



Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży

Management of thyroid diseases during pregnancy

Zalecenia postępowania w chorobach tarczycy w ciąży przygotowane przez Zespół Ekspertów do spraw Opieki Tyreologicznej w Cięży pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Konsultantów Krajowych w dziedzinie Endokrynologii oraz Położnictwa i Ginekologii

Redaktorzy

Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Andrzej Lewiński, Andrzej Milewicz, Stanisław Radowski, Ryszard Poręba, Małgorzata Karbownik-Lewińska, Marta Kostecka-Matyja, Małgorzata Trofimiuk-Müldner, Dorota Pach, Arkadiusz Zygmunt

Współautorzy

Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Elżbieta Bandurska-Stankiewicz, Ewa Bar-Andziak, Tomasz Bednarczuk, Monika Buziak-Bereza, Krzysztof Drewno, Małgorzata Gietka-Czernel, Maria Górka, Helena Jastrzębska, Roman Junik, Małgorzata Karbownik-Lewińska, Marta Kostecka-Matyja, Andrzej Lewiński, Andrzej Milewicz, Janusz Nauman, Marek Niedziela, Dorota Pach, Ryszard Poręba, Alfred Reroń, Stanisław Radowski, Jerzy Sowiński, Krzysztof Sworczak, AnHELLI Syrenicz, Małgorzata Trofimiuk-Müldner, Wojciech Zgliczyński, Arkadiusz Zygmunt

Abstract

The management of thyroid disorders during pregnancy is one of the most frequently disputed problems in modern endocrinology. It is widely known that thyroid dysfunction may result in subfertility, and, if inadequately treated during pregnancy, may cause obstetrical complications and influence fetal development.

The 2007 Endocrine Society Practice Guideline endorsed with the participation of the Latino America Thyroid Association, the American Thyroid Association, the Asia and Oceania Thyroid Association and the European Thyroid Association, greatly contributed towards uniformity of the management of thyroid disorders during pregnancy and postpartum. Despite the tremendous progress in knowledge on the mutual influence of pregnancy and thyroid in health and disease, there are still important areas of uncertainty. There have been at least a few important studies published in the last 3 years, which influenced the thyroidal care of the expecting mother. It should also be remembered that guidelines may not always be universally applied in all populations with different ethnical, socio-economical, nutritional (including iodine intake) background or exposed to different iodine prophylaxis models.

The Task Force for development of guidelines for thyroid dysfunction management in pregnant women was established in 2008. The expert group has recognized the following tasks: development of the coherent model of the management of thyroid dysfunction in pregnant women, identification of the group of women at risk of thyroid dysfunction, who may require endocrine care in the preconception period, during pregnancy and postpartum – that is in other words, the development of Polish recommendations for targeted thyroid disorder case finding during pregnancy, and the development of Polish trimester-specific reference values of thyroid hormones.

Comprehensive Polish guidelines developed by the Task Force are to systematize the management of the thyroid disorders in pregnant women in Poland. (*Pol J Endocrinol* 2011; 62 (4): 362–381)

Key words: endocrine care, thyroid disorders, obstetrical complications, fetal development

Streszczenie

Jednym z aktualnie szeroko dyskutowanych problemów współczesnej endokrynologii jest opieka tyreologiczna nad kobietą ciężarną. Powszechnie wiadomo, że dysfunkcja tarczycy może być przyczyną zaburzeń płodności, a nieleczona prawidłowo w czasie ciąży zwiększa ryzyko powikłań położniczych oraz ma wpływ na rozwój płodu.

Opublikowane w 2007 roku wytyczne Towarzystwa Endokrynologicznego (Endocrine Society), opracowane przy współdziałaniu Towarzystwa Tyreologicznego Ameryki Łacińskiej (LATS), Towarzystwa Tyreologicznego Azji i Oceanii (AOTA), Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA) oraz Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ETA), w dużym stopniu usystematyzowały zasady postępowania w chorobach tarczycy w czasie ciąży i w okresie poporodowym. Pomimo ogromnego postępu wiedzy na temat wzajemnego wpływu ciąży i funkcji gruczołu tarczowego w zdrowiu i chorobie, jaki osiągnięto w ciągu ostatnich kilkunastu lat, nadal pewne obszary wymagają dalszych badań. W ciągu 3 lat, które minęły od publikacji wytycznych, przybyło danych, które wpłynęły na niektóre zasady prowadzenia ciąży i opieki nad kobietą ciężarną z chorobą tarczycy. Wytyczne nie zawsze mają charakter uniwersalny i nie mogą być w prosty sposób transponowane na społeczeństwa różnicowane etnicznie i ekonomicznie, o odmiennych zwyczajach dietetycznych, w tym w spożyciu nośników jodu, oraz stosujące odmienne modele profilaktyki jodowej.



Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Medical College, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Poland, tel/fax: +48 (12) 424 75 00, e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

W 2008 roku powołano Zespół Ekspertów do spraw Opieki Tyreologicznej w Ciąży. Za cele prac Zespołu przyjęto: opracowanie modelu opieki nad ciężarną z zaburzeniami funkcji tarczycy, określenie grupy kobiet z ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy wymagających oceny tyreologicznej podczas planowania ciąży, w trakcie jej trwania oraz w okresie poporodowym — czyli przygotowanie polskich wskazań do badań przesiewowych oraz ustalenie wartości referencyjnych stężeń hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży. Opracowane przez Zespół wytyczne systematyzują zasady opieki tyreologicznej nad kobietą ciężarną w Polsce.

(Endokrynol Pol 2011; 62 (4): 362–381)

Słowa kluczowe: opieka endokrynologiczna, zaburzenia czynności tarczycy, powikłania położnicze, rozwój płodu

Wstęp

Jednym z aktualnie szeroko dyskutowanych problemów współczesnej endokrynologii jest opieka tyreologiczna nad kobietą ciężarną. Powszechnie wiadomo, że dysfunkcja tarczycy może być przyczyną zaburzeń płodności, a nieleczona prawidłowo w czasie ciąży zwiększa ryzyko powikłań położniczych oraz ma wpływ na rozwój płodu. Dotychczas w Polsce nie opracowano kompleksowych zaleceń dotyczących opieki tyreologicznej nad ciężarną. Wychodząc na przeciw oczekiwaniom polskich lekarzy endokrynologów i położników, podczas XIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, który odbył się we Wrocławiu w dniach 25–28 września 2008 roku, powołano Zespół Ekspertów do spraw Opieki Tyreologicznej w Ciąży*.

Za cele prac Zespołu przyjęto:

- opracowanie modelu opieki nad ciężarną z zaburzeniami funkcji tarczycy;
- określenie grupy kobiet z ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy wymagających oceny tyreologicznej podczas planowania ciąży, w trakcie jej trwania oraz w okresie poporodowym — czyli przygotowanie polskich wskazań do badań przesiewowych;
- ustalenie wartości referencyjnych stężeń hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.

Opublikowane w 2007 roku wytyczne Towarzystwa Endokrynologicznego (*The Endocrine Society*), opracowane przy współudziale Towarzystwa Tyreologicznego Ameryki Łacińskiej (*LATS, Latin American Thyroid Society*), Towarzystwa Tyreologicznego Azji i Oceanii (*AOTA, Asia and Oceania Thyroid Association*), Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (*ATA, American Thyroid Association*) oraz Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (*ETA, European Thyroid Association*) [1], w dużym stopniu usystematyzowały zasady postępowania w chorobach tarczycy w czasie ciąży i w okresie poporodowym. Autorzy wytycznych podkreślają jednak fakt, iż pomimo ogromnego postępu wiedzy na temat wzajemnego wpływu ciąży i funkcji gruczołu tarczowego w zdrowiu i chorobie, jaki osiągnięto w ciągu ostatnich kilkunastu lat, pewne obszary wymagają dalszych badań. W ciągu 3 lat, które minęły od publikacji wytycznych, przybyło danych mogących wpłynąć na niektóre zasady prowadzenia

ciężarnej z chorobą tarczycy. Należy pamiętać, że wytyczne nie zawsze mają charakter uniwersalny i nie mogą być w prosty sposób transponowane na różne populacje. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie etniczne i ekonomiczne społeczeństw, różnice zwyczajów dietetycznych, w tym w spożyciu nośników jodu, oraz odmienne modele profilaktyki jodowej stosowane w różnych krajach, wydaje się konieczne opracowanie polskich zasad postępowania w chorobach tarczycy u kobiety ciężarnej.

Badania diagnostyczne chorób tarczycy u kobiet w ciąży

Ze względu na zmiany stężeń tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i hormonów tarczycy (HT) w ciąży i występowanie wielu czynników mogących modyfikować oznaczenia testów tarczycowych (w tym leków stosowanych w ciąży oraz przed planowaną ciążą, np. przy leczeniu niepłodności), ocena funkcji tarczycy w ciąży stanowi istotny problem kliniczny.

W opiece nad ciężarną najwięcej kontrowersji pojawia się w związku z ustaleniem właściwych wartości referencyjnych stężeń TSH i HT w poszczególnych trymestrach ciąży oraz z izolowaną hipotyroksynemią w II i III trymestrze ciąży.

Najważniejszymi zmianami fizjologicznymi zachodzącymi w okresie ciąży, które wpływają na wyniki badań hormonalnych, są:

- wzrost stężenia białek wiążących hormony tarczycy, przede wszystkim globuliny wiążącej tyroksynę (TBG, *thyroxine-binding globulin*). Zjawisko to jest wtórne do wzrostu stężenia estrogenów obserwowanego już od pierwszych tygodni ciąży. Ponadto wzrost sialilacji TBG prowadzi do zmniejszenia jej klirensu. Konsekwencją jest wzrost stężenia całkowitych HT. W niewielkim stopniu zjawisko to wpływa na stężenie wolnych hormonów, choć oprócz niedoboru jodu może być przyczyną relatywnej hipotyroksynemii w drugiej połowie ciąży (w przypadku gdy stężenie wolnych hormonów oznacza się metodami immunologicznymi);
- wzrost stężenia gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*), z maksymalnymi stę-

żeniami osiąganymi pod koniec I trymestru ciąży (10.–12. tydzień). Łożyskowy hormon hCG ma słabe właściwości tyreotropowe i w dużym stężeniu może oddziaływać na komórkę pęcherzykową tarczycy (tyreocyt) podobnie jak TSH. Konsekwencją wzrostu hCG jest obniżanie stężenia TSH, czasami poniżej 0,1 mIU/l, oraz u części ciężarnych wzrostu stężenia wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trijodotyroniny (FT3) powyżej górnego zakresu normy, wymagający różnicowania z innymi przyczynami tyreotoksykozy;

- zwiększone wydalanie jodu z moczem w skutek zwiększenia filtracji kłębkowej (o około 50% w 15. tygodniu ciąży) oraz zwiększony klirens tarczycowy jodu i jego przechodzenie do jednostki płodowo-łożyskowej na zasadzie dyfuzji biernej;
- zmiany obwodowego metabolizmu hormonów tarczycy. W przeciwieństwie do aktywności 5'-monodejodynazy tyroksyny typu 1, która nie zmienia się w istotny sposób w okresie ciąży, aktywności pozostałych monodejodynaz są zmienne. Aktywność 5'-monodejodynazy typu 2 zlokalizowanej w łożysku zależy od dostępności hormonów tarczycy oraz jodu i ulega podwyższeniu w przypadku zmniejszonej dostępności T4 lub jodu. Dla okresu życia płodowego charakterystyczna jest ekstremalnie wysoka aktywność łożyskowej 5'-monodejodynazy typu 3, katalizującej przekształcenie T4 do odwrotnej trijodotyroniny (rT3, *reverse T3*) oraz T3 do diiodotyroniny (T2), czyli do związków o niskiej aktywności tyreometabolicznej.

Ponadto należy pamiętać o wpływie leków stosunkowo często stosowanych w ciąży zagrożonej:

- glikokortykosteroidy mogą obniżyć stężenie TSH oraz hamują konwersję T4 do T3;
- heparyna (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa) wypiera T4 z połączeń z białkami wiążącymi, powodując wzrost FT4 przy możliwym prawidłowym poziomie TSH.

Znajomość wyżej wymienionych zmian zachodzących w okresie ciąży jest niezbędna do prawidłowej interpretacji wyników badań hormonów tarczycowych u kobiety ciężarnej. Stosując normy TSH i wolnych HT

przyjęte dla populacji ogólnej, można przeoczyć lub błędnie rozpoznać patologię tarczycy i niepotrzebnie zastosować leczenie. Ze względu na dynamiczne zmiany czynności tarczycy w przebiegu ciąży istnieje konieczność opracowania wartości referencyjnych TSH, FT3 i FT4 właściwych dla każdego trymestru dla populacji danego regionu, a przy ich braku przyjęcia norm arbitralnie wyznaczonych na podstawie dotychczasowych doświadczeń [1–9].

Doświadczenia polskie

Dotychczas nie opublikowano wartości referencyjnych TSH oraz HT w poszczególnych trymestrach ciąży dla kobiet ciężarnych zamieszkujących obszar Polski. Aktualnie trwa wieloośrodkowe badanie mające na celu ich ustalenie. W badaniu biorą udział następujące ośrodki: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, Katedra i Klinika Endokrynologii i Przemiany Materii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W tabeli 1 przedstawiono oszacowane wartości referencyjne dla TSH, FT4, FT3 dla poszczególnych trymestrów ciąży z ośrodka krakowskiego; wyniki badań z innych ośrodków są w trakcie opracowania (dane nieopublikowane).

Gietka-Czernel i wsp. opracowali propozycje norm wielkości tarczycy płodu w ultrasonografii dwuwymiarowej (ryc. 1 i 2) [9].

Zalecenia

1. Badania diagnostyczne chorób tarczycy u ciężarnej i u płodu

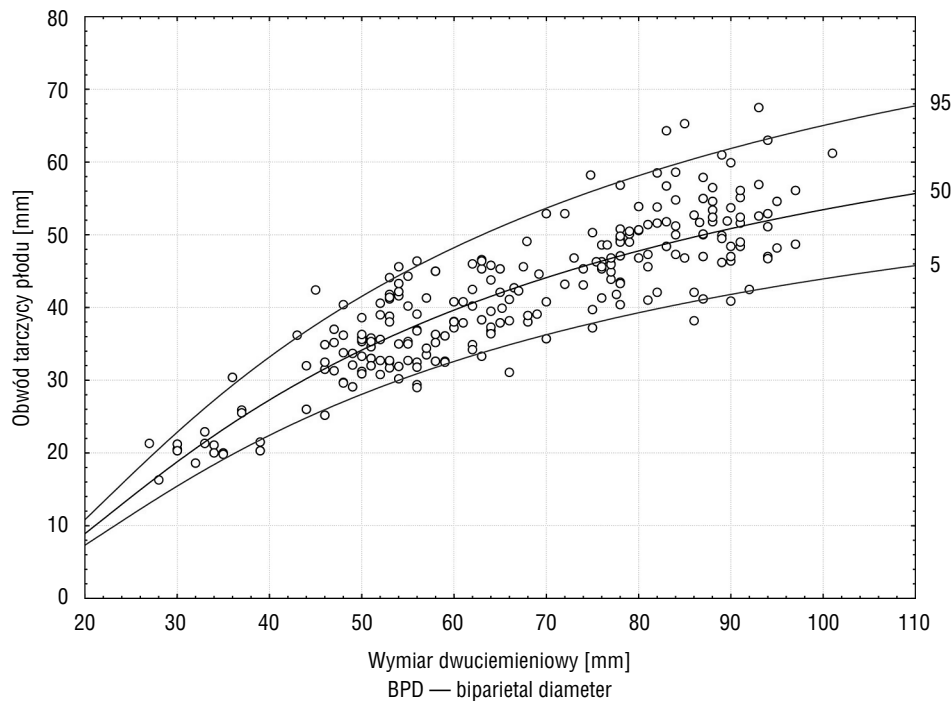
1.1. Badania laboratoryjne

1.1.1. Przy interpretacji wyników badań hormonalnych i podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy pamiętać o wpływie zmian fizjologicznych zachodzących podczas ciąży na wyniki oznaczeń TSH oraz HT.

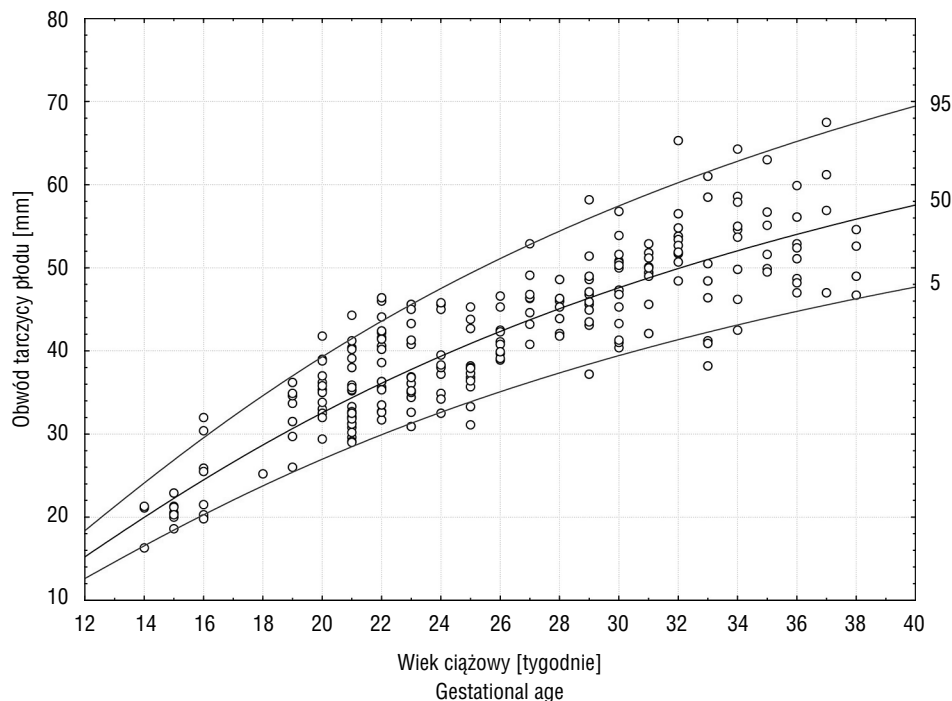
Tabela 1. Oszacowane wartości referencyjne dla TSH, FT4, FT3 dla poszczególnych trymestrów ciąży przy aktualnym stanie suplementacji jodu (wyniki z ośrodka krakowskiego; n = 130)

Table 1. Trimester-specific TSH, FT4 and FT3 reference values (for current status of iodine nutrition) — Krakow center (n = 130 subjects)

Parametr	I trymestr (2,5–97,5 percentyl)	II trymestr (2,5–97,5 percentyl)	III trymestr (2,5–97,5 percentyl)	Normy producenta
TSH [mIU/l]	0,01–2,32	0,1–2,35	0,1–2,65	0,3–4,5
FT4 [pmol/l]	11,6–20,96	10,64–18,12	9,15–15,88	11–22
FT3 [pmol/l]	3,71–6,62	3,52–5,89	3,08–5,42	3,1–6,8



Rycina 1. Nomogramy wielkości tarczycy płodu na podstawie wymiaru dwuciemiennego [10]
Figure 1. Fetal thyroid size nomograms according to the biparietal diameter [10]



Rycina 2. Nomogramy wielkości tarczycy płodu w oparciu o wiek ciążowy [10]
Figure 2. Fetal thyroid size nomograms according to gestational age [10]

1.1.2. Pożądane jest ustalenie i stosowanie wartości referencyjnych TSH specyficznych dla poszczególnych trymestrów ciąży w danej populacji i dla danego laboratorium. Gdy nie jest to możliwe, jako

górny zakres normy dla TSH należy uznać wartości nie wyższe niż 2,5 mIU/l (nie można wykluczyć, iż w najbliższej przyszłości granica ta zostanie przesunięta do 2,0 mIU/l).

1.1.3. W czasie ciąży preferuje się oznaczanie stężenia wolnych HT, wyniki wymagają jednak ostrożnej interpretacji.

1.1.3.1. W przypadkach wątpliwych można oznaczyć stężenie całkowitych HT, pamiętając, że górny zakres normy dla populacji kobiet ciężarnych stanowi 150% wartości przyjętej dla populacji ogólnej.

1.1.3.2. U części kobiet w późnym okresie ciąży (głównie w III trymestrze) obserwuje się umiarkowany spadek stężenia wolnej tyroksyny (o 10–30%).

1.1.4. Brak wskazań do rutynowego oznaczania stężenia TBG.

1.2. Badania obrazowe.

1.2.1. Badania radioizotopowe są bezwzględnie przeciwwskazane w okresie ciąży.

1.2.2. Podczas laktacji należy unikać badań radioizotopowych tarczycy z użyciem ^{131}I ; można je wykonać dopiero 3 tygodnie po zakończeniu laktacji.

1.2.3. W okresie laktacji dopuszczalne jest wykonywanie badań radioizotopowych z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ^{123}I , pod warunkiem przestrzegania odpowiednio długiej przerwy w karmieniu.

1.2.3.1. W przypadku $^{99\text{m}}\text{Tc}$ przerwa powinna wynosić co najmniej 12 godzin.

1.2.3.2. W przypadku ^{123}I przerwa powinna wynosić co najmniej 48 godzin.

1.2.4. Wykonanie badania USG tarczycy w ciąży zaleca się w poniższych przypadkach:

1.2.4.1. wola rozlanego lub guzkowego lub jego podejrzenia;

1.2.4.2. nieprawidłowych wyników badań hormonalnych i/lub przeciwciał przeciwtarczycowych;

1.2.4.3. u ciężarnych z grupy ryzyka raka tarczycy, o ile badanie to nie było wykonane przed ciążą.

1.2.5. Badania obrazowe tarczycy u płodu.

1.2.5.1. Wskazaniem do wykonania badania ultrasonograficznego tarczycy płodu jest przebyta lub aktywna choroba Gravesa i Basedowa u matki oraz leczenie lekami przeciwtarczycowymi.

1.2.5.2. W wyżej wymienionych sytuacjach klinicznych badanie należy wykonać pod koniec II trymestru ciąży (18.–22. tydzień ciąży) i powtarzać co 4–6 tygodni, jeżeli istnieją do tego wskazania kliniczne oraz — przede wszystkim — możliwość wykonania badania.

Obszary wymagające dalszych badań

Ustalenie wartości referencyjnych TSH i wolnych HT dla poszczególnych trymestrów ciąży w populacji polskiej.

Profilaktyka jodowa w czasie ciąży

Niedobór jodu dotyczy około 50% całej populacji europejskiej, w tym kobiet w wieku rozrodczym

i ciężarnych. Pomimo wprowadzenia w 1997 roku w Polsce obowiązkowej profilaktyki jodowej, której podstawą jest jodowanie soli kuchennej, codzienne spożycie tego mikroelementu jest niedostateczne, aby pokryć zwiększone zapotrzebowanie w okresie ciąży i karmienia. Łożysko jest przepuszczalne dla jodków, a ich przechodzenie odbywa się drogą dyfuzji. W związku z tym niedostateczne spożycie jodu przez matkę wywołuje także niedobór tego pierwiastka u dziecka.

U kobiety ciężarnej z niedostatecznym dziennym spożyciem jodu dochodzi do:

- kompensacyjnego zwiększania tarczycowego klirensu jodu i ograniczenia dobowej utraty jodu z moczem;
- stopniowego wyczerpywania uprzednio już zużytych tarczycowych zapasów jodu;
- wystąpienia względnej hipotyroksynemii;
- wzrostu stężenia TSH (wskutek działania mechanizmów sprzężenia zwrotnego): stężenie TSH zwykle mieści się w górnym przedziale wartości referencyjnych;
- powiększania się objętości tarczycy i powstawania wola.

Mały i umiarkowany niedobór jodu wiąże się z zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego oraz z zespołem nadaktywności ruchowej z zaburzeniami uwagi (ADHD, *attention deficit and hyperactivity disorders*). Ciężki niedobór jodu, występujący w niektórych krajach rozwijających się, predysponuje do rozwoju kretynizmu w postaci neurologicznej, z obrzękiem śluzakowatym lub postaci mieszanej.

Rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) codzienne spożycie jodu dla kobiet ciężarnych i karmiących wynosi 250 $\mu\text{g}/\text{d}$. Taką ilość jodu zapewnia codzienne spożycie jodowanej soli kuchennej oraz dodatkowa suplementacja 150–200 μg jodu w postaci jodku potasu (KI) lub preparatów wielowitaminowych zawierających KI. Preferowane jest zapewnienie odpowiedniego dobowego spożycia jodu przekraczającego 150 $\mu\text{g}/\text{d}$. przynajmniej na kilka miesięcy przed planowaną ciążą.

Skuteczność profilaktyki jodowej u kobiet ciężarnych powinna być monitorowana na poziomie populacyjnym. Preferowaną metodą oceny skuteczności profilaktyki jodowej w tej grupie osób jest określanie mediany stężenia jodu w przygodnych próbkach moczu [11], która w populacji kobiet ciężarnych powinna mieścić się w zakresie 150–250 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Oceniając skutki niedoboru jodu u kobiety ciężarnej oraz skuteczność prowadzonej profilaktyki, należy pamiętać o następujących czynnikach mogących mieć wpływ na właściwą interpretację danych:

- stężenie jodu w przygodnej próbce moczu nie może być stosowane wymiennie z dobowym wydalaniem jodu;
- ocena stężenia jodu w przygodnej próbce moczu nie może być używana do diagnozowania niedoboru jodu na poziomie jednostki;
- umiarkowany spadek stężenia wolnej tyroksyny (o 10–20%) obserwuje się w późnym okresie ciąży nawet na obszarach prawidłowego zaopatrzenia w jod i nie można go traktować jako wyznacznika niedoboru jodu u matki;
- wzrost stężenia tyreoglobuliny u kobiety ciężarnej nie jest wyznacznikiem niedoboru jodu;
- wyższe stężenia TSH i tyreoglobuliny we krwi pępowinowej noworodka w porównaniu z matki nie są wyznacznikami niedoboru jodu u matki i noworodka;
- tarczyca dojrzałego płodu, noworodka i małego dziecka nie jest bardziej wrażliwa na lekki niedobór jodu niż tarczyca matki [11].

W ostatnim okresie zwraca się także uwagę na możliwość wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy u ciężarnej w związku z nadmiernym spożyciem jodu [13]. Efektem związanym z nadmierną ekspozycją na jod może być zarówno rozwój nadczynności (jod-Basedow, nadczynność u pacjentek z istniejącą chorobą Gravesa i Basedowa w eutyreozie lub wolem guzkowym nadczynnym — częstszym w obszarach niedoboru jodu), jak i niedoczynności tarczycy u matki (brak zjawiska ucieczki od efektu Wolffa-Chaikoffa u pacjentek z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy, po częściowej resekcji tarczycy oraz po przebyłym podostym zapaleniu tarczycy). Nadmiar podawanego jodu może doprowadzić do wola i rozwoju niedoczynności tarczycy u płodu (nieodjrzały mechanizm ucieczki od zjawiska Wolffa-Chaikoffa) [14]. Dzielne spożycie jodu w okresie ciąży i karmienia przez kobiety powyżej 19 lat zamieszkujące Europę nie powinno przekraczać 600 $\mu\text{g}/\text{d}$. [15]; inne amerykańskie dane podają wartości nawet 1100 $\mu\text{g}/\text{d}$. [16].

Doświadczenia polskie

Ogólnopolskie badania prowadzone przed wprowadzeniem obligatoryjnego modelu profilaktyki jodowej wykazały, że umiarkowany niedobór jodu stwierdzany przed 1997 rokiem na obszarze Polski nie prowadził do istotnego pogorszenia dobrostanu noworodka, poza niższą (choć mieszczącą się w zakresie normy) punktacją w skali Apgar w pierwszej minucie życia [17]. U kobiet, u których nie stosowano suplementacji preparatami jodu w czasie ciąży (z L-tyroksyną lub bez niej), obserwowano wzrost objętości tarczycy matki, większą objętość tarczycy u noworodków oraz wzrost stosunku molarnego T3

do T4, czyli typowe cechy adaptacji do niedoboru jodu [18, 19]. Podawanie KI, zwłaszcza w połączeniu z L-tyroksyną, powodowało zahamowanie tych zmian. Wprowadzenie w 1997 roku obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej, której podstawą jest jodowanie soli kuchennej, na poziomie populacyjnym spowodowało wzrost jodurii, jednak nie do wartości rekomendowanych przez WHO (w badaniach przeprowadzonych w Bydgoszczy do wartości $92 \pm 42 \mu\text{g}/\text{l}$) [20], co wskazuje, że dodatkowe stosowanie preparatów zawierających KI w okresie ciąży jest na terenie Polski niezbędne.

W badaniach prowadzonych na Śląsku stwierdzono, iż 29% ciężarnych kobiet charakteryzuje się jodurią poniżej 100 $\mu\text{g}/\text{l}$. U kobiet z niską jodurią stężenie TSH było znamienne wyższe. Niską jodurię częściej stwierdzano u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym [21].

Przeprowadzone w latach 2007–2009 badania (dane niepublikowane, udostępnione za zgodą i dzięki uprzejmości prof. Z. Szybińskiego) wśród ponad 500 kobiet zamieszkujących obszary Polski południowo-wschodniej wykazały, że pomimo wprowadzenia profilaktyki jodowej u 79% ciężarnych joduria była niższa od zalecanego poziomu powyżej 150 $\mu\text{g}/\text{l}$. Jedynie 57% badanych kobiet zażywało preparaty wielowitaminowe zawierające co najmniej 150 μg KI.

Badania Kliniki Endokrynologii CMKP, obejmujące 100 kobiet ciężarnych z obszaru województwa mazowieckiego wskazują na utrzymywanie się łagodnego niedoboru jodu w tej grupie: mediana stężenia jodu w moczu wynosiła 112,6 $\mu\text{g}/\text{l}$ (36,3–290,3 $\mu\text{g}/\text{l}$), jedynie u 28% badanych stwierdzono jodurię $> 150 \mu\text{g}/\text{l}$. Mediana jodurii była znamienne wyższa w grupie przyjmującej suplementy jodowe niż w grupie nieotrzymującej takich suplementów: 146 $\mu\text{g}/\text{l}$ vs. 97,3 $\mu\text{g}/\text{l}$, $p < 0,001$. Stężenie TSH, FT3 i stosunek molarny FT3/FT4 wzrastały znamienne w czasie trwania ciąży, podczas gdy stężenie FT4 malało. U 28% ciężarnych stwierdzano wole [22].

Zalecenia

2. Profilaktyka jodowa w czasie ciąży

2.1. Kobiety w okresie ciąży i karmienia powinny spożywać 250 μg jodu/d.

2.1.1. Dzielne spożycie jodu w diecie przez kobiety ciężarne i karmiące należy uzupełnić poprzez suplementację dodatkową tego pierwiastka, zawartego w preparatach KI, w ilości 150 μg jodu.

2.1.2. Suplementacja KI powinna dotyczyć całej populacji kobiet ciężarnych i karmiących łącznie z kobietami leczonymi z powodu niedoczynności tarczycy, autoim-

munizacyjnej choroby tarczycy i nadczynności tarczycy w okresie wyrównania.

2.2. Kobiety w wieku rozrodczym powinny spożywać 150 μg jodu dziennie.

2.2.1. Odpowiednie dzienne spożycie jodu zapewnia stosowana obecnie w Polsce profilaktyka jodowa, której podstawą jest jodowanie soli kuchennej. W okresie planowania ciąży można rozważyć dodatkowe podawanie KI w ilości odpowiadającej 50 μg jodu/d., przy braku współistniejących przeciwwskazań.

2.3. Dzielne spożycie jodu w okresie ciąży i karmienia nie powinno przekraczać 600 $\mu\text{g}/\text{d}$.

2.4. Nie zaleca się monitorowania skuteczności profilaktyki jodowej u indywidualnej pacjentki za pomocą oznaczania jodurii w przygodnej próbce moczu.

Uwagi

W Polsce nadal stwierdza się łagodny niedobór jodu w populacji kobiet ciężarnych. Zaleca się stosowanie preparatów KI lub preparatów witaminowych dla kobiet w ciąży zawierających KI w ilości odpowiadającej 150 μg jodu, rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Tyreologiczne i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.

Konieczna jest okresowa kontrola skuteczności profilaktyki jodowej stosowanej w ciąży w badaniach populacyjnych. Docelowa mediana jodurii w przygodnej próbce moczu w populacji kobiet ciężarnych powinna mieścić się w zakresie 150–250 $\mu\text{g}/\text{l}$ i nie przekraczać wartości 500 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Badania przesiewowe

Towarzystwa endokrynologiczne w zaleceniach opublikowanych w 2007 roku nie rekomendowały prowadzenia badań przesiewowych funkcji tarczycy w ciąży. Zalecano ich wykonanie w sytuacjach dużego prawdopodobieństwa występowania zaburzeń czynności tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym, samej ciąży i w okresie poporodowym [1]. Wyniki badań, które ukazały się po 2006 roku, popierają ideę rutynowej kontroli TSH w okresie ciąży [23–28].

Oznaczenie TSH jest bezwzględnie wskazane u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę z wywiadem w kierunku chorób tarczycy, wolem, dodatkimi przeciwciałami przeciw-tarczycowymi, objawami sugerującymi choroby tarczycy, nieprawidłowymi wynikami innych badań laboratoryjnych (lipidogram, elektrolity), na które może wpłynąć dysfunkcja tarczycy, niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, cukrzycą typu 1, chorobami autoimmunizacyjnymi, leczonych z powodu niepłodności, z wywiadem w kierunku uprzednich poronień i przedwczesnych porodów, rodzinnym wy-

wiadem w kierunku chorób tarczycy, zwłaszcza o autoimmunizacyjnej etiologii oraz z dodatnim wywiadem w kierunku naświetlania głowy i szyi.

Zalecenia

3. Badania przesiewowe

3.1. Tyreotropina (TSH).

3.1.1. Zaleca się rutynowe oznaczanie TSH u kobiety planującej ciążę.

3.1.2. Zaleca się rutynowe oznaczanie TSH u kobiety w 4.–8. tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza).

3.1.3. Zaleca się kontrolę TSH przed koncepcją podczas stosowania u kobiet leków mających wpływ na stężenia hormonów tarczycy, między innymi w leczeniu niepłodności za pomocą technik wspomaganego rozrodu.

3.2. FT3, FT4.

3.2.1. Nie ma wskazań do przesiewowego oznaczania wolnych HT.

3.3. Przeciwciała przeciw-tarczycowe.

3.3.1. Aktualnie nie ma wskazań do przesiewowego oznaczania miana przeciwciał przeciw-tarczycowych, należy jednak rozważyć oznaczanie, w miarę możliwości, przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO, *anti-thyroid peroxidase antibody*) u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży oraz planujących ciążę.

3.3.2. Zaleca się oznaczanie miana przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę w następujących przypadkach:

3.3.2.1. ze współwystępującymi chorobami autoimmunizacyjnymi, przede wszystkim cukrzycą typu 1;

3.3.2.2. z dodatnim wywiadem w kierunku autoimmunizacyjnych chorób w rodzinie;

3.3.2.3. w przypadku wartości stężenia TSH > 2,5 mIU/l;

3.3.2.4. z wynikiem badania USG tarczycy sugerującym autoimmunizacyjną chorobę tarczycy, niezależnie od wyniku TSH;

3.3.2.5. z przebyłym poporodowym zapaleniem tarczycy;

3.3.2.6. leczonych z powodu niepłodności;

3.3.2.7. z dodatnim wywiadem w kierunku poronień i porodów przedwczesnych.

Zaburzenia funkcji tarczycy związane ze stężeniem hCG

Gonadotropina kosmówkowa produkowana przez łożysko wskutek swojego podobieństwa strukturalnego do TSH wykazuje działanie czynnika tyreotropowego (słaby agonista dla receptora TSH). Obydwa związki zbudowane są z jednakowej podjednostki α , wykazują

częściowe podobieństwo podjednostki β , jak również wykazano podobieństwo ich receptorów. Wydzielanie hCG rozpoczyna się w pierwszym tygodniu po zapłodnieniu i osiąga szczyt w końcu I trymestru, a następnie stopniowo maleje.

Istnieje odwrotna zależność pomiędzy stężeniem TSH i hCG oraz wprost proporcjonalna zależność pomiędzy hCG a stężeniem FT4 w I trymestrze ciąży. U większości kobiet efekt stymulujący hCG na receptor TSH obecny w komórkach tarczycy jest niewielki i krótkotrwały. U około 20% kobiet ciężarnych, szczególnie w ciąży mnogiej, TSH obniża się jednak poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnych przyjętych dla populacji ogólnej, a u połowy z nich TSH jest niewykrywalne. Obniżenie stężenia TSH obserwuje się najczęściej do około 18. tygodnia, może jednak utrzymywać się dłużej i występuje u około 4% i 1,5% ciężarnych odpowiednio w II i III trymestrze ciąży.

W stanach związanych z ponadfizjologicznymi stężeniami hCG należy oznaczyć stężenie TSH i wolnych HT (szczególnie przy obecności klinicznych objawów nadczynności), a dla wykluczenia choroby Gravesa i Basedowa wskazane jest oznaczenie miana przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAb, *thyroid stimulating hormone receptor antibody*) oraz wykonanie USG tarczycy.

Wysokie stężenie hCG wiąże się z:

- możliwością wystąpienia przejściowej (subklinicznej lub jawnej), najczęściej samoograniczającej się nadczynności tarczycy. Przeciwnie chorobie Gravesa i Basedowa w takich przypadkach przemawia niewystępowanie wola, ujemny wywiad w kierunku chorób tarczycy przed ciążą, miano TRAb mieszczące się w zakresie normy. Zazwyczaj wartości FT4 normalizują się około 15. tygodnia ciąży, a TSH około 19.–20. tygodnia ciąży. Większość pacjentek nie wymaga leczenia lekiem przeciwtarczycowym ze względu na samoistną remisję objawów. Włączenie leku przeciwtarczycowego można rozważyć u ciężarnej z wybitnie nasilonymi objawami nadczynności tarczycy oraz stężeniami FT4 i FT3 przekraczającymi górną granicę normy bądź stężeniami całkowitych hormonów tarczycy wynoszącymi > 150% górnej wartości normy dla populacji kobiet nieciężarnych oraz stężeniem TSH poniżej 0,1 mIU/l, leczenie należy prowadzić do ustąpienia objawów klinicznych;
- niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych. Stan ten charakteryzuje się nasilonymi wymiotami i nudnościami ze spadkiem masy ciała o 5% we wczesnym okresie ciąży, odwodnieniem, ketonurią i nieprawidłowymi próbami wątrobowymi. Objawy czasami trwają do II, a nawet III trymestru ciąży. Spadek TSH występuje u 60% kobiet z niepowściągliwymi wymiotami, a u połowy z nich obserwuje się wzrost

FT4, natomiast stężenie FT3 jest podwyższone jedynie u 12% ciężarnych. U kobiet tych można stwierdzić subkliniczną lub łagodną nadczynność tarczycy, najczęściej niewymagającą leczenia przeciwtarczycowego ze względu na samoistną remisję objawów. Leki przeciwtarczycowe zaleca się przy wysokich stężeniach FT4 i TSH < 0,1 mIU/l z towarzyszącymi nasilonymi klinicznymi objawami tyreotoksykozy. Terapię należy wycofać wraz z ustąpieniem wymiotów i nadczynności tarczycy;

- ciążową chorobą trofoblastyczną (zaśniad groniasty, zaśniad inwazyjny, rak kosmówki, guz miejsca łożyskowego). Częstość występowania ciążowej choroby trofoblastycznej wynosi 0,5–2,5/1000 ciąż. Stężenie hCG jest proporcjonalne do wielkości guza. Gonadotropinę kosmówkową charakteryzuje duża heterogenność molekularna z dużą zawartością izoform o mniejszej zawartości kwasu sialowego i większej aktywności biologicznej, w tym tyreotropowej. U 50% pacjentek stwierdza się pełnoobjawową, czasami ciężką, nadczynność tarczycy. Pacjentki wymagają podania leków przeciwtarczycowych, leków beta-adrenolitycznych, uzupełniania płynów, elektrolitów i leczenia choroby podstawowej (zaśniad — operacja, rak kosmówki — chemioterapia). Po skutecznym leczeniu obserwuje się szybką normalizację funkcji tarczycy;
- niezwykle rzadką nawracającą nadczynnością tarczycy ciężarnych spowodowaną mutacją receptora dla tyreotropiny powodującą jego zwiększoną wrażliwość na fizjologiczne stężenia hCG. Ta postać nadczynności może występować rodzinnie, a nieprawidłowe wyniki testów tarczycowych utrzymują się do końca ciąży. Leczenie polega na podawaniu leków przeciwtarczycowych zwykle do momentu porodu. W okresie poporodowym funkcja tarczycy normalizuje się samoistnie.

Zalecenia

4. Zaburzenia funkcji tarczycy związane ze stężeniem hCG

- 4.1. W pierwszym trymestrze ciąży w związku ze wzrostem stężenia hCG można oczekiwać przejściowego obniżenia stężenia TSH, nawet do wartości poniżej 0,1 mIU/l, któremu może towarzyszyć wzrost stężenia FT4 powyżej górnego zakresu wartości referencyjnych.
- 4.2. U uprzednio zdrowej ciężarnej, u której w I trymestrze ciąży stwierdza się TSH poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnej (najczęściej poniżej 0,4 mIU/l), zaleca się kontrolę FT3 i FT4 — przy prawidłowych lub granicznych stężeniach hormonów (tzn. nieprzekraczających górnego zakresu wartości referencyjnych

o ponad 10%) wskazana jest kontrola TSH w II trymestrze, a u ciężarnej leczenie nie jest konieczne. Należy wykonać USG tarczycy. W przypadkach wątpliwych wskazane jest oznaczenie miana TRAb.

4.3. Tyreotoksykoza indukowana ciążą. Do jej wystąpienia szczególnie predysponowane są pacjentki w ciąży mnogiej, z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych oraz z ciążową chorobą trofoblastyczną.

4.3.1. U pacjentek z tej grupy należy rutynowo oznaczać TSH, FT4 i FT3, a w przypadkach wątpliwych przeciwciała TRAb oraz wykonać USG tarczycy.

4.3.2. Podawanie leków przeciwtarczycowych jest zalecane jedynie w przypadku nasilonych objawów nadczynności tarczycy u matki.

4.4. Ciążowa choroba trofoblastyczna. Konieczne jest oznaczenie TSH, FT4, FT3, podanie leków przeciwtarczycowych, leków beta-adrenolitycznych, uzupełnianie płynów, elektrolitów i leczenie choroby podstawowej. Dawki leków przeciwtarczycowych powinny być dostosowane do stanu klinicznego pacjentki i wyników badań hormonalnych [np. metimazol 1–2 × 20 mg p.o., a w przypadkach ciężkiej tyreotoksykozy dożylnie (preparat Favistan) 2–3 × 40 mg/d.]. Konieczna jest szybka normalizacja stężenia wolnych HT.

Nadczynność tarczycy u kobiet w ciąży

Częstość występowania nadczynności tarczycy w ciąży określa się na 0,1–0,4% (1% ciężarnych leczących się przed lub w czasie ciąży), z czego większość przypadków (85%) to pacjentki z chorobą Gravesa i Basedowa (MBG, *morbis Graves-Basedow*). Około 70% przypadków nadczynności tarczycy rozpoznanej w pierwszym trymestrze ciąży stanowi przejściowa tyreotoksykoza związana z tyreotropowymi właściwościami hCG (patrz punkt 4). Na obszarach niedoboru jodu lub w krótkim okresie czasu po wprowadzeniu profilaktyki jodowej należy pamiętać o wolu guzkowym toksycznym jako przyczynie nadczynności tarczycy u kobiety ciężarnej [29].

Inne postacie nadczynności tarczycy (np. *thyreotoxicosis factitia*, podostre zapalenie tarczycy czy tyreotropinoma) w okresie ciąży występują wyjątkowo rzadko.

Nie jest jasne, w jakim stopniu matczyne T4 i T3 przechodzą przez łożysko do płodu. Wiadomo natomiast, że łożyskowa 5'-monodejodynaza typu 3 przekształca T4 do rT3 i T3 do T2, stanowiąc mechanizm ochronny płodu przed wystąpieniem tyreotoksykozy wynikającej z transferu hormonów matki. Dotychczas nie opisano przypadku płodowej nadczynności tarczycy wynikającej z przekazania nadmiernych ilości tyroksyny od matki do dziecka, ale opisano przypadki wrodzonej przejściowej wtórnej niedoczynności tarczycy, na skutek zahamowa-

nia wydzielania TSH przez przysadkę płodu wobec wysokich stężeń matczynej tyroksyny w krążeniu dziecka. Łožysko jest natomiast przepuszczalne dla tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) oraz immunoglobulin swoistych dla autoimmunizacyjnych chorób tarczycy (w tym dla TRAb), mogących powodować zaburzenia czynności tarczycy u dziecka. Przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH mogą powodować płodową nadczynność lub niedoczynność tarczycy (przeciwciała stymulujące/hamujące).

Niespecyficzne objawy nadczynności tarczycy, takie jak tachykardia, nadmierna potliwość, wilgotna skóra, nerwowość, drżenie czy szmer skurczowy mogą występować w przebiegu fizjologicznej ciąży. Specyficzne objawy: wole naczyniowe, orbitopatia tarczycowa czy obrzęk przedgoleniowy wskazują na MGB. Za nadczynnością tarczycy jako przyczyną dolegliwości może przemawiać proksymalna miopatia, tachykardia z czynnością komór powyżej 100/min, utrata masy ciała lub brak jej przyrostu pomimo braku wymiotów i dobrego apetytu.

W przypadku kobiet z uprzednio rozpoznaną lub istniejącą przed okresem koncepcji MGB można zaobserwować nasilenie dolegliwości w I trymestrze ciąży, ze znaczącą poprawą lub remisją choroby w II i III trymestrze.

Po porodzie zwykle dochodzi do ponownego zaostżenia objawów [30]. Należy również pamiętać, że zmiana charakteru przeciwciał TRAb z pobudzających na blokujące może spowodować konieczność zmiany leczenia z podawania leków przeciwtarczycowych na preparaty L-tyroksyny.

Rozpoznanie nadczynności tarczycy w ciąży opiera się na stwierdzeniu supresji TSH z podwyższonym stężeniem wolnych HT. Rozpoznanie MGB powinno się potwierdzić oznaczeniem TRAb.

U pacjentek z MGB TRAb oznacza się także pod koniec II trymestru ciąży (przed 22. tygodniem ciąży) w następujących sytuacjach klinicznych:

- płodowa lub noworodkowa nadczynność tarczycy w trakcie poprzednich ciąż;
- aktualne leczenie przeciwtarczycowe z powodu MGB;
- przebyte leczenie (tyreoidektomia lub leczenie z użyciem ¹³¹I) z powodu MGB, także u pacjentki z trwałą eutyreozą czy hipotyreozą;
- uprzednio podwyższone miano TRAb;
- obecność niewyjaśnionej tachykardii u płodu oraz stwierdzenie wola u płodu w badaniu ultrasonograficznym.

Jeżeli miano TRAb pod koniec II trymestru ciąży przekracza 5-krotnie górny zakres normy, znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia noworodkowej nadczynności tarczycy.

Najczęstszym matczynym powikłaniem nadczynności tarczycy jest nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą. Częstość ciężkiego stanu przedrzucawkowego u kobiet ze źle kontrolowaną nadczynnością tarczycy jest około 2–5-krotnie wyższa niż u kobiet odpowiednio leczonych. W przypadku noworodków matek ze źle kontrolowaną nadczynnością tarczycy powikłania obejmują: wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania (IUGR, *intrauterine growth restriction*), przedwczesne porody, niską masę urodzeniową, martwe urodzenia i zwiększoną śmiertelność noworodków, wady wrodzone.

Celem leczenia nadczynności tarczycy w ciąży jest normalizacja stężenia wolnych hormonów tarczycy (utrzymywanie ich w górnej 1/3 przedziału normy) za pomocą możliwie jak najmniejszej dawki leku przeciwtarczycowego. Stan pacjentki powinno się monitorować co 2 tygodnie na początku leczenia, a po uzyskaniu eutyreozy — co 2–4 tygodnie. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leku przeciwtarczycowego oraz L-tyroksyny dla utrzymania prawidłowego stężenia hormonów tarczycowych u matki ze względu na duże ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy płodu (leki przeciwtarczycowe znacznie łatwiej przechodzą przez łożysko niż preparaty L-tyroksyny) [31].

Do niedawna preferowanym lekiem w prowadzeniu kobiet ciężarnych (zwłaszcza podczas organogenezy, czyli w I trymestrze ciąży) był propylotiouracyl (PTU). Dotychczas nie stwierdzono żadnych teratogennych powikłań, które mogłyby być przypisane PTU. Wyniki niektórych badań sugerują, iż PTU silniej wiąże się z białkami krwi (głównie albuminami) niż metimazol, a tym samym trudniej przechodzi przez łożysko. Związek pomiędzy aplazją skóry czy atrezią przełyku i/lub nozdrzy tylnych przy stosowaniu metimazolu w ciąży nie został przekonywująco udowodniony. Ostatnie doniesienia o przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby u dzieci i dorosłych leczonych PTU spowodowały dyskusję nad potencjalnym hepatotoksycznym działaniem tego leku u ciężarnej lub jej płodu. Z tego względu coraz częściej zaleca się stosowanie metimazolu w II i III trymestrze ciąży zamiast PTU [32, 33].

Początkowa dawka PTU zależy od stanu klinicznego i wynosi 100–200 mg/d. w 3 dawkach podzielonych (z uwagi na krótki okres półtrwania lek powinno się podawać co 8 godzin), a metimazolu 10–20 mg/d. w 1–2 dawkach podzielonych. W ciężkich postaciach nadczynności tarczycy, zwłaszcza zagrażających wystąpieniem przełomu tarczycowego, dopuszcza się stosowanie leku przeciwtarczycowego dożylnie. W momencie uzyskania poprawy klinicznej (wzrost masy ciała i zmniejszenie tachykardii) dawka leku przeciwtarczycowego powinna być zmniejszona o połowę, a następnie korygowana co 2–4 tygodnie według stężenia FT4. W trakcie ustalania

dawki nie należy kierować się stężeniem TSH. Lecząc nadczynność tarczycy u kobiet ciężarnych, należy pamiętać o braku korelacji między stosowaną dawką a czynnością tarczycy płodu — związana z lekiem przeciwtarczycowym niedoczynność tarczycy i wole u płodu mogą wystąpić nawet przy stosowaniu minimalnych dawek leku. Wskazane jest oznaczanie stężenia TSH i FT4 w krwi pępowinowej noworodków matek leczonych lekami przeciwtarczycowymi.

Należy unikać stosowania leków beta-adrenolitycznych w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie propranololu pod koniec ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u noworodka łagodnej hipoglikemii, bezdechu i bradykardii — objawy te zwykle ustępują w ciągu 48 godzin po porodzie.

Tyreoidektomia w okresie ciąży jest metodą leczenia zarezerwowaną wyłącznie dla szczególnych sytuacji, takich jak: alergia na leki przeciwtarczycowe lub wystąpienie innych działań niepożądanych terapii, bardzo duże wole, konieczność stosowania dużych dawek leków przeciwtarczycowych, oporność na stosowane leczenie, brak współpracy pacjentki. Operację powinno się przeprowadzić w II trymestrze ciąży. U kobiet z agranulocytozą lub innymi ciężkimi powikłaniami stosowania leków przeciwtarczycowych można podać 50–100 mg KI dziennie przez okres 10–14 dni poprzedzających leczenie operacyjne. W Polsce wykorzystuje się tzw. mocny płyn Lugola, który jest nasyconym roztworem jodu w KI i zawiera 8 mg jodu w jednej kropli.

Leczenie z zastosowaniem ¹³¹I jest bezwzględnie przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią.

Przełom tarczycowy rzadko występuje w okresie ciąży, zwykle wiąże się z wystąpieniem typowych czynników predysponujących lub specyficznych dla ciąży, jak rzucawka czy stan przedrzucawkowy, indukcja porodu czy łożysko przodujące. Rozpoznanie przełomu tarczycowego opiera się na stwierdzeniu ciężkich objawów nadczynności tarczycy, z towarzyszącą gorączką i objawami neuropsychiatrycznymi. Często przełom bywa powikłany zastoinową niewydolnością serca czy uszkodzeniem wątroby. Postępowanie w przypadku kobiety ciężarnej z przełomem tarczycowym nie odbiega od standardów. Konieczna jest ścisła współpraca z ginekologiem położnikiem i częsta, regularna kontrola stanu płodu — przede wszystkim monitorowanie akcji serca płodu.

Naciekową postać orbitopatii w przebiegu MGB rzadko obserwuje się w okresie ciąży. W przypadku jej wystąpienia dopuszczalne jest stosowanie prednizolonu.

Niedoczynność tarczycy płodu i noworodków

Okolo 25% przypadków przejściowej niedoczynności tarczycy u noworodków przypisuje się zażywaniu

przez matkę tionamidów. Matczyne czynniki ryzyka wystąpienia płodowej niedoczynności tarczycy to: niskie miano TRAb, wysokie dawki leków przeciw-tarczycowych, wartości FT4 we krwi matki utrzymujące się w dolnym zakresie normy. Niedoczynność tarczycy w okresie życia płodowego może wiązać się z wolem, które może prowadzić do wielowodzia, oraz z opóźnionym dojrzewaniem szkieletu. W większości przypadków płodowej niedoczynności tarczycy związanej z lekami przeciw-tarczycowymi zmniejszenie dawki leku lub jego odstawienie (jeżeli matka jest w eutyreoizie) prowadzi do ustąpienia jej objawów. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące leczenia za pomocą doowodniowego podawania L-tyroksyny (200–600 μg /dawkę powtarzane co 1–2 tygodnie, w zależności od wielkości dawki i liczby planowanych iniekcji, najczęściej 250 μg L-tyroksyny w odstępach tygodniowych).

Płodowa i noworodkowa nadczynność tarczycy

U 1–5% płodów kobiet leczonych z powodu MGB w czasie ciąży lub w okresie ją poprzedzającym stwierdza się nadczynność tarczycy wynikającą ze swobodnego przechodzenia przez łożysko stymulujących TRAb. Należy pamiętać, że nadczynność tarczycy płodu może rozwinąć się także u kobiet w eutyreoizie czy hipotyreoizie po radykalnym leczeniu MGB (tyreoidektomia, leczenie ¹³¹I) z przetrwałym podwyższonym stężeniem TRAb. Nadczynność tarczycy matczynopochodna rozwija się u płodu po 20. tygodniu ciąży, gdyż dopiero wtedy receptor TSH płodu jest zdolny do odpowiedzi na TSH i TRAb oraz zwiększa się przepuszczalność łożyska dla przeciwciał klasy IgG.

Głównym objawem nadczynności tarczycy u płodu jest tachykardia (> 160/min), ale pojawia się ona później niż wole, które jest najwcześniejszym objawem hipertyreozy. Rzadziej spotyka się małowodzie, IUGR, przyspieszenie dojrzewania układu kostnego czy kraniosynostozę. W ciężkich przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia oraz uogólniony obrzęk płodu.

Kordocentezę w celu oznaczenia stężenia hormonów we krwi pępowinowej płodu powinno się wykonywać jedynie w przypadku niemożności zdiagnozowania nadczynności tarczycy u płodu na podstawie obrazu klinicznego oraz gdy wyniki testów wpłyną na przebieg leczenia. Leczenie polega na podawaniu matce leków przeciw-tarczycowych (metimazol 10–20 mg/d.), niekiedy w połączeniu z L-tyroksyną (aby utrzymać ciężarną w eutyreoizie), pod ścisłą kontrolą stanu płodu. Wskazane jest także ultrasonograficzne monitorowanie wielkości tarczycy płodu.

Częstość występowania nadczynności tarczycy u noworodków matek leczonych z powodu MGB ocenia się na mniej niż 1% (1 noworodek na 50 000 urodzeń). W większości przypadków przyczyną za-

burzeń jest przezłożyskowy transfer TRAb. Podczas ciąży wpływ przeciwciał na tarczycę płodu może być ograniczany przez jednoczesne stosowanie leków przeciw-tarczycowych u matki. Gdy stężenie tionamidów po porodzie obniży się, w ciągu kilku dni (zwykle między 7. a 10. dniem życia) noworodek może rozwinąć objawy nadczynności tarczycy, ustępującej do 3 miesięcy po porodzie, wraz ze zniknięciem TRAb. Po zniknięciu z krwi dziecka stymulujących przeciwciał TRAb istnieje ryzyko pojawienia się wtórnej niedoczynności tarczycy, wymagającej leczenia L-tyroksyną do czasu pełnego powrotu funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, niekiedy nawet do ukończenia 3 roku życia.

Opieka w okresie poporodowym

W okresie poporodowym większość matek leczonych z powodu nadczynności tarczycy w czasie ciąży będzie nadal kontynuować terapię. U kobiet, u których w czasie ciąży zaprzestano stosowania tionamidów, należy przeprowadzić kontrolę stężenia hormonów tarczycy około 6. tygodnia po porodzie lub w przypadku wystąpienia objawów nadczynności tarczycy.

Pacjentki, u których nie występują objawy, powinny się objąć regularnymi badaniami kontrolnymi w ciągu pierwszego roku po porodzie. W przypadku stosowania tionamidów matka może kontynuować karmienie piersią, jeżeli dawka metimazolu nie przekracza 20 mg/d. Lek należy podawać w dawkach podzielonych, po karmieniu, z 3-godzinną przerwą przed kolejnym karmieniem. U dzieci matek leczonych tionamidami w wyżej wymienionych dawkach, pomimo braku doniesień o istotnych działaniach niepożądanych, niektórzy autorzy zalecają regularne sprawdzanie czynności tarczycy [1, 29].

Choroba Gravesa i Basedowa

— postać poporodowa

Ciąża jest okresem zwiększonej tolerancji immunologicznej. Z tego powodu po jej zakończeniu często obserwuje się początek nowych chorób autoimmunologicznych bądź zaostrzenie starych, już istniejących.

Wzrost TRAb stwierdzony w okresie ciąży łączy się z ryzykiem wystąpienia choroby Gravesa i Basedowa. Objawy nadczynności występują najczęściej między 3. a 6. miesiącem po porodzie. Charakterystyczne jest szybkie uzyskanie remisji po włączeniu leczenia przeciw-tarczycowego. W różnicowaniu należy uwzględnić przede wszystkim wystąpienie tyreotoksykozy w przebiegu poporodowego zapalenia tarczycy, ale ta ostatnia choroba pojawia się zazwyczaj wcześniej po porodzie. W poporodowej postaci nadczynności MGB stwierdza się wysoki stosunek molarny T3/T4, wzrost TRAb.

Postępowanie w przypadku choroby Gravesa i Basedowa u kobiety planującej ciążę

Nie zaleca się zachodzenia w ciążę w trakcie leczenia przeciwtarczycowego. Wskazane jest leczenie radykalne przed koncepcją. Zgodnie z aktualnymi standardami nie zaleca się zachodzenia w ciążę do 6 miesięcy od podania terapeutycznej dawki ¹³¹I. Należy wspomnieć, że w ostatnim okresie toczą się dyskusje, czy wskazane byłoby wydłużenie czasu do koncepcji po leczeniu ¹³¹I nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa do 1–2 lat, aby zmniejszyć ryzyko dysfunkcji tarczycy u płodu [po leczeniu ¹³¹I nadczynności tarczycy najczęściej przez okres jednego roku po podaniu dawki terapeutycznej ¹³¹I obserwuje się wzrost miana przeciwciał, a następnie ich stopniowy spadek (dodatkowo miano TRAb może utrzymywać się nawet po 5 latach), natomiast podczas leczenia tionamidami lub po operacji tarczycy miano TRAb obniża się szybciej].

Zalecenia

5. Nadczynność tarczycy u kobiet w ciąży

5.1. W przypadku stwierdzenia obniżonych wartości TSH podczas ciąży należy wykluczyć wpływ hCG. Chorobę Gravesa i Basedowa potwierdzają: wole, inne objawy charakterystyczne dla autoimmunizacyjnej nadczynności tarczycy oraz dodatkowo miano TRAb. Pomocny może być obraz tarczycy w USG.

5.2. Jawną klinicznie nadczynność tarczycy związana z MGB lub wolem guzkowym nadczynnym.

5.2.1. Należy włączyć leki przeciwtarczycowe; początkowa dawka zależy od stanu klinicznego i dla PTU wynosi najczęściej 100–200 mg/d. w 3 dawkach podzielonych, metimazol podaje się w dawce 10–20 mg/d. w 1–2 dawkach podzielonych, utrzymując stężenie FT4 w górnym zakresie wartości referencyjnych dla kobiet nieciążarnych.

5.2.1.1. Obecnie coraz częściej postuluje się ograniczenie stosowania PTU do I trymestru ciąży, a następnie w II i III trymestrze zamianę na metimazol; monitorowanie funkcji wątroby u pacjentek leczonych PTU wydaje się uzasadnione.

5.2.2. W początkowym okresie leczenia badania kontrolne u pacjentki należy przeprowadzać co 2 tygodnie, a po uzyskaniu eutyreozy co 2–4 tygodnie.

5.2.3. Przeciwwskazane jest leczenie metodą „zablokuj i zastąp”, czyli podawanie dużych dawek tionamidów łącznie z L-tyroksyną.

5.2.4. Tyreoidektomia wykonana podczas II trymestru ciąży jest wskazana tylko wyjątkowo w przypadku: wystąpienia ciężkich działań niepożądanych leków przeciwtarczycowych, konieczności stosowania dużych

dawek tych leków, braku współpracy pacjentki z niekontrolowaną nadczynnością tarczycy.

5.2.5. Nie należy leczyć subklinicznych postaci nadczynności tarczycy w ciąży.

5.2.6. Leczenie ¹³¹I w okresie ciąży i karmienia jest bezwzględnie przeciwwskazane.

5.3. Oznaczenie miana TRAb.

5.3.1. Jest wskazane u chorych z nadczynnością tarczycy rozpoznaną po raz pierwszy w okresie ciąży.

5.3.2. Jest wskazane pod koniec II trymestru ciąży (przed 22. tygodniem ciąży) w przypadku:

5.3.2.1. płodowej lub noworodkowej nadczynności tarczycy w trakcie poprzednich ciąż;

5.3.2.2. aktualnego leczenia przeciwtarczycowego z powodu MGB;

5.3.2.3. przebytego leczenia przed ciążą (tyreoidektomia lub leczenie ¹³¹I) z powodu MGB, także u pacjentki z trwałą eutyreozą czy hipotyreozą;

5.3.2.4. uprzednio podwyższonego miana TRAb;

5.3.2.5. obecności niewyjaśnionej tachykardii u płodu oraz stwierdzenia wola u płodu w USG.

Jeżeli stężenie TRAb pod koniec II trymestru ciąży przekracza 5-krotnie górny zakres normy — znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia płodowej i noworodkowej nadczynności tarczycy i poporodowej postaci MGB.

5.4. Badanie USG płodu.

5.4.1. Badanie USG płodu należy wykonywać u kobiet z podwyższonym mianem TRAb i/lub leczonych lekami przeciwtarczycowymi. Po raz pierwszy badanie powinno być wykonane w 18.–22. tygodniu ciąży, a jeżeli jest to możliwe i wskazane ze względów klinicznych, powtarzane co 4–6 tygodni.

5.5. Kordocentezę w celu oznaczenia stężenia hormonów we krwi pępowinowej płodu powinno się wykonywać jedynie w przypadku niemożności zdiagnozowania choroby tarczycy u płodu na podstawie obrazu klinicznego oraz gdy wyniki testów wpłyną na przebieg leczenia.

5.6. Badanie noworodka — wszystkie noworodki matek z MGB oraz leczonych podczas ciąży tionamidami z powodu innych form nadczynności powinny być diagnozowane w kierunku możliwej dysfunkcji tarczycy oraz odpowiednio leczone.

5.7. Przełom tarczycowy — postępowanie u kobiety ciężarnej jest podobne do standardowego. Należy zapewnić ścisły nadzór położniczy, monitorując przede wszystkim czynność serca płodu.

5.8. Okres poporodowy — może wystąpić zaostrenie objawów nadczynności tarczycy w przebiegu MGB, najczęściej 3–6 miesięcy po porodzie, wymagające zwiększenia dawki leków przeciwtarczycowych.

5.9. Karmienie piersią — nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią u pacjentek z nadczynnością tarczycy, jeżeli dawka metimazolu nie przekracza 20 mg/d., a PTU

— 300 mg/d. Leki należy zażywać tuż po zakończeniu karmienia z zachowaniem 3-godzinnej przerwy przed kolejnym karmieniem.

Obszary wymagające dalszych badań

Wybór metody leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu MGB u kobiety planującej ciążę.

Wybór optymalnej farmakoterapii nadczynności tarczycy w ciąży.

Ustalenie ogólnopolskich norm wielkości tarczycy u płodu.

Niedoczynność tarczycy u kobiet w ciąży

Jawną niedoczynność tarczycy stwierdza się u około 0,3–0,5% ciężarnych, a jej postać subkliniczną u 2–3%. Najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy w ciąży jest przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, choć możliwa jest także hipotyreoza o innej etiologii: przede wszystkim związana z przebyłym leczeniem operacyjnym lub ^{131}I .

Obraz kliniczny niedoczynności tarczycy w czasie ciąży jest najczęściej niecharakterystyczny. Może przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo, a niektóre objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak: senność, osłabienie czy zaparcia, mogą być przypisane samej ciąży. Jawną niedoczynność tarczycy wiąże się, poza zwiększonym ryzykiem utraty ciąży, z niedokrwistością, nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą, odklejeniem łożyska, krwotokiem w okresie poporodowym. Także subkliniczna niedoczynność tarczycy zwiększa częstość występowania tych powikłań, a można im zapobiec, odpowiednio lecząc ciężarną za pomocą L-tyroksyny.

Funkcja tarczycy płodu rozpoczyna się w okresie pomiędzy 10. a 12. tygodniem ciąży, kiedy przysadka zaczyna wydzielać TSH, a tarczyca nabywa zdolność do koncentracji jodu i syntezy jodotyronin. Hormony tarczycy produkowane są w niewielkiej ilości aż do 18.–20. tygodnia, od tego okresu obserwuje się wyraźny wzrost ich sekrecji. Obecność hormonów tarczycowych u płodu stwierdzaną już w pierwszych tygodniach ciąży można wytłumaczyć jedynie transferem hormonów matczynych. Płód korzysta z nich do końca trwania ciąży.

Tyroksyna jest niezbędna dla prawidłowego rozwoju płodowego szczególnie mózgu, płuc i układu szkieletowego. Długość trwania i nasilenie hipotyroksynemii matki są krytyczne dla rozwoju płodu. Nieleczona matczyna niedoczynność tarczycy wiąże się z ryzykiem przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej i noworodkowego zespołu zaburzeń oddechowych, a przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem zgonu

płodu i noworodka. Suboptymalne leczenie niedoczynności tarczycy matki powoduje także zaburzenia funkcji poznawczych u potomstwa, obniżony iloraz inteligencji oraz, w różnym stopniu, upośledzenie ruchowe. Zaburzenia te są często selektywne i nie dotyczą w jednakowym stopniu wszystkich czynności neuropsychologicznych [34–40].

Łożysko jest przepuszczalne dla immunoglobulin swoistych dla autoimmunizacyjnych chorób tarczycy, czyli: przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-Tg), przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO).

U kobiet leczonych z powodu niedoczynności tarczycy w okresie poprzedzającym koncepcję w przypadku prawidłowego wyrównania jej funkcji po stwierdzeniu ciąży (4.–6. tydzień) należy zwiększyć dotychczas stosowaną dawkę L-tyroksyny o około 30–50%. Jeżeli TSH mieści się w zakresie 5–10 mIU/l, należy dodatkowo zwiększyć dawkę L-tyroksyny o 25–50 $\mu\text{g}/\text{d.}$, dla TSH 10–20 mIU/l — o 50–75 $\mu\text{g}/\text{d.}$, a dla TSH > 20 mIU/l o 75–100 $\mu\text{g}/\text{d.}$ [1, 41–43].

Początkowa dawka L-tyroksyny w przypadku niedoczynności tarczycy rozpoznanej podczas ciąży wynosi 2,0–2,4 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{d.}$, powinna być jednak dostosowana do wyjściowych stężeń TSH, np. w przypadku ciężkiej niedoczynności tarczycy może być nawet podwojona w początkowym okresie leczenia.

Po zmianie dawkowania L-tyroksyny stężenie TSH i FT4 należy skontrolować po 4 tygodniach, a po uzyskaniu pożądaných wartości docelowych hormonów (TSH < 2,5 mIU/l, FT4 w zakresie wartości referencyjnych dla kobiet ciężarnych) co 4–6 tygodni.

Opublikowane w 2010 roku wyniki badania Abalovich i wsp., obejmujące grupę 53 ciężarnych z rozpoznaną w okresie przedkoncepcyjnym niedoczynnością tarczycy, wskazują, iż utrzymywanie stężenia TSH < 1,2 mIU/l przed poczęciem wiąże się z brakiem konieczności zwiększenia dawek L-tyroksyny podczas ciąży u większości pacjentek. Dane są jednak jak na razie niewystarczające, aby traktować jako zalecenie dążenie w czasie planowania ciąży do TSH < 1,2 mIU/l — wyniki wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach obejmujących większe grupy chorych [44].

Po porodzie należy powrócić do dawek L-tyroksyny stosowanych przed ciążą oraz ściśle kontrolować funkcję tarczycy matki co najmniej do 6. miesiąca po porodzie, a następnie według ogólnie przyjętych zasad.

Doświadczenia polskie

Badania przeprowadzone przez Bańkowską i wsp. wskazują, iż pacjentki z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą stanowią grupę wymagającą

kontroli tyreologicznej w czasie ciąży — autorzy stwierdzili dysfunkcję tarczycy u 78% spośród 42 obserwowanych kobiet — najczęściej stwierdzano hipotyroksynemię. Wadą badania jest między innymi brak grupy kontrolnej [45].

Zalecenia

6. Niedoczynność tarczycy u kobiet w ciąży

6.1. Niedoczynność tarczycy rozpoznana przed ciążą.

6.1.1. U kobiety z uprzednio rozpoznaną niedoczynnością tarczycy należy dążyć w okresie przedkoncepcyjnym do osiągnięcia stężenia TSH poniżej 2,5 mIU/l; preferowana wartość ok. 1 mIU/l, dowody oparte na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) jednoznacznie nie wskazują na korzyści płynące z tego postępowania.

6.1.2. Zaleca się włączenie L-tyroksyny u pacjentek z TSH mieszczącym się pomiędzy wartością 2–2,5 mIU/l a górnym zakresem wartości referencyjnych dla danego laboratorium, zwłaszcza przy podwyższonym mianie przeciwciał anti-TPO.

6.1.3. Po potwierdzeniu ciąży należy zwiększyć stosowaną dotychczas dawkę L-tyroksyny średnio o 30–50%.

6.1.4. Przy zmianie dawki L-tyroksyny konieczna jest kontrola stężenia TSH, a następnie jego kontrola co 4 tygodnie.

6.1.5. Po porodzie należy wrócić do dawek L-tyroksyny stosowanych przed ciążą i sprawdzić TSH po 4–6 tygodniach.

6.1.6. Nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią u pacjentek leczonych L-tyroksyną.

6.1.7. U pacjentek leczonych z powodu niepłodności należy skontrolować stężenie TSH przed koncepcją i w razie potrzeby zwiększyć dawkę L-tyroksyny, tak aby TSH utrzymywało się poniżej 2,5 mIU/l.

6.2. Niedoczynność tarczycy zdiagnozowana w ciąży:

6.2.1. W przypadku zdiagnozowania jawnej niedoczynności tarczycy w czasie ciąży należy dążyć do jak najszybszej normalizacji stężenia TSH i wolnych HT.

6.2.2. Należy leczyć subkliniczną niedoczynność tarczycy rozpoznaną podczas ciąży.

6.2.3. Nie ma jednoznacznych dowodów na korzyści wynikające z leczenia izolowanej hipotyroksynemii w II i III trymestrze ciąży. Należy upewnić się, że pacjentka otrzymuje adekwatną profilaktykę jodową.

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) jest najczęściej rozpoznawanym

zapaleniem tarczycy u ciężarnych. Podwyższone miano przeciwciał anti-TPO i/lub anti-Tg u kobiet ciężarnych z eutyreozą stwierdza się w 6–11% przypadków, a u pacjentek z podwyższonymi stężeniami TSH w surowicy nawet w 40–60% przypadków.

Jednym z istotniejszych zagadnień związanych z chorobą Hashimoto u kobiety ciężarnej jest zależność pomiędzy chorobą autoimmunizacyjną tarczycy a zwiększonym ryzykiem poronienia. Częstość występowania poronień u kobiet w eutyreozie z dodatnim mianem przeciwciał przeciwtarczycowych określa się na około 12–17%, czyli jest ona około 2–3-krotnie wyższa niż u zdrowych kobiet, u których w surowicy nie stwierdza się obecności anti-TPO i/lub anti-Tg. Wzrost ten jest niezależny od jednoczesnego współwystępowania innych autoprzeciwciał, np. przeciwciał antykardiolipinowych [46–48].

Przyczyny wzrostu ryzyka poronienia u kobiety z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy nie zostały jednoznacznie zdefiniowane, postuluje się między innymi zmniejszoną rezerwę tarczycową, bezpośredni niekorzystny wpływ przeciwciał na łożysko i płód, starszy wiek pacjentek z chorobą Hashimoto. Przeciwciała anti-TPO czy anti-Tg mogą przechodzić przez łożysko, zazwyczaj nie powodując trwałych następstw u płodu i noworodka.

Rozpoznanie przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy wymaga oznaczenia miana przeciwciał anti-TPO oraz, rzadziej, anti-Tg. Nie ma jednoznacznych danych (poza modelami matematycznymi) potwierdzających korzyści płynące z przesiewowego oznaczania przeciwciał anti-TPO u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę, niemniej jednak jest ono konieczne u kobiet z grupy ryzyka: z dodatnim wywiadem w kierunku nawracających poronień, leczonych z powodu chorób autoimmunizacyjnych, z TSH > 2,5 mIU/l czy obrazem USG tarczycy sugerującym autoimmunizacyjną chorobę tarczycy. Uzasadnione jest także oznaczanie miana przeciwciał przeciwtarczycowych przed podjęciem decyzji o zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu. Dotychczas nie ustalono jednoznacznych zasad postępowania w chorobie Hashimoto z eutyreozą w przypadku kobiet ciężarnych. Podejmowano skuteczne próby dożylnego podawania immunoglobulin u kobiet z nawracającymi poronieniami oraz podwyższonym mianem przeciwciał przeciwtarczycowych i/lub kardiolipinowych, badanie jednak nie uwzględniło grupy kontrolnej [49]. Wyniki opublikowanego w 2006 roku badania Negro i wsp. [50] sugerują, że podawanie L-tyroksyny kobietom ciężarnym z dodatnim mianem przeciwciał anti-TPO, a będących w eutyreozie, może redukować ryzyko poronienia i przedwczesnego porodu.

Zalecenia

7. Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy

7.1. U kobiet planujących ciążę z TSH powyżej 2,5 mIU/l należy oznaczyć miano anty-TPO.

7.2. U kobiet planujących ciążę z podwyższonym mianem anty-TPO należy monitorować stężenie TSH co 6 miesięcy.

7.3. Proponuje się włączenie L-tyroksyny u kobiet planujących ciążę z TSH mieszczącym się pomiędzy wartością 2–2,5 mIU/l a górnym zakresem wartości referencyjnych dla danego laboratorium, zwłaszcza przy podwyższonym mianie przeciwciał anty-TPO.

7.4. Konieczne jest oznaczenie TSH oraz anty-TPO u kobiet z nawracającymi niepowodzeniami położniczymi oraz leczonych z powodu niepłodności.

Obszary wymagające dalszych badań

Rutynowe stosowane L-tyroksyny u kobiet z dodatnim mianem anty-TPO oraz TSH < 2,5 mIU/l, szczególnie z wywiadem w kierunku niepowodzeń położniczych. W świetle dostępnych wyników badań postępowanie takie wydaje się przynosić korzyści, brakuje jednak dowodów opartych na faktach, aby ten typ leczenia stosować.

Uwaga

Podwyższone miano anty-TPO wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poporodowego zapalenia tarczycy nawet u kobiet z uprzednio rozpoznaną niedoczynnością tarczycy.

Poporodowe zapalenie tarczycy

Poporodowe zapalenie tarczycy definiuje się jako zaostrzenie lub ujawnienie się autoimmunizacyjnej choroby tarczycy w ciągu 12 miesięcy po porodzie lub przebytych poronieniu. Może przebiegać pod postacią przejściowej tyreotoksykozy (związanej z destrukcją komórek pęcherzykowych tarczycy), przejściowej niedoczynności tarczycy lub przejściowej tyreotoksykozy z następującą po niej niedoczynnością.

Tyreotoksykoza ujawnia się zwykle w 1.–4. miesiącu po porodzie i trwa około 1–2 miesiące. Niedoczynność rozpoczyna się średnio w 2–6 miesięcy po porodzie i u 10–20% pacjentek nie cofa się po upływie 1 roku. Przebyte poporodowe zapalenie tarczycy predysponuje do wystąpienia trwałej niedoczynności tarczycy w przyszłości.

Poporodowe zapalenie tarczycy częściej występuje u kobiet z dodatnim mianem przeciwciał anty-TPO,

po uprzednio przebytych epizodzie poporodowego zapalenia oraz u kobiet z cukrzycą typu 1. Częstość występowania poporodowego zapalenia tarczycy określa się na około 10%. Leczenie fazy nadczynności, ze względu na najczęściej niewielkie nasilenie objawów, nie jest konieczne. Jeżeli terapia jest wskazana, stosuje się postępowanie objawowe — przede wszystkim leki beta-adrenolityczne, np. propranolol. Z uwagi na destrukcyjny mechanizm tyreotoksykozy stosowanie tionamidów najczęściej nie znajduje uzasadnienia. Leczenie fazy niedoczynności polega na stosowaniu L-tyroksyny w indywidualnie dobranej dawce.

Po okresie 1 roku stosowania L-tyroksyny należy podjąć próbę odstawienia leku poprzez redukcję dawki o 50% i ocenę stężenia TSH co 6–8 tyg. W grupie pacjentek, u których doszło do normalizacji funkcji tarczycy, należy kontrolować stężenie TSH co 12 miesięcy.

Badaniami przesiewowymi w celu oceny ryzyka wystąpienia poporodowego zapalenia tarczycy powinny być objęte kobiety z cukrzycą typu 1, z przebytych epizodem poporodowych zaburzeń czynności tarczycy, udokumentowaną przed ciążą obecnością przeciwciał anty-TPO, przebytych poronieniem, depresją poporodową, współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi i rodzinnym występowaniem autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Powinny one uwzględnić oznaczenie miana przeciwciał anty-TPO w I trymestrze ciąży oraz ocenę stężenia TSH po upływie 6 tygodni, 3, 6 i 9 miesięcy po porodzie.

Uwaga: Pojedyncze badania wskazują na potencjalną przydatność selenometioniny w zapobieganiu wystąpienia poporodowego zapalenia tarczycy, zwłaszcza u kobiet z dodatnimi przeciwciałami przeciw-tarczycowymi [51]. Należy podkreślić, że jest to podejście dyskusyjne i brakuje wystarczającej ilości EBM, aby ten typ leczenia stosować.

Zalecenia

8. Poporodowe zapalenie tarczycy

8.1. Grupą szczególnie predysponowaną do wystąpienia poporodowego zapalenia tarczycy są kobiety z podwyższonym mianem przeciwciał anty-TPO, z uprzednio przebytych poporodowym zapaleniem tarczycy oraz cukrzycą typu 1; w grupie tej zaleca się kontrolę TSH w okresie 6 tygodni, 3, 6 i 12 miesięcy po porodzie lub poronieniu.

8.2. W fazie tyreotoksykozy w przebiegu poporodowego zapalenia tarczycy nie należy rutynowo stosować leków przeciw-tarczycowych.

8.3. W fazie niedoczynności tarczycy należy włączyć L-tyroksynę i utrzymać stężenie TSH < 2,5 mIU/l, preferowana wartość TSH to poniżej 2,0 mIU/l.

8.4. Po okresie rocznego leczenia L-tyroksyną można podjąć próbę jej odstawienia, pamiętając, że u 10–20% pacjentek z poporodowym zapaleniem tarczycy rozwinię się trwała niedoczynność tarczycy.

8.5. Obecnie brakuje wskazań do rutynowego podawania preparatów selenu ciężarnym z podwyższonym mianem przeciwciał anty-TPO w zapobieganiu poporodowemu zapaleniu tarczycy.

Obszary wymagające dalszych badań

Stosowanie związków selenu u ciężarnych z wysokimi stężeniami przeciwciał anty-TPO w celu zapobiegania wystąpienia poporodowego zapalenia tarczycy. W świetle dostępnych wyników badań postępowanie takie wydaje się przynosić korzyści, brakuje jednak wystarczających dowodów EBM, aby takie leczenie stosować.

Wole guzkowe

Częstość występowania wola guzkowego w czasie ciąży w zależności od badanej populacji sięga około 20–30%. Nowe zmiany ogniskowe pod koniec trwania ciąży wykrywa się u około 10–20% kobiet. Częstość występowania wola guzkowego wzrasta około 2,5-krotnie u kobiet, które rodziły w porównaniu z nieródkami. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku kobiet ciężarnych z wolem guzkowym jest zbliżone do ogólnie przyjętych standardów [50, 51]. Należy ocenić funkcję tarczycy (TSH, FT4), w przypadku niedoczynności tarczycy wskazane jest oznaczenie przeciwciał przeciw-tarczycowych, a przy podejrzeniu raka rdzeniastego — kalcytoniny. Badania radioizotopowe są bezwzględnie przeciwwskazane podczas ciąży. U każdej kobiety z wolem guzkowym wykrytym podczas ciąży lub z uprzednio stwierdzonym guzkiem budzącym podejrzenie procesu nowotworowego należy wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) tarczycy pod kontrolą USG według ogólnie przyjętych zasad. W wytycznych ATA z 2009 roku zaproponowano, by w przypadku pacjentki z supresją TSH i podejrzeniem guzka autonomicznego BAC wykonywać dopiero po porodzie, w zależności od wyniku wykonanego w tym okresie badania radioizotopowego z ^{99m}Tc [52]. Nie ma wskazań do rutynowego leczenia kobiet z wolem guzkowym nietoksycznym L-tyroksyną. Zabieg operacyjny wykonany podczas ciąży wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań oraz dłuższym czasem hospitalizacji — tyreoidektomię należy wykonywać w II trymestrze ciąży jedynie w przypadku bezwzględnych wskazań do operacyjnego leczenia wola guzkowego [53].

Doświadczenia polskie

Przeprowadzone w latach 2007–2009 badania (dane niepublikowane, udostępnione za zgodą i dzięki uprzejmości Prof. Z. Szybińskiego) wśród ponad 500 kobiet zamieszkujących obszar Polski południowo-wschodniej wykazały powiększenie gruczołu tarczowego u ok. 9%, zaś wole guzkowe u 13% ciężarnych.

Zalecenia

9. Wole guzkowe

9.1. Wskazania do wykonania BAC u kobiet ciężarnych są takie same jak w ogólnej populacji.

9.2. Biopsję (BAC) tarczycy można wykonać niezależnie od okresu ciąży.

9.3. W przypadku wola guzkowego wykrytego w czasie ciąży należy oznaczyć TSH.

9.4. W przypadku niepodejrzanego onkologicznie wyniku BAC tarczycy nie ma wskazań do stosowania L-tyroksyny.

9.5. Ciężarna z wolem guzkowym powinna stosować standardową profilaktykę jodową.

9.6. Leczenie operacyjne wola guzkowego w czasie ciąży można przeprowadzić w drugim trymestrze jedynie w przypadku obecności bezwzględnych wskazań do tego typu terapii.

Rak tarczycy

Dane na temat częstości występowania raka tarczycy w guzkach wykrytych podczas ciąży są skąpe i sprzeczne — waha się ona w zakresie 15–50%, co wynika najpewniej z małej liczebności i preselekcji badanych grup kobiet.

Gdy wynik badania cytologicznego biopatu tarczycy wskazuje na nowotwór złośliwy lub budzi jego podejrzenie, należy rozważyć zabieg operacyjny. Decyzja o czasie leczenia zależy od typu nowotworu, stopnia jego zaawansowania, wieku ciążowego i preferencji pacjentki. Optymalnym okresem do przeprowadzenia tyreoidektomii w przypadku raka brodawkowego lub rdzeniastego jest II trymestr ciąży (poniżej 24. tygodnia). W przypadku raka brodawkowego operacja może być odroczone do okresu poporodowego. Ze względu na stosunkowo niskie ryzyko nowotworu złośliwego, gdy wynik badania cytologicznego wskazuje na guz pęcherzykowy, zabieg operacyjny można przeprowadzić po zakończeniu ciąży. Jeżeli rak tarczycy zostanie wykryty w III trymestrze ciąży, postępowanie operacyjne powinno być odroczone do czasu zakończenia ciąży, poza przypadkami raka anaplastycznego lub wyraźnego życzenia pacjentki,

pod warunkiem, że zapoznano ją z ryzykiem wynikającym z zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w końcowym okresie ciąży i chora w pełni je rozumie. Ryzyko wystąpienia powikłań tyreoidektomii przeprowadzonej w czasie ciąży jest około 2-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją, niezależnie od przyczyny zabiegu operacyjnego.

W przypadku decyzji o przesunięciu terminu leczenia operacyjnego z powodu raka zróżnicowanego tarczycy na okres poporodowy pacjentka powinna otrzymać L-tyroksynę w dawce powodującej obniżenie TSH poniżej 0,1 mIU/l, utrzymując jednocześnie stężenie FT4 w górnym zakresie normy. U kobiet uprzednio leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy kontynuuje się terapię L-tyroksyną według ogólnie ustalonych zasad, utrzymując stężenie FT4 w górnym zakresie wartości referencyjnych dla ciąży. W przypadku pacjentek w remisji z grupy niskiego ryzyka stężenie TSH należy utrzymać w zakresie 0,1–0,4 mIU/l; u pacjentek w remisji z grupy wysokiego ryzyka i przy braku remisji choroby stężenie TSH powinno być poniżej 0,1 mIU/l. Wymaga to zwykle zwiększenia dotychczas stosowanej dawki L-tyroksyny od około 10% (w I trymestrze ciąży) do około 25–30% (w III trymestrze). Należy także monitorować stężenie tyreoglobuliny (Tg). Leczenie pooperacyjnej niedoczynności tarczycy u kobiet operowanych z powodu raka anaplastycznego czy rdzeniastego powinno być prowadzone według zasad dla kobiet ciężarnych z hipotyreozą.

Przebyte przed koncepcją leczenie ¹³¹I nie wpływa na przebieg ciąży: częstość występowania wad wrodzonych, sposób rozwiązania i czas porodu, ryzyko poronienia czy przedwczesnego porodu oraz śmiertelność noworodków. Leczenie ¹³¹I w okresie ciąży i karmienia piersią jest bezwzględnie przeciwwskazane. Laktację należy zakończyć na około 1–2 miesiące przed planowanym terminem terapii z uwagi na zwiększoną dawkę pochłoniętą promieniowania dla gruczołu sutkowego.

U noworodka matki leczonej w czasie ciąży supresyjnymi dawkami L-tyroksyny z powodu zróżnicowanego raka tarczycy leczenie to może spowodować obniżenie płodowego/novorodkowego TSH, a tym samym niewykrycie wrodzonej niedoczynności tarczycy w czasie badań przesiewowych. W takiej sytuacji należy oznaczyć stężenie TSH i FT4 w 3. dobie życia dziecka oraz rozważyć powtórzenie tych badań około 7. doby życia (ze względu na okres półtrwania L-tyroksyny) [52–55].

Doświadczenia polskie

Kobiety leczone supresyjnymi dawkami L-tyroksyny z powodu zróżnicowanego raka tarczycy wymagają zwiększenia dawki L-tyroksyny o około 30% [42].

Zalecenia

10. Rak tarczycy

10.1. U pacjentek uprzednio leczonych z powodu raka zróżnicowanego tarczycy należy kontynuować leczenie L-tyroksyną i utrzymywać stężenie TSH między 0,1 a 0,4 mIU/l w przypadku chorych z grupy niskiego ryzyka oraz poniżej 0,1 mIU/l w przypadku grupy wysokiego ryzyka. Stężenie FT4 powinno mieścić się w górnym zakresie normy. Dawki supresyjne L-tyroksyny w czasie ciąży wymagają zwykle zwiększenia o 10–30%.

10.2. Leczenie substytucyjne L-tyroksyną w ciąży u pacjentki po tyreoidektomii z powodu raka rdzeniastego tarczycy należy prowadzić według zasad przyjętych dla ogólnej populacji ciężarnych z niedoczynnością tarczycy.

10.3. Rak tarczycy rozpoznany na podstawie BAC w czasie ciąży.

10.3.1. Rak anaplastyczny tarczycy — tyreoidektomię należy przeprowadzić niezależnie od wieku ciążowego.

10.3.2. Rak zróżnicowany tarczycy.

10.3.2.1. Rak brodawkowy.

10.3.2.1.1. Wykryty przed 24. tygodniem ciąży — należy rozważyć leczenie operacyjne przed zakończeniem II trymestru, zwłaszcza w przypadku szybko powiększającego się guzka.

10.3.2.1.2. Leczenie operacyjne bez względu na wiek ciążowy należy rozważyć w przypadku zaawansowanego procesu nowotworowego.

10.3.2.1.3. W pozostałych przypadkach leczenie operacyjne można odroczyć na okres poporodowy.

10.3.2.1.4. U pacjentek leczonych zachowawczo w okresie ciąży należy włączyć L-tyroksynę, utrzymując stężenie TSH poniżej 0,1 mIU/l.

10.3.2.2. Rak pęcherzykowy.

10.3.3.1. Leczenie operacyjne powinno być przeprowadzone w okresie poporodowym.

10.3.3.2. Leczenie ¹³¹I raka zróżnicowanego tarczycy można przeprowadzić dopiero 1–2 miesiące po zakończeniu laktacji.

10.3.4. Rak rdzeniasty.

10.3.4.1. Wykryty przed 24. tygodniem ciąży — leczenie operacyjne przed zakończeniem II trymestru.

10.3.4.2. Wykryty po 24 tygodniu ciąży — leczenie operacyjne po porodzie.

10.3.4.3. Leczenie operacyjne bez względu na wiek ciążowy należy rozważyć w przypadku zaawansowanego procesu nowotworowego.

10.4. U noworodków, których matki w czasie ciąży leczone były supresyjnymi dawkami L-tyroksyny, zaleca się kontrolę TSH i FT4 między 7. a 10. dobą życia.

Czynność tarczycy a zaburzenia płodności

Niedoczynność tarczycy

Zaburzenia owulacji zależą od nasilenia niedoczynności tarczycy. Wpływ niedoboru HT na płodność wiąże się z wtórną hiperprolaktynemią, zaburzeniami pulsacyjnego wydzielania GnRH i osłabioną odpowiedzią LH. Prowadzi to do zaburzeń miesiączkowania, od bezowulacyjnych cykli miesięcznych po brak miesiączki. Niedoczynność tarczycy wpływa na obwodowy metabolizm estrogenów oraz wiąże się ze zmniejszonym stężeniem białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co prowadzi do zwiększonej biodostępności androgenów i dodatkowo przyczynia się do zaburzeń owulacji. Wśród kobiet z zaburzeniami płodności częstość podwyższonego stężenia TSH wynosi około 2–4% i jest największa (około 6%) u osób z zaburzeniami owulacji. Podwyższone stężenie TSH jest czynnikiem ryzyka niepowodzenia zapłodnienia *in vitro*. Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na płodność nie jest jednoznaczny, podjęcie jej leczenia wydaje się jednak być korzystne.

Nadczynność tarczycy

Zaburzenia miesiączkowania stwierdza się u kobiet z nadczynnością tarczycy około 2,5-krotnie częściej niż w eutyreozie. W nadczynności tarczycy obserwuje się podwyższone stężenie SHBG oraz zwiększoną konwersję obwodową androgenów do estrogenów. Odpowiedź gonadotropin na gonadoliberynę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) jest nasiloną, także podstawowe stężenia gonadotropin są podwyższone. Pomimo tych zmian u większości kobiet z nadczynnością tarczycy dochodzi do owulacji, a zaburzenia płodności (relatywnie rzadkie) i cyklu miesięcznego normalizują się pod wpływem leczenia.

Autoimmunizacyjna choroba tarczycy

Podwyższone miano przeciwciał przeciw-tarczycowych wiąże się z około 2-krotnie częstszym występowaniem niepłodności u kobiet z prawidłową funkcją tarczycy, a w przypadku kobiet z endometriozą względne ryzyko niepłodności związane z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy wynosi 3,5. Większość badań wskazuje na związek pomiędzy częstością poronień a obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych pomimo eutyreozy. Modulacja układu immunologicznego (dożylnie infuzje immunoglobulin) w przypadku obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych może wpływać na przebieg ciąży, nie jest to postępowanie o bezdyskusyjnie udowodnionej skuteczności. Pojedyncze badania wskazują na korzystny wpływ terapii L-tyroksyną na ryzyko poronień, zarówno u kobiet z wywiadem niepowodzeń położniczych, jak i bez niego [49, 50, 56].

Autoimmunizacyjna choroba tarczycy i techniki wspomaganego rozrodu

Wydaje się, że podwyższone miano przeciwciał przeciw-tarczycowych nie wpływa na implantację zarodka, natomiast według większości obserwacji autoimmunizacyjna choroba tarczycy wiąże się z 2–3-krotnym wzrostem częstości poronień. Dotychczas nie poznano patomechanizmu tego zjawiska. L-tyroksyna podawana kobietom z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy w ciąży powstałej w wyniku wspomaganego rozrodu może przyczynić się do zmniejszenia częstości poronień i jest zalecana przez niektórych autorów, niemniej jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań na większej populacji kobiet [56].

Wpływ kontrolowanej hiperstymulacji jajników na funkcję tarczycy

Przygotowanie kobiety do wspomaganego rozrodu, czyli kontrolowana hiperstymulacja jajników, prowadzi do szybkiego wzrostu stężenia estrogenów i w ten sposób pośrednio wpływa na funkcję tarczycy. Obserwuje się wzrost stężenia TSH utrzymujący się przez pierwsze tygodnie ciąży, a następnie jego powrót pod koniec I trymestru do wartości obserwowanych przed procedurą kontrolowanej hiperstymulacji. Zaleca się kontrolę TSH przed koncepcją oraz po skutecznym zapłodnieniu i implantacji zarodka.

Dane dotyczące zachowania FT4 są sprzeczne. Zmiany te najczęściej nie wpływają na przebieg ciąży i częstość poronień.

Wpływ przebytego leczenia jodem radioaktywnym na płodność

Zaburzenia miesiączkowania stwierdzone po leczeniu ¹³¹I z powodu raka zróżnicowanego tarczycy normalizują się w ciągu roku po przebytej terapii. Przebyte leczenie ¹³¹I nie wpływa na płodność, przebieg ciąży oraz na występowanie wrodzonych malformacji u płodu [57].

Zalecenia

11. Czynność tarczycy a zaburzenia płodności

11.1. Zaburzenia funkcji tarczycy mogą wpływać na płodność kobiety, jednak nawet nasiloną nadczynność czy niedoczynność tarczycy nie wyklucza możliwości ciąży. Ze względu na niekorzystny wpływ dysfunkcji tarczycy na przebieg ciąży i rozwój płodu należy dążyć do optymalnego wyrównania funkcji tarczycy przed poczęciem, wybierając najkorzystniejsze metody leczenia. 11.2. U kobiet z dysfunkcją jajników i/lub endometriozą należy ocenić funkcję tarczycy i oznaczyć miano przeciwciał przeciw-tarczycowych.

11.3. U kobiet przygotowywanych do leczenia zaburzeń płodności za pomocą technik wspomaganego rozrodu należy ocenić funkcję tarczycy i oznaczyć miano przeciwciał przeciwarczycowych. Należy kontrolować funkcję tarczycy po procedurach kontrolowanej hiperstymulacji jajników niezależnie od obecności przeciwciał przeciwarczycowych.

11.4. Autoimmunizacyjna choroba tarczycy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień. Postępowanie — patrz punkt 7.

11.5. Nie ma jednoznacznych wskazań do rutynowego stosowania L-tyroksyny u kobiety w eutyreozy (TSH < 2,5 mIU/l) z obecnymi przeciwciałami przeciwarczycowymi i z niepowodzeniami położniczymi w wywiadzie lub leczonej z powodu zaburzeń płodności. Decyzję o leczeniu należy podjąć indywidualnie dla każdej pacjentki, uwzględniając jej wiek, wywiad położniczy, stężenie TSH i preferencje chorej. Takie postępowanie wydaje się przynosić korzyści, wymaga jednak przeprowadzenia badań obejmujących większe grupy chorych.

11.6. U pacjentek przygotowywanych do rozrodu wspomaganego (hiperstymulacja jajników) obserwuje się przejściowy wzrost TSH trwający do końca pierwszego trymestru — proponuje się włączenie małych dawek L-tyroksyny.

11.7. Przebyte leczenie ¹³¹I w długoterminowej obserwacji nie wpływa na płodność.

* Alicja Hubalewska-Dydejczyk (Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków); Elżbieta Bandurska-Stankiewicz (Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie); Ewa Bar-Andziak (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny); Tomasz Bednarczuk (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny); Monika Buziak-Bereza (Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków); Krzysztof Drews (Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu); Małgorzata Gietka-Czernel (Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa); Maria Górska (Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku); Helena Jastrzębska (Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa); Roman Junik (Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy); Małgorzata Karbownik-Lewińska (Katedra i Klinika

Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi); Andrzej Lewiński (Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi); Andrzej Milewicz (Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna we Wrocławiu); Marta Kostecka-Matyja (Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków); Janusz Nauman (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny); Marek Niedziela (Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu); Dorota Pach (Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków); Ryszard Poręba (Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Śląski Uniwersytet Medyczny); Stanisław Radowski (Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, II Katedra Ginekologii i Położnictwa, Warszawski Uniwersytet Medyczny); Alfred Reroń (Klinika Położnictwa i Perinatologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków); Jerzy Sowiński (Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu); Krzysztof Sworczak (Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny); Anelli Syrenicz (Katedra i Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin); Małgorzata Trofimiuk-Müldner (Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków); Wojciech Zgliczyński (Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa); Arkadiusz Zygmunt (Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi).

Piśmiennictwo

(najważniejsze prace, które ukazały się po 2006 roku oraz prace podsumowujące doświadczenia polskie)

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 (8 Suppl): S1–S47.
2. Banhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, van der Wal MF, Bonsel GJ. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 765–770.
3. Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, Seed P, Girling J. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 61–66.
4. Karbownik-Lewińska M. Thyroid dysfunction during pregnancy. Invited Lecture. 11th European Congress of Endocrinology 25–29.04.2009 r., Istanbul, Turcja, *Endocr. Abstr.* 2009; 20, S26.2.
5. Karbownik-Lewińska M, Zygmunt A. Choroby endokrynologiczne u kobiet w ciąży i w okresie fizjologicznej laktacji. In: Lewiński A, Zygmunt A (eds). Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej. Czelej, Lublin 2011: 241–250.
6. Lambert-Messarian G, McClain M, Haddow JE et al. and the FaSTER Consortium. First and second trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 62e.1–62e.6.

7. La'Ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 1658–1664.
8. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 791–797.
9. Stricker Rt, Echenard M, Eberhard R et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 509–514.
10. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P et al. Tarczycza płodu w ultrasonografii 2 i 3-wymiarowej. Nomogramy w oparciu o wiek ciąży i wymiar dwuciemieniowy. *Endokrynol Pol — Polish J Endocrinol* 2008; 59 (suppl A): 156.
11. WHO, Unicef, ICCIDD. Assessment of Iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A Guide for Programme Managers. Third edition, WHO 2007.
12. Lauberg P, Andersen S, Bjarnadottir RI et al. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants – complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutrition* 2007; 10: 1547–1552.
13. Orito Y, Oku S, Kubota S et al. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1683–1688.
14. Lewiński A, Zygmunt A, Karbownik-Lewińska M, Słowińska-Klencka D, Popowicz B, Klencki M. Detrimental Effects of Increasing Iodine Supply: Iodine-Induced Hyperthyroidism Following Iodine Prophylaxis. In: Preedy VR, Burrow GN, Ross Watson R (eds). *Comprehensive Handbook of Iodine. Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*. Academic Press, Elsevier, 2009: 871–876.
15. European Commission HaCPD-GSCoE. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of iodine. Brussels, European Commission, 2002 (SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final).
16. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press, Washington 2002.
17. Zdebski Z, Kalita J, Kiam I et al. Analysis of the course of pregnancy, parturition and of the condition of the children born by women with iodine deficiency; effects of kalium iodide supplementation. *Polish J Endocrinology* 1998; 49 (suppl 1 3): 163–170.
18. Golkowski F, Baldys-Waligowska A, Huszno B, Szybinski Z. Goitre prevalence and urinary excretion in pregnant women. *Polish J Endocrinol* 1998; 49 (suppl 1): 183–189.
19. Sobieszczkańska-Jabłońska A, Lewiński A, Karbownik M, Krekora M, Tomaszewski W, Koptas W. Effects of iodine prophylaxis and of levothyroxine treatment on clinical and biochemical indicators of excessive thyroid stimulation in pregnant women and newborns. *Polish J Endocrinol* 1998; 49 (suppl 1): 171–182.
20. Kamiński M, Drewniak W, Szymański W, Junik R, Kamińska A. Urinary iodine excretion and thyroid function in pregnant women of Bydgoszcz District prior to and after the introduction of iodized salt. *Ginekolog* 2003; 74: 1126–1129.
21. Bodzek P, Olejnik A, Zamłyński J. Iodine concentration with urine and thyrotrophic hormone concentration in normal and complicated pregnancies in the industrial region of iodine deficiency. *Wiad Lek* 2006; 59: 612–617.
22. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P et al. Iodine status of pregnant women from central Poland 10 years after introduction of iodine prophylaxis program. *Endokrynol Pol — Polish J Endocrinol* 2010; 61: 646–651.
23. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 841–851.
24. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 611–617.
25. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stangaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E44–E48.
26. Negro R, Schwarz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stangaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1699–1707.
27. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e1–267–e7.
28. Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–207.
29. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 267–288.
30. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3985–3988.
31. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1–8.
32. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009; 19: 673–674.
33. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1881–1882.
34. Banhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk of miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–991.
35. De Vivi A, Mancuso A, Giacobbe A et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010; 20: 633–637.
36. Hamm MP, Cherry NM, Martin JW, Bamforth F, Edmonton AB. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on perinatal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1015–1021.
37. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227–4234.
38. Li Y, Shan Z, Teng W et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 825–829.
39. Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal thyroxine, maternal function and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 497–503.
40. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 81: 215–220.
41. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S, Cech W, Lewartowska A, Dębski R. Pregnancy in women with thyroid cancer treated with suppressive doses of L-thyroxine. *Wiad Lek* 2001; 54 (suppl 1): 389–397.
42. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Durman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009; 19: 269–275.
43. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (The THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234–3241.
44. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Gutierrez S. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010; 20: 1175–1178.
45. Bańkowska EM, Pawłowska A, Leibschan J. Thyroid function test in pregnant women with pregnancy induced hypertension. *Ginekolog* 2001; 74: 1044–1048.
46. Iravatani AT, Saeedi MM, Pakravesi J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 2008; 14: 458–464.
47. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 772–779.
48. Wasserman EE, Nelson K, Rose NR et al. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 701–710.
49. Sher G, Massarani G, Zouves C et al. The use of combined heparin/aspirin and IgG therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 223–225.
50. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–2591.
51. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263–1268.
52. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
53. Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych. Jarzab B, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A (eds). *Diagnostyka i leczenie raka tarczycy — rekomendacje polskie*. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 518–568.
54. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 2009; 144: 399–406.
55. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 145–151.
56. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 643–652.
57. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008; 49: 845–852.