

©Borgis

*Kamila Tańska¹, Małgorzata Gietka-Czernel²

Ciąża u kobiety z nadczynnością tarczycy

Hyperthyroidism during pregnancy

¹Pododdział Diagnostyki Endokrynologicznej, Szpital Bielański, Warszawa
Ordynator Pododdziału: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

ciąża, matczyzna nadczynność tarczycy, zagrożenie dla płodu/novorodka

Keywords

pregnancy, maternal hyperthyroidism, fetal/neonatal risk

Streszczenie

Nadczynność tarczycy dotyczy ok. 2-3% kobiet ciężarnych. Spowodowana jest najczęściej tyreotoksykozą ciężarnych (1-3%) oraz chorobą Gravesa i Basedowa (0,1-1%), rzadziej wolem guzowatym lub chorobami trofoblastu. Nadczynność tarczycy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień, porodów przedwczesnych i martwych urodzeń. Może doprowadzić do niskiej wagi urodzeniowej oraz płodowej i noworodkowej dysfunkcji tarczycy, a u matki do nadciśnienia tętniczego, zastoinowej niewydolności serca, stanu przedrzucawkowego i przełomu tarczycowego. Z wyjątkiem tyreotoksykozy ciężarnych leczeniem z wyboru są tyreostatyki, a lekiem rekomendowanym do 16. tygodnia jest propyltiouracyl (PTU). W związku z obserwowaną hepatotoksycznością PTU, w dalszych tygodniach ciąży należy rozważyć zmianę leku na tiamazol. Zgodnie z rekomendacjami ATA początkowa dawka tyreostatyków wynosi: 5-30 mg/dobę tiamazolu i 100-600 mg/dobę PTU. Oba tyreostatyki wykazują potencjalnie działanie teratogenne. Czynność hormonalna tarczycy u ciężarnej powinna być oceniana co 2-4 tygodnie. U ciężarnych z jawną nadczynnością tarczycy bądź po leczeniu ablacyjnym zaleca się oznaczenie stężenia TRAb już na początku ciąży i ponownie pomiędzy 18. a 22. tygodniem. Ultrasonograficzne monitorowanie płodu jest wskazane od 20. tygodnia ciąży u ciężarnych z co najmniej 3-krotnie podwyższonymi stężeniami TRAb lub stosujących tyreostatyki. Uwidocznienie w badaniu ultrasonograficznym cech świadczących o płodowej dysfunkcji tarczycy obliuguje do zmiany dawkowania tyreostatyku lub jego całkowitego odstawienia. U noworodka, zaraz po urodzeniu należy oznaczyć stężenie TRAb we krwi pępowinowej, co w najbardziej czuły sposób pozwala przewidzieć ryzyko wystąpienia nadczynności tarczycy w kolejnych dniach. Ocena TSH, fT4 i fT3 powinna być przeprowadzona pomiędzy 3.-5. oraz 10.-14. dobą życia. Jawną noworodkową nadczynność tarczycy wymaga leczenia tiamazolem w dawce 0,2-1 mg/kg/dobę w 1-3 dawkach podzielonych.

S u m m a r y

Hyperthyroidism affects 2-3% of all pregnancies. The most common cause is gestational transient thyrotoxicosis (1-3%) and Graves' disease (0.1-1%), less common – multinodular goiter and gestational trophoblastic disease. Hyperthyroidism is associated with an increased risk of pregnancy loss, preterm delivery and stillbirths. It can lead to low birth weight, fetal and neonatal thyroid dysfunction and maternal congestive heart failure, hypertension, preeclampsia and thyroid storm. Hyperthyroidism should be treated with ATDs, except for gestational transient thyrotoxicosis. Propylthiouracil (PTU) is recommended through the first 16 weeks of gestation (WG). Later on, PTU should be switched to MMI due to possibility of PTU hepatotoxicity. Recommended initial doses of ATDs are: 5-30 mg daily of MMI and 100-600 mg of PTU. However, both ATDs have potential teratogenic effects. If the pregnant woman has hyperthyroidism or received ablation therapy in the past, a maternal TRAbs should be obtained at the beginning of pregnancy and again on 18 and 22 WG. Fetal ultrasound monitoring from 20th WG is recommended in pregnant woman with elevated TRAb at least 3 times the upper limit of normal or treated with ATD. When fetal thyroid dysfunction is diagnosed ATD therapy should be modified or withdrawn. In the newborn determination of TRAbs in cord blood is indicated. It can predict neonatal hyperthyroidism with high sensitivity. TSH, fT4 and fT3 should be measured at day 3 to 5 and repeated at day 10 to 14 of life. Overt neonatal hyperthyroidism requires treatment with MMI: 0.2-1 mg/kg/ per day in 1 to 3 divided doses.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Kamila Tańska
Pododdział Diagnostyki Endokrynologicznej
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. + 48 (22) 569-05-29
klinendo@cmkp.edu.pl

WSTĘP

Opieka nad kobietą ciężarną z nadczynnością tarczycy wciąż stanowi wyzwanie dla lekarza. Trudności w sprawowaniu opieki wynikają z odmiennej etiologii nadczynności tarczycy u ciężarnych, niejednoznacznych objawów choroby (u 70% kobiet nie stwierdza się typowych klinicznych objawów nadczynności), odmiennych wskazań do leczenia (nieleczenia utajonej tyreotoksykozy, niestosowania tyreostatyków w tyreotoksykozie ciężarnych), przeciwwskazania do leczenia ¹³¹I, innego doboru rodzaju i dawek tyreostatyków, które uwzględniałyby zarówno potrzeby matki, jak i dziecka. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na istotną rolę poradnictwa, którym należałoby objąć wszystkie kobiety z nadczynnością tarczycy będące w wieku rozrodczym. Powinno ono dotyczyć wyboru najlepszej metody leczenia w okresie przedkoncepcyjnym, edukacji na temat potencjalnie teratogennego działania tyreostatyków we wczesnym etapie ciąży oraz zaplanowania optymalnego okresu koncepcji, by zminimalizować zagrożenie, jakie stanowić może nadczynność tarczycy dla zdrowia kobiety ciężarnej i jej dziecka.

EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA

Nadczynność tarczycy rozpoznawana jest u ok. 2-3% kobiet ciężarnych. Najczęstszą jej przyczyną jest tyreotoksykoza ciężarnych ujawniająca się w przypadku 1-3% ciąży, a w drugiej kolejności choroba Gravesa i Basedowa występująca u ok. 0,1-1% ciężarnych (z czego jawna nadczynność dotyczy połowy przypadków). Do rzadszych przyczyn nadczynności tarczycy u kobiet ciężarnych należą wole guzowate oraz choroby trofoblastu, do której zalicza się: zaśniedział groniasty, zaśniedział inwazyjny, rak kosmówki i guz miejsca łożyskowego. Inne czynniki etiologiczne, tj. mutacje w obrębie receptora TSH (ang. *thyroid-stimulating hormone*) i hormonów tarczycy (HT), guz przysadki wydzielający tyreotropinę, podostre i ciche zapalenie tarczycy, czynne hormonalnie przerzuty zróżnicowanego raka tarczycy czy wole jajnikowe, należą do niezwykle rzadkości (1-4).

Tyreotoksykoza ciężarnych

Jest przejściową, najczęściej łagodną postacią nadczynności tarczycy, spowodowaną stymulującym efektem wysokich stężeń gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin* – hCG) na receptor TSH. Do jej wystąpienia predysponują: ciąża mnoga, niepowściągliwe wymioty ciężarnych oraz ciążowa choroba trofoblastyczna. Choroba jest najczęściej ograniczona do pierwszej połowy ciąży, jednakże u niektórych ciężarnych może utrzymywać się do końca II (4%), a nawet III trymestru ciąży (1,5%) (2). Tyreotoksykoza ciężarnych w przeciwieństwie do choroby Gravesa i Basedowa, z którą wymaga różnicowania, nie wpływa negatywnie na przebieg ciąży i stan dziecka. Nie obserwuje się charakterystycznych dla choroby Gravesa i Basedowa objawów, takich jak: wole, orbopatia, obrzęk przedgoleniowy i akropachia tarczycowa,

a stężenie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH jest negatywne (ang. *TSH receptor antibodies* – TRAb). U większości ciężarnych dochodzi do samoistnej normalizacji hormonów tarczycy ok. 14.-18. tygodnia ciąży i TSH ok. 19.-20. tygodnia ciąży, bez konieczności stosowania leczenia tyreostatycznego (1-4).

Choroba Gravesa i Basedowa

Choroba Gravesa i Basedowa, pomimo iż dotyka niewielkiego odsetka ciężarnych, jest istotnym problemem klinicznym ze względu na zagrożenie, jakie stanowi zarówno dla matki, jak i dziecka. Wykazuje charakterystyczną dynamikę przebiegu: w I trymestrze ciąży ulega zaostrzeniu, w II trymestrze zazwyczaj stabilizuje się, a w III trymestrze u 20-30% ciężarnych wchodzi w stan remisji, co pozwala na odstawienie leków przeciwtarczycowych (5). Nieleczona bądź źle kontrolowana jawna nadczynność tarczycy w przebiegu matczynej choroby Gravesa i Basedowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień, przedwczesnych porodów i martwych urodzeń. U dziecka może być przyczyną niskiej wagi urodzeniowej, płodowej lub noworodkowej nadczynności lub niedoczynności tarczycy, a u matki nadciśnienia tętniczego, zastoinowej niewydolności serca, stanu przedzrzucawkowego oraz przełomu tarczycowego (1-4).

Wole guzowate nadczynne

W populacjach dotkniętych łagodnym lub umiarkowanym niedoborem jodu (6, 7) może dochodzić do rozwoju nadczynności tarczycy na podłożu pojedynczego bądź mnogich guzów autonomicznych. Jest to rzadka przyczyna nadczynności tarczycy u osób < 40. roku życia (8-10), niemniej jednak w odosobnionych przypadkach może być przyczyną nadczynności tarczycy u ciężarnych. Należy brać ją pod uwagę w przypadku klinicznych lub ultrasonograficznych cech wola guzowatego i negatywnych stężeń TRAb. W przeciwieństwie do choroby Gravesa i Basedowa, nadczynność na tym podłożu nie wykazuje charakteru samoograniczającego się (5), choć ma zazwyczaj mniejsze nasilenie i mniej burzliwy przebieg. W przypadku jawnej nadczynności wymaga leczenia tyreostatycznego zwykle przez cały okres trwania ciąży. Terapia ¹³¹I jest bezwzględnie przeciwwskazana.

Mutacje receptora TSH

Rodien i wsp. oraz Coulon i wsp. (11, 12) opisali przypadki rodzinie występującej nawrotowej nadczynności tarczycy, ograniczonej wyłącznie do okresu ciąży, określanej jako dziedziczna ciążowa nadczynność tarczycy. Odpowiedzialna za nią mutacja receptora TSH (K183R/N) powoduje jego zwiększoną wrażliwość na działanie prawidłowych stężeń hCG. Prowadzi to do jawnej nadczynności tarczycy z silnie wyrażonymi niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, niezależnie od trymestru ciąży. W przeciwieństwie do choroby Gravesa i Basedowa stężenia TRAb są negatywne, a obraz ultrasonograficzny tarczycy jest niecharakterystyczny. Leczenie tyreostatyczne konieczne jest przez

cały okres trwania ciąży, a w okresie poporodowym funkcja tarczycy normalizuje się samoistnie.

OPORNOŚĆ NA HORMONY TARCZYCY

Interesujące doniesienia dotyczące tyreotoksykozy u kobiety ciężarnej płyną z prac poświęconych zespołowi oporności na hormony tarczycy (ang. *resistance to thyroid hormone* – RTH) (13-17), w większości przypadków spowodowanego mutacją genu receptora β dla hormonów tarczycy (ang. *thyroid hormone receptor β gene mutation* – THR- β). Pod względem laboratoryjnym RTH charakteryzuje się podwyższonymi stężeniami fT4 i fT3, bez towarzyszącej supresji TSH, które jest zazwyczaj prawidłowe lub nieznacznie podwyższone. Obraz kliniczny najczęściej odpowiada eutyreozie, ale w przypadku przysadkowej oporności na HT występują objawy nadczynności tarczycy, najczęściej pod postacią nadpobudliwości, chudnięcia i zespołu tarczycowo-sercowego. Cechą charakterystyczną jest obecność wola o charakterze mięszowym lub guzowatym. Istotną kwestią w opiece nad ciężarną dotkniętą RTH jest przeprowadzenie diagnostyki prenatalnej celem ustalenia genotypu dziecka, który określa się na podstawie płodowego DNA uzyskanego drogą amniopunkcji lub biopsji kosmówki. Zagrożenie dla dziecka stanowi bowiem sytuacja, kiedy nie dziedziczy ono mutacji THR- β po matce. W wyniku narażenia na nadmierne ilości matczyne HT przechodzących przez łożysko, u dzieci takich po urodzeniu obserwowano supresję TSH oraz niską wagę urodzeniową wynikającą z przebytej tyreotoksykozy w życiu płodowym. Wykazano, że zastosowanie u ciężarnej z RTH leczenia tyreostatycznego prowadzącego do obniżenia matczynej fT4 do poziomu nieprzekraczającego 20-50% górnej normy w przypadkach, kiedy dziecko nie było dotknięte mutacją THR- β , zapobiegało niskiej masie urodzeniowej i supresji TSH u noworodka (13, 16).

ZASADY LECZENIA I TERATOGENNOŚĆ LEKÓW PRZECIWTARCZYCOWYCH

Podstawowym sposobem leczenia kobiet ciężarnych z jawną nadczynnością tarczycy, niezwiązaną z tyreotoksykozą ciężarnych, jest stosowanie tyreostatyków (ang. *antithyroid drugs* – ATDs). Leczenie ^{131}I jest w tym czasie bezwzględnie przeciwwskazane, a tyreoidektomię w II tryestrze ciąży wykonuje się jedynie w wyjątkowych przypadkach. Należą do nich: konieczność długotrwałego stosowania wysokich dawek ATDs dla uzyskania stanu eutyreozy, nietolerancja obu leków oraz brak współpracy z chorą. Zasadą leczenia kobiety ciężarnej jest stosowanie możliwie najmniejszej skutecznej dawki ATD, utrzymującej stężenie fT4 na górnej granicy normy lub nieco powyżej (nie należy kierować się niskim stężeniem TSH). W świetle opublikowanych w 2017 roku najnowszych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (American Thyroid Association – ATA) preferowanym lekiem do 16. tygodnia ciąży jest nadal propylotiouracyl (PTU), jednakże z uwagi na coraz większą ilość danych dotyczących hepatotok-

syczności związanej z jego stosowaniem, w II tryestrze zaleca się rozważenie zmiany PTU na tiamazol. Początkowa dawka tyreostatyków zależy od stopnia nasilenia nadczynności tarczycy i obecnie wynosi: dla tiamazolu 5-30 mg/dobę (śr. 10-20 mg/dobę) w 1 dawce lub 2-3 dawkach w cięższych przypadkach oraz dla PTU 100-600 mg/dobę (śr. 200-400 mg/dobę) w 2-3 dawkach. Przy konieczności przejścia z jednego leku na drugi należy kierować się zasadą, według której 5 mg tiamazolu jest równoważne 100 mg PTU (1:20). Najnowsze wytyczne ATA dopuszczają również całkowite odstawienie tyreostatyku na początku ciąży u kobiety z chorobą Gravesa i Basedowa leczoną tyreostatycznie podtrzymującymi, małymi dawkami tiamazolu ($\leq 5-10$ mg/dobę) lub PTU ($\leq 100-200$ mg/dobę) od minimum 6 miesięcy, z towarzyszącym niskim/negatywnym mianem TRAb. Wymaga to jednak częstszej kontroli czynności tarczycy – średnio co 2 tygodnie – i ma na celu ochronę dziecka przed potencjalnie teratogennym działaniem tych leków (1). Najnowsze doniesienia z 2014 roku Narodowego Duńskiego Rejestru obejmującego 817 093 dzieci urodzonych w latach 1996-2008 wskazują bowiem na podobny odsetek wad wrodzonych spowodowanych narażeniem na oba tyreostatyki: 2-4% przy stosowaniu tiamazolu (szczególnie między 6. a 10. tygodniem ciąży) i 2-3% przy stosowaniu PTU (17). Rozwój *aplasia cutis congenita* i embriopatii metimazolowej w wyniku narażenia na tiamazol są dobrze znane w dotychczasowej literaturze (18-23). Stosowanie PTU powiązane z rozwojem wad w obrębie twarzy, szyi i układu moczowego (17, 24-25) (tab. 1).

Tab. 1. Wady rozwojowe związane z narażeniem na działanie tyreostatyków w życiu płodowym

Tiamazol	Propylotiouracyl
<p><i>Aplasia cutis congenita</i> – ubytek owłosionej skóry głowy śr. do 3 cm.</p> <p>Embriopatia metimazolowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> – defekty w obrębie twarzy (mały nos z szeroką podstawą, mocno wygięte łuki brwiowe, zniekształcenia małżowiny usznej), – niedrożność nozdrzy tylnych, – niedrożność przełyku, – przetoka tchawiczoprzełykowa, – przepuklina pępowa, – wady przewodu pokarmowego, – ubytki w przegrodzie międzykomorowej, – niewykształcenie brodawek sutkowych 	<ul style="list-style-type: none"> – zagłębienie/torbiel przeduszną, – przetoka/torbiel skrzepopochodna, – przetoka pęcherzowo-pochwowa, – zastawka cewki tylnej (u chłopców), – poszerzenie miedniczek nerkowych, – wrodzone wodonercze, – pojedyncze torbiele nerek, – jednostronna agenezja/dysgenезja nerki

Ponadto u kobiety ciężarnej dopuszczalne jest stosowanie małych dawek β -blokerów, np. propranololu w dawce 10-40 mg (co 6-8 h) przez okres 2-6 tygodni, co znajduje szczególne zastosowanie w przypadku tyreotoksykozy ciężarnych, ciężkiej nadczynności tarczycy niezależnie od przyczyny oraz przygotowania do zabiegu operacyjnego. Stosowanie β -blokerów przez dłuższy okres czasu lub w końcowym okresie ciąży

może być związane z hipotrofią łożyska, przedwczesną czynnością skurczową macicy, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, płodową i noworodkową bradykardią, a także zaburzeniami oddychania i hipoglikemią u noworodka (1-5, 8). W przypadku objawów związanych z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych najczęściej wystarczające jest stosowanie leczenia objawowego polegającego na odpowiednim nawodnieniu oraz kontroli gospodarki elektrolitowej. U ciężarnych leczonych L-tyroksyną po przebytych leczeniu ablacyjnym z powodu choroby Gravesa i Basedowa, u których w drugiej połowie ciąży stwierdza się co najmniej 3-krotnie podwyższone stężenia TRAb i cechy ultrasonograficzne nadczynności tarczycy u płodu, należy dołączyć tiamazol celem leczenia dysfunkcji tarczycy dziecka. U matek karmiących dopuszczalne jest stosowanie obu leków przeciwtarczycowych: tiamazolu do 20 mg/dobę (lek preferowany z uwagi na hepatotoksyczność PTU) i PTU do 450 mg/dobę (1).

MONITOROWANIE CIĘŻARNEJ I PŁODU

Kontrola czynności hormonalnej (TSH, fT4 i fT3) powinna się odbywać średnio co 4 tygodnie (co 2-4 tygodnie na początku leczenia, a po zadowalającym wyrównaniu stężenia wolnych hormonów tarczycy co 4-6 tygodni). Ważnym aspektem postępowania u ciężarnej z chorobą Gravesa i Basedowa jest oznaczenie TRAb mających zdolność do przechodzenia przez łożysko. Ich co najmniej 3-krotnie podwyższone stężenie (wg ATA, wg Endocrine Society – 2-3 krotnie, wg Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego – co najmniej 5-krotnie) w II i III trymestrze ciąży stanowi bowiem zagrożenie rozwojem płodowej i noworodkowej nadczynności tarczycy. Dotychczas zalecano, by takie oznaczenie wykonać między 20. a 24. tygodniem ciąży (3, 4). Obecnie uważa się, że u kobiet przyjmujących tyreostatyki lub leczonych w przeszłości z powodu choroby Gravesa i Basedowa (¹³¹I, tyreidektomia) stężenie TRAb powinno zostać oznaczone już na początku ciąży, a następnie powtórzone między 18. a 22. tygodniem. Gdy w tym czasie wykrywa się podwyższone stężenia bądź nadal istnieje konieczność stosowania tyreostatyków, zaleca się wykonanie kolejnego oznaczenia między 30. a 34. tygodniem. W przypadku podwyższonych stężeń TRAb lub konieczności stosowania tyreostatyków, w drugiej połowie ciąży (od 20. tygodnia) należy wdrożyć ultrasonograficzne monitorowanie płodu. Zaleca się, by ocena stanu płodu odbywała się co 4-6 tygodni lub częściej, gdy zachodzi taka konieczność, do czasu zakończenia ciąży (1). Ocena ultrasonograficzna płodu powinna obejmować ocenę: tarczycy pod kątem obecności wola i jego unaczynienia, układu krążenia z pomiarem czynności serca, dojrzałości kośćca i stopnia wzrastania w stosunku do wieku ciążowego, ruchliwości dziecka oraz objętości płynu owodniowego (1-4).

WPŁYW NADCZYNNOSCI TARCZYCY MATKI NA STAN PŁODU I NOWORODKA

Zagrożenia dla dziecka wynikające z nadczynności tarczycy związane są z przepuszczalnością łożyska

dla TRAb, matczynych hormonów tarczycy i tyreostatyków, mogących prowadzić do płodowej i noworodkowej nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

Płodowa/novorodkowa nadczynność tarczycy

Obserwowana jest u 1-5% dzieci matek z chorobą Gravesa i Basedowa – aktywną bądź po przebytych leczeniu ablacyjnym (1, 2, 26). Płodowa nadczynności tarczycy związana z przechodzeniem przez łożysko TRAb o charakterze stymulującym może rozwijać się od 20. tygodnia ciąży, po wykształceniu się receptora TSH w gruczole tarczycy dziecka. U noworodka może ujawniać się zaraz po urodzeniu lub po wygaśnięciu działania tyreostatyków podanych matce, co następuje najczęściej ok. 10. doby życia (5). Cechami ultrasonograficznymi płodowej nadczynności tarczycy są: wole ze zwiększonym centralnym przepływem (najwcześniejszy i najbardziej czuły objaw nadczynności tarczycy) (27-29), tachykardia > 160-170/min, kardiomegalia, obrzęk płodu, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu (ang. *intrauterine growth restriction* – IUGR), przedwczesne dojrzewanie kośćca pod postacią pojawienia się jąder kostnienia w dystalnym odcinku kości udowej < 31. tygodnia ciąży, przedwczesne zarastanie szwów czaszkowych oraz zmniejszona ruchliwość dziecka (1-5). Wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii z 2016 roku (American Academy of Pediatrics) podkreślają ważność oznaczenia u noworodka stężenia TRAb z krwi pępowinowej zaraz po urodzeniu, co w najbardziej czuły sposób pozwala przewidywać wystąpienie noworodkowej nadczynności tarczycy. Ocena czynności tarczycy (TSH, fT4 i fT3) powinna zostać przeprowadzona między 3.-5. oraz 10.-14. dobą życia. Noworodkowa jawna nadczynność tarczycy wymaga leczenia tiamazolem 0,2-1 mg/kg/dobę (śr. 0,2-0,5 mg/kg/d) w 1-3 dawkach podzielonych. W przypadku stwierdzenia tachykardii, nadciśnienia tętniczego lub problemów z karmieniem dopuszczalne jest dołączenie propranololu w dawce 2 mg/kg/dobę, podzielonej co 12 h. W ciężkich przypadkach konieczne może być podanie płynu Lugola w dawce 1 kropla co 8 h lub prednizolonu w dawce 2 mg/kg/dobę, podzielonej co 12-24 h. Noworodkowa nadczynność tarczycy ma charakter samoograniczający, a długość jej trwania uzależniona jest od szybkości zanikania z krążenia dziecka przeciwciał TRAb, co trwa średnio od 1 do 3 miesięcy. Dzieci z przebytą w życiu płodowym nadczynnością tarczycy zagrożone są rozwojem centralnej niedoczynności tarczycy (30).

Płodowa/novorodkowa niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy u dziecka może rozwijać się na skutek leczenia tyreostatycznego matki prowadzącego do obniżenia matczynego stężenia fT4 do zakresu dolnych 2/3 normy lub poniżej, przy niskim bądź negatywnym stężeniu TRAb. Ultrasonograficznymi objawami sugerującymi płodową niedoczynność tarczycy są: wole o zwiększonym ukrwieniu obwodowym

lub braku zwiększonego unaczynienia, bradykardia < 120/min, IUGR, opóźnienie dojrzewania kośćca pod postacią braku jąder kostnienia w dystalnym odcinku kości udowej > 33. tygodnia ciąży, nadmierna ruchliwość płodu oraz wielowodzie (1-5). W przypadku podejrzenia płodowej niedoczynności tarczycy należy zmniejszyć dawkę tyreostatyku podawanego matce bądź całkowicie go odstawić. W ciężkich przypadkach może być konieczne doowodniowe podanie L-tyroksyny w dawce 200-600 μg /dawkę co 1-2 tygodnie (2). Noworodkowa niedoczynność tarczycy związana z leczeniem tyreostatycznym matki zazwyczaj ustępuje szybko bez leczenia, ale w wybranych przypadkach należy włączyć L-tyroksynę w dawce 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$ w ciągu 2 pierwszych tygodni życia (1, 30).

ZALECENIA DLA KOBIET Z NADCZYNNOCIĄ TARCZYCY PLANUJĄCYCH CIĄŻĘ

Rekomendacje towarzystw endokrynologicznych zgodnie podkreślają, że ciąża u kobiety z aktywną nadczynnością tarczycy bądź wywiadem przebytego leczenia ablacyjnego powinna zostać zaplanowana w okresie eutyreozy. Kobiety z nadczynno-

ścią tarczycy będące w wieku rozrodczym powinny zostać objęte poradnictwem odnośnie sposobu jej leczenia oraz konieczności stosowania przez ten czas skutecznej antykoncepcji. Obecnie zaleca się leczenie ^{131}I bądź leczenie operacyjne (w przypadku wysokich stężeń TRAb, dużego wola lub znacznego nasilenia choroby) lub leczenie tyreostatykami. Przy wyborze terapii należy uwzględnić wady i zalety każdej z metod leczenia, a także planowany czas zajścia w ciążę. Kobieta, która zachodzi w ciążę w trakcie leczenia tyreostatycznego, powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem endokrynologiem (1-4).

PODSUMOWANIE

Postępowanie dotyczące monitorowania i leczenia kobiety ciężarnej z nadczynnością tarczycy powinno uwzględnić zarówno aspekty mające wpływ na zdrowie matki, jak i dziecka. Z tego względu w sprawowaniu opieki nad kobietą ciężarną i jej dzieckiem, w czasie ciąży i po porodzie niezbędna jest współpraca endokrynologa, ginekologa-położnika i neonatologa.

PIŚMIENNICTWO

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 3: 315-389.
- Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A et al.: Management of thyroid diseases during pregnancy. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 362-381.
- 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.
- 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(8): 2543-2565.
- Gietka-Czernel M, Jastrzębska H: Rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. Biblioteka Lekarza Praktyka. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2002: 223-247.
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L et al.: Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 13-27.
- Laurberg P, Pedersen K, Vestergaard H et al.: High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229(5): 415-420.
- Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 238-249.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N et al.: Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 801-809.
- Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O et al.: Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899-905.
- Rodien P, Bremont C, Sanson ML et al.: Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998; 339: 1823-1826.
- Coulon AL, Savagner F, Briet C et al.: Prolonged and severe gestational thyrotoxicosis due to enhanced hCG sensitivity of a mutant thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 10-11.
- Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S: Approach to the Patient with Resistance to Thyroid Hormone and Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7): 3094-3102.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ: The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 348-399.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ et al.: The syndromes of resistance to thyroid hormone: update 1994. [In:] Braverman LE, Refetoff S (eds.): *Endocrine Reviews Monographs*. The Endocrine Society, Bethesda: 336-343.
- Pappa T, Anselmo J, Mamanasiri S et al.: Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10): 3775-3782.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P: Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4373-4381.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P: Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014; 10: 1533-1540.
- Andersen SL, Laurberg P: Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(5): C1-C3.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M et al.: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E337-E341.
- Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S: Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet A* 2005; 132A(2): 130-135.
- Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T et al.: Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2396-2403.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E et al.: Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83(1): 43-46.
- Andersen SL, Laurberg P: Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(5): C1-C3.
- Laurberg P, Andersen SL: Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol* 2014; 171(1): R13-R20.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5): 702-755.
- 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.
- Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P et al.: Hyperthyroidism during pregnancy – the role of measuring maternal TSH receptor antibodies and foetal ultrasound monitoring. *Endokrynol Pol* 2014; 65(4): 259-268.
- Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P et al.: Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 131-138.
- Van der Kaay D, Wasserman J, Palmert M: Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics* 2016; 137(4): e20151878.