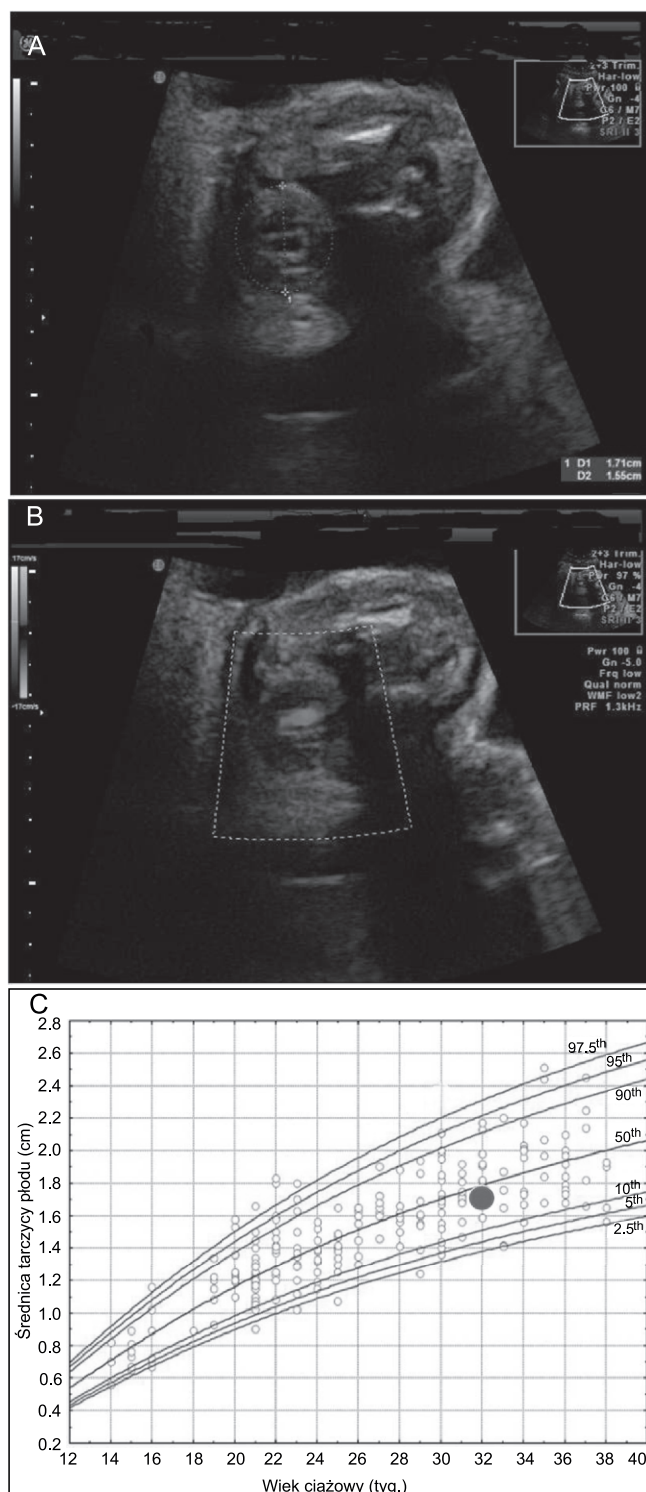
monitorowanie płodu nie wykazywało cech płodowej dysfunkcji tarczycy: wola (ryc. 2), zaburzeń rytmu serca, nieprawidłowości w układzie kostnym. Obserwowano natomiast cechy hipotrofii, które wiązano z nikotynizmem matki. W związku z brakiem objawów płodowej dysfunkcji tarczycy w badaniu usg nie zalecano ciężarnej przyjmowania tyreostatyków. Poród nastąpił o czasie siłami natury. Dziecko płci męskiej, zdrowe, z niską wagą urodzeniową wynoszącą 2210 g, otrzymało 9 pkt Apgar. Czynność tarczycy noworodka oceniana w drugiej dobie po urodzeniu i po miesiącu była prawidłowa: stężenie TSH w teście bibułowym wynosiło 1,98 mIU/L, badania w 30 dniu życia: TSH – 6,8 mIU/mL (norma: 1,0-8,5 mIU/mL), fT4 – 1,57 ng/dl (norma: 0,9-2,39 ng/dl), fT3 – 2,78 pg/ml (norma: 1,8-7,6 pg/mL). Dalszy rozwój dziecka według relacji matki był prawidłowy.

Przypadek 2

A.S., 30-letnia wieloródka, będąca w 38 tygodniu trzeciej ciąży znalazła się pod opieką przychodni poradni endokrynologicznej z powodu nadczynności tarczycy. Chorobę rozpoznano 5 miesięcy wcześniej, zalecono leczenie tyreostatyczne,



Ryc. 1. Ultrasonografia tarczycy pacjentki T.K. Cechy wola guzowatego oraz choroby Gravesa-Basedowa: zmiany ogniskowe, obniżona echogeniczność i zwiększone przepływy w miąższu okołoguzkowym.



Ryc. 2. Przypadek 1: ultrasonografia tarczycy płodu wykonana w 32 tygodniu ciąży: prawidłowe wymiary, brak zwiększonego unaczynienia (A, B). Nomogramy średnicy przekroju poprzecznego tarczycy płodu w zależności od wieku ciążowego (C) (6).

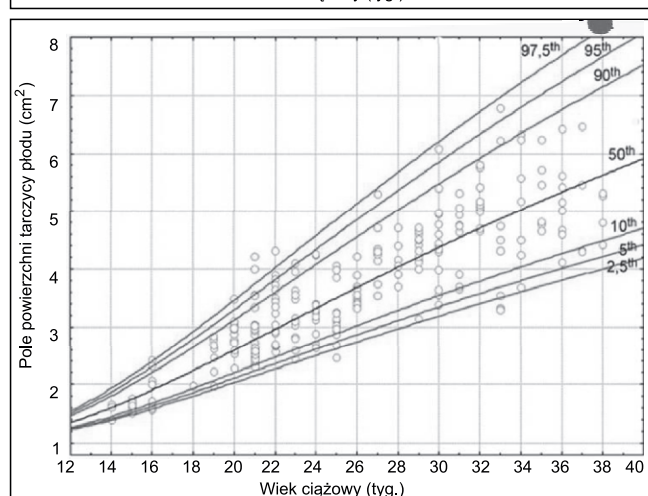
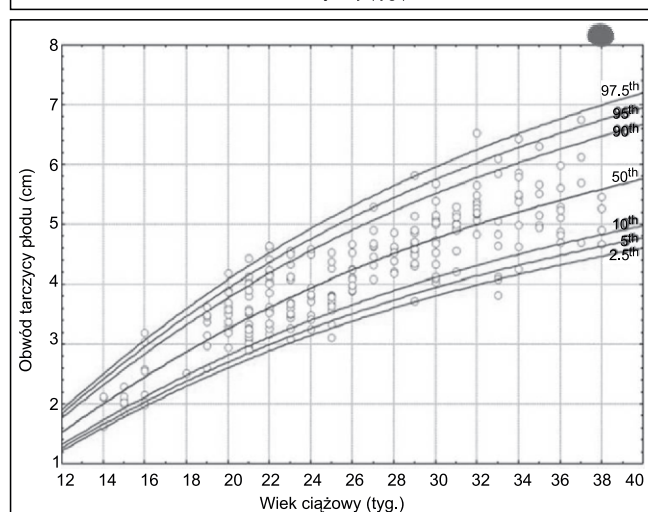
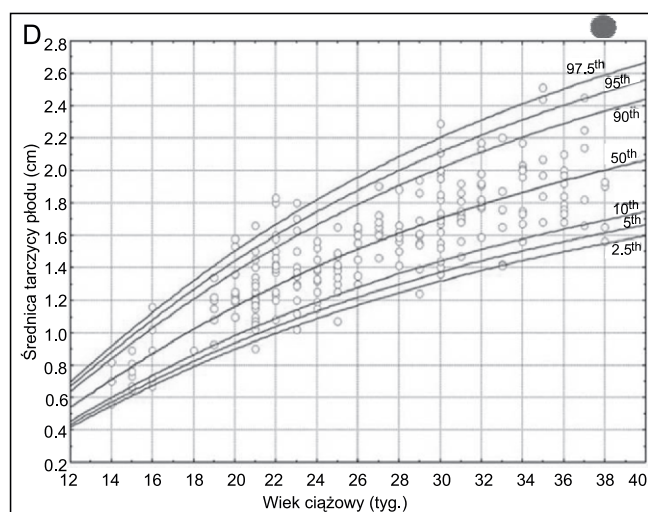
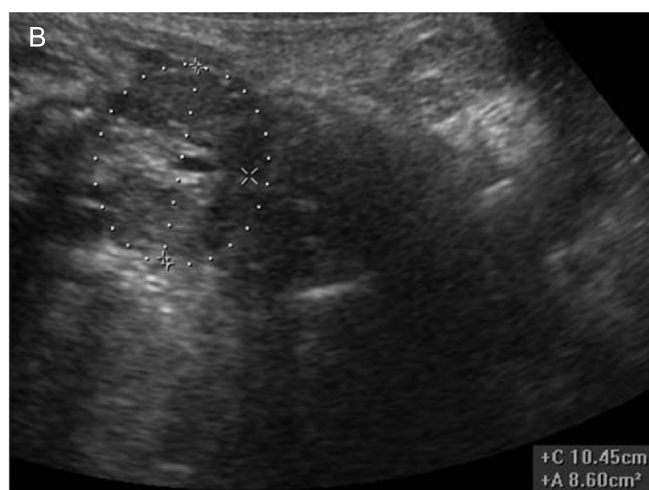
które pacjentka stosowała nieregularnie. Na podstawie objawów łagodnej orbitopatii tarczycowej, wola naczyniowego oraz podwyższonego stężenia TRAb rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa. Wstępne wyniki badań były następujące: TSH < 0,001 mIU/mL (norma: 0,35-4,0 mIU/mL), fT4 – 27,8 pmol/L (norma:

9-19 pmol/L), fT3 – 8,1 pg/mL (norma: 1,71-3,71 pg/mL), TRAb – 35,5 IU/mL (norma < 1,8 IU/mL). Ultrasonografia płodu wykazała obecność hipoechogenego wola z uogólnionym zwiększonym ukrwieniem (ryc. 3), poza tym rozwój dziecka był prawidłowy. Rozpoznano płodową nadczynność tarczycy, zalecono dalsze systematyczne przyjmowanie tiamazolu w dawce 15 mg/dzień. Pacjentka urodziła zdrową córkę siłami natury w 40 tygodniu ciąży. Wyniki badań noworodka uzyskane z krwi żyłnej w drugiej dobie życia były prawidłowe: TSH – 3,6 mIU/mL (norma: 1,79-9,69 mIU/mL), fT4 – 30 pmol/L (norma: 22-49 pmol/L), fT3 – 6,6 pg/ml (norma: 1,8-7,6 pg/mL).

Komentarz

W obydwu przedstawionych przypadkach matczyna choroba Gravesa-Basedowa przebiegająca z bardzo wysokimi stężeniami TRAb i wymagająca leczenia tyreostatycznego, a w pierwszym przypadku nawet operacyjnego, stanowiła ryzyko dla dziecka. Nieoczekiwanie, w pierwszym przypadku nie obserwowano zaburzeń czynności tarczycy u dziecka ani w okresie życia płodowego, ani po urodzeniu. Prawidłowość diagnozy podstawowej u płodu na podstawie monitorowania ultrasonograficznego potwierdził stan eutyreozy obserwowany u noworodka tuż po urodzeniu i po upływie miesiąca. Według obserwacji innych autorów zwiększone stężenie TRAb u matki, przynajmniej 2-4-krotnie powyżej normy, może powodować nadczynność tarczycy u dziecka (1, 3, 4). Brak takiego efektu w obserwowanym przypadku, w którym matka po operacji nie przyjmowała tyreostatyków i stężenie TRAb było podwyższone ponad 5-krotnie, można jedynie tłumaczyć pojawieniem się populacji przeciwciał przeciwireceptorowych o charakterze blokującym (7, 8). W drugim przypadku, dotyczącym ciężarnej z bardzo wysokimi stężeniami TRAb w III trymestrze, ultrasonografia wykazała uderzające zmiany w obrazie tarczycy płodu: powiększenie rozmiarów gruczołu, obniżenie echogeniczności i zwiększone ukrwienie. Taki sam obraz ultrasonograficzny tarczycy stwierdza się w blisko 80% przypadków choroby Gravesa-Basedowa u dorosłych. Analiza parametrów matczynych: stężenia fT4, fT3 i TRAb oraz dawki zażywanych tyreostatyków, pozwoliła na ustalenie rozpoznania płodowej nadczynności tarczycy i w konsekwencji zwiększenia dawki tiamazolu. Prawidłowość podjętego postępowania potwierdził stan eutyreozy u noworodka. Według obserwacji Luton i wsp. wysokie stężenie TRAb u matki oraz wole z uogólnionymi zwiększonymi przepływaniami i przyspieszone dojrzewanie kośćca u dziecka wskazują na płodową nadczynność tarczycy (9). Ryzyko płodowej nadczynności tarczycy dotyczy około 1-5% dzieci, których matki mają chorobę Gravesa-Basedowa. Częstość tego powikłania wynosi 1:50 000 ciąż.

Z kolei niskie stężenie TRAb u matki oraz wole ze zwiększonymi przepływaniami brzeżnymi i opóźnienie dojrzewania szkieletu u dziecka odpowiadają płodowej niedoczynności tarczycy. W przypadku matczynej choroby Gravesa-Basedowa lub leczenia tyreostatycznego obec-



Ryc. 3. Przypadek 2: ultrasonografia tarczycy płodu wykonana w 38 tygodniu ciąży: wole, obniżona echogeniczność i uogólnione zwiększone unaczynienie gruczołu tarczowego (A-C). Nomogramy średnicy, obwodu i pola powierzchni przekroju poprzecznego tarczycy płodu w zależności od wieku ciążowego (D) (6).

ność wola u płodu praktycznie zawsze wskazuje na płodową dysfunkcję tarczycy: nadczynność lub niedoczynność. Szacuje się, że czułość tego objawu wynosi 98%, specyficzność 100%, a dodatnia i ujemna wartość predykcyjna – odpowiednio 100 i 98%. Inne objawy dysfunkcji tarczycy u płodu, takie jak zaburzenia dojrzewania szkieletu i zaburzenia rytmu serca występują w 36 i 14% przypad-

ków i są objawami późnymi (9). Współcześnie, rozpoznanie wola u płodu opiera się na porównaniu uzyskanych pomiarów z opracowanymi normami wielkości tarczycy płodu dla poszczególnych tygodni ciąży lub wielkości płodu (6, 10, 11). Charakter ukrwienia wola oceniany badaniem Dopplera ułatwia różnicowanie pomiędzy płodową nadczynnością a niedoczynnością tarczycy (9, 12-14).

W podsumowaniu: przedstawione przypadki potwierdzają dużą wartość ultrasonograficznego monitorowania płodu w diagnostyce płodowych zaburzeń czynności

tarczycy spowodowanych chorobą matczyną i wskazują na konieczność współpracy interdyscyplinarnej: endokrynologa, ginekologa i neonatologa.

PIŚMIENNICTWO

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1-S47.
2. Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A et al.: Management of thyroid diseases during pregnancy. *Pol J Endocrinol* 2011; 62: 362-381.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander EK et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125.
4. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543-2565.
5. Sowiński J, Czupryniak L, Milewicz A et al.: Recommendations of the Polish Society of Endocrinology and Polish Diabetes Association for the management of thyroid dysfunction in type 1 and type 2 diabetes. *Pol J Endocrinol* 2013; 64: 73-77.
6. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P et al.: Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Europ J Obstet Gynecol Rep Biol* 2012; 162: 131-138.
7. Kung AWC, Jones BM: A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 514-518.
8. Kung AWC, Lau KS, Kohn LD: Epitope mapping of TSH receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3647-3653.
9. Luton D, Le Gac I, Vuillard E et al.: Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6093-6098.
10. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC et al.: Ultrasonography of the fetal thyroid. Nomograms based on biparietal diameter and gestational Age. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 613-617.
11. Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD et al.: Nomograms of fetal thyroid Measurements estimated by 2-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 193-199.
12. Nahum Z, Rakower Y, Weiner E, Shalev E: Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 159-165.
13. Luton D, Fried D, Sibony O et al.: Assessment of fetal thyroid function by colored Doppler echography. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 24-27.
14. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E et al.: Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 740-742.

otrzymano/received: 17.09.2013
zaakceptowano/accepted: 30.10.2013

Adres/address:
*Małgorzata Gietka-Czernel
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel.: +48 (22) 560-11-31
e-mail: malgietka@vp.pl