



Hashimoto disease and hypothyroidism in child-bearing period – essential problem for woman and her child

Anhelli Syrenicz¹, Małgorzata Syrenicz², Krzysztof Sworczak³, Barbara Garanty-Bogacka², Anna Zimnicka¹, Mieczysław Walczak⁴

¹ Clinic of Endocrinology, Arterial Hypertension and Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University of Szczecin, Poland

² Independent Laboratory of Propaedeutics in Paediatrics, Pomeranian Medical University of Szczecin, Poland

³ Department of Internal Medicine, Endocrinology and Haemostatic Disorders, Medical University of Gdansk, Poland

⁴ 2nd Department of Children's Diseases, Pomeranian Medical University of Szczecin, Poland

Summary

Hashimoto disease is the most frequent cause of women's hypothyroidism in the reproductive period. It can, both directly and indirectly, influence the fertility, pregnancy, and fetus development. Nevertheless congenital hypothyroidism is very occasionally the consequence of chronic autoimmune thyroiditis. The neonatal hypothyroidism screening makes the early thyroxin treatment possible and prevents the development of complications from central nervous system. The authors showed main problems of Hashimoto disease

in women during pregnancy as well as pregestational and postgestational period. The reasons of congenital hypothyroidism taking into account both iodine deficiency and excess were also presented.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 1008-1015)

Key words: Hashimoto disease, hypothyroidism, pregnancy, thyroxin treatment

Choroba Hashimoto i niedoczynność tarczycy w okresie rozrodczym – istotny problem dla kobiety i jej dziecka

Anhelli Syrenicz¹, Małgorzata Syrenicz², Krzysztof Sworczak³, Barbara Garanty-Bogacka², Anna Zimnicka¹, Mieczysław Walczak⁴

¹ Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM w Szczecinie

² Samodzielna Pracownia Propedeutyki Chorób Dzieci PAM w Szczecinie

³ Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy AM w Gdańsku

⁴ II Klinika Chorób Dzieci PAM w Szczecinie

Streszczenie

Choroba Hashimoto jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym. Zarówno bezpośrednio jak i pośrednio może ona wpływać na płodność, przebieg ciąży i rozwój płodu. Wrodzona niedoczynność tarczycy jest jednak rzadko następstwem przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Wprowadzenie przesiewu pourodzeniowego w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy umożliwia wczesne wdrożenie leczenia tyroksyną i zapobiega nieodwracalnym powikłaniom ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Autorzy przedstawili główne problemy związane z obecnością choroby Hashimoto u kobiety w okresie przedciążowym, w czasie ciąży i po jej zakończeniu. Przedstawiono również przyczyny wrodzonej niedoczynności tarczycy, uwzględniając zarówno niedobór jodu jak i jego nadmiar.

(*Endokrynol Pol* 2005; 6(56): 1008-1015)

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, niedoczynność tarczycy, ciąża, leczenie tyroksyną



Doc. Anheli Syrenicz
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Przemiany Materii PAM w Szczecinie
ul. Arkańska 4
71-415 Szczecin

Niedoczynność tarczycy w ciąży występuje znacznie częściej niż nadczynność gruczołu tarczowego i może dotyczyć nawet 2,5% kobiet ciężarnych (1,2,3,4). W łagodniejszej niedoczynności tarczycy zazwyczaj nie dochodzi do bezpłodności, natomiast rośnie ryzyko spontanicznego poronienia, porodów przedwczesnych i porodów martwych płodów (5,6). Znacznego stopnia niedoczynność tarczycy może prowadzić do bezpłodności w następstwie bezpośredniego hamującego wpływu na czynność owulacyjną jajnika, jak również poprzez wpływ na oś przysadkowo-jajnikową. Obniżona aktywność globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG – sex hormone-binding globulin) powoduje wzrost w surowicy wolnego testosteronu i estradiolu, ponadto dochodzi do zmniejszenia klirensu metabolicznego androstendionu i estronu. Podwyższony w pierwotnej niedoczynności tarczycy poziom tyreoliberyny (TRH – thyrotropin-releasing hormone) odpowiada za zwiększenie stężeń w surowicy prolaktyny i opóźnioną odpowiedź lutropiny (LH – luteinizing hormone) na stymulujące działanie gonadoliberyny (LHRH – LH-releasing hormone) co w następstwie doprowadza do niewydolności fazy lutealnej (4,5,7). Najczęstszą przyczyną hipotyreozy w ciąży, na obszarach z prawidłowym zaopatrzeniem w jod, jest przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto (2,8,9). Znaczna liczba niedoczynności tarczycy może być także następstwem leczenia chirurgicznego lub izotopem ¹³¹I nadczynności tarczycy, szczególnie w przebiegu choroby Graves-Basedowa. Istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój niedoczynności tarczycy w ciąży jest także niedobór jodu (2,8,9,10).

Wpływ choroby Hashimoto na kobietę w wieku rozrodczym jest nadal dyskutowany. Istnieją kontrowersje, czy częstość występowania poronień i innych powikłań u ciężarnych z chorobą Hashimoto zależy bardziej od stopnia niedoboru hormonów tarczycy w surowicy kobiet ciężarnych, czy też od obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych (6,9,11,12,13). Istnieją badania wskazujące na istotne znaczenie samej niedoczynności tarczycy w wystąpieniu spontanicznych poronień (9,13). Nawet niewielki niedobór hormonów tarczycy, często niewykrywalny w rutynowych oznaczeniach stężeń hormonów tarczycy w surowicy krwi, może prowadzić do ich niedoboru w układzie rozrodczym kobiety. Właściwa terapia substytucyjna może w takich przypadkach istotnie zmniejszyć zagrożenie wystąpienia samoistnego poronienia lub innych powikłań niedoczynności tarczycy zarówno u ciężarnej jak i jej dziecka (6,9,13). Liczne doniesienia wskazują jednak, że powikłania te bardziej korelują z obecnością i mianem przeciwciał przeciw-tarczycowych w pierwszym trymestrze ciąży, niż z czynnością gruczołu tarczowego matki (11,12,14,15,16,17,18). Nie ma jednak dowodu na to,

że przeciwciała przeciw-tarczycowe antyperoksydazowe (TPO) i/lub antytyreoglobulinowe (ATG) są bezpośrednio odpowiedzialne za występowanie samoistnych poronień lub innych powikłań u ciężarnych z chorobą Hashimoto. Ich obecność może wskazywać na obniżoną rezerwę czynnościową zajętego przewlekłym procesem zapalnym gruczołu tarczowego i tym samym gorszą adaptację do zwiększonego zapotrzebowania na hormony tarczycy w ciąży. Obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych zaburzając płodność może opóźniać zajście w ciążę, co z kolei powoduje, że sam wiek kobiety staje się niezależnym czynnikiem utrudniającym zajście w ciążę. Jednak najbardziej przekonująca wydaje się być hipoteza, że obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych jest raczej wyrazem bardziej uogólnionego defektu w regulacji immunologicznej i współwystępowania innych przeciwciał, na przykład antyfosfolipidowych, których obecność można wiązać z występowaniem poronień (4,19,20,21,22). W chorobie Hashimoto oznaczanie przeciwciał TPO i ATG jest najbardziej wskazane w pierwszym trymestrze ciąży. Miana tych przeciwciał ulegają obniżeniu w drugim i trzecim trymestrze, jako wyraz zmniejszonej aktywności układu immunologicznego. W części przypadków choroba Hashimoto ma charakter asymptomatyczny. Podwyższone miana przeciwciał TPO i/lub ATG stwierdza się u około 10% kobiet ciężarnych (14,23). Zakładając, że nawet w tych przypadkach może dojść do bardzo subtelnych niedoborów hormonów tarczycy na poziomie komórkowym, należałoby sprawdzić w badaniach prospektywnych skuteczność substytucji tarczycowej w zapobieganiu poronieniom u ciężarnych z bezobjawową postacią choroby Hashimoto. Należy także, w tych przypadkach, dążyć do ciąży w młodszym wieku (24). Przeciwciała przeciw-tarczycowe należą do klasy IgG i łatwo przechodzą przez łożysko, a ich stężenia w surowicy płodu stopniowo narastają, przewyższając w okresie przedporodowym stężenia w surowicy matki (25). Badania u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy wykazały, że przeciwciała przeciw-tarczycowe ATG i TPO mają niewielki wpływ na funkcję płodową i noworodkową tarczycy (26). Bardzo rzadko u dzieci matek z podwyższonymi mianami przeciwciał dochodzi do trwałej wrodzonej niedoczynności tarczycy, natomiast stwierdzono w takich przypadkach częściej przemijającą wrodzoną niedoczynność tarczycy (27).

W świetle współczesnej wiedzy zajście w ciążę i jej utrzymanie przez kobiety z niedoczynnością tarczycy jest możliwe częściej niż uważano wcześniej (5,28). Wiąże się to jednak z większymi zagrożeniami zarówno położniczymi jak i ze strony płodu. Stopień zagrożenia powikłaniami jest bardziej uzależniony od nieprawidłowego doboru dawki substytucyjnej tyroksyny, stosowanej u ciężarnej, niż

od wyjściowego nasilenia niedoczynności tarczycy (13,29). Nie znalazły potwierdzenia wcześniejsze doniesienia o dużym odsetku wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez matki z niedoczynnością tarczycy (30). Jednakże u kobiet ciężarnych z niedoczynnością tarczycy źle wyrównanych, leczonych nieadekwatnymi dawkami tyroksyny, dochodzić może do rozwoju anemii, zaburzeń sercowo-naczyniowych, stanu przedrzucawkowego, odklejenia łożyska i krwawienia poporodowego, natomiast dzieci tych matek częściej obarczone są wadami wrodzonymi, śmiercią wewnątrzmaciczną lub okołoporodową, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania, częściej dochodzi także do przedwczesnego porodu (1,13,31,32,33). Szczególnie istotnym okresem ciąży, w którym transport przezłożyskowy hormonów tarczycy matki jest niezbędny dla prawidłowego rozwoju dziecka, jest pierwsza połowa ciąży, kiedy to tarczyca płodu podlega rozwojowi embrionalnemu, ale nie uzyskuje jeszcze wystarczającej sprawności czynnościowej. Rozwój centralnego układu nerwowego dziecka w pierwszym i drugim trymestrze ciąży zależy prawie wyłącznie od transportu przezłożyskowego hormonów tarczycy matki. Począwszy od trzeciego trymestru ciąży udział własnych, płodowych hormonów tarczycy, w rozwoju mózgu dziecka staje się istotny, choć nie wyłączny. Z tego powodu ciężka hipotyreoza matki w drugim trymestrze ciąży może spowodować nieodwracalne uszkodzenie mózgu dziecka, podczas gdy w trzecim trymestrze uszkodzenie to jest mniej ciężkie i zazwyczaj ma charakter odwracalny (34, 35,36,37). Szczególnie niekorzystna sytuacja ma miejsce w niedoczynności tarczycy na obszarach ciężkiej endemii wola, w których, z powodu niedoboru jodu, upośledzona jest synteza hormonów tarczycy zarówno u matki jak i jej dziecka, co nieuchronnie prowadzi do zaburzeń rozwoju mózgu dziecka z możliwością powstania nawet kretynizmu neurologicznego (38). Najczęstszą przyczyną hipotyroksynemii u ciężarnej jest jednak choroba autoimmunologiczna tarczycy, często o charakterze asymptomatycznym. Wiele danych klinicznych wskazuje na gorszy rozwój układu nerwowego u dzieci matek z nie leczoną niedoczynnością tarczycy, nawet o niewielkim nasileniu (4,5,37). Ośmioletnie badania prospektywne dzieci urodzonych przez matki z niedoczynnością tarczycy leczoną i nie leczoną w ciąży wskazują na lepszy rozwój intelektualny dzieci matek leczonych, zbliżony do rozwoju dzieci matek bez niedoczynności tarczycy (39). Równocześnie w badaniach nie wykazano korelacji pomiędzy funkcjami poznawczymi u dzieci, a mianem przeciwciał przeciwtarczycowych TPO i ATG u ich matek (39,40). Bardzo rzadko u ciężarnej z klasyczną postacią choroby Hashimoto, częściej w jej postaci zanikowej, stwierdza się podwyższone stężenia w surowicy przeciwciał przeciwko recep-

torowi TSH o charakterze blokującym receptor (TSBAB – thyroid-stimulating blocking antibodies). Przeciwciała te również przechodzą przez łożysko i mogą prowadzić do trwałej niedoczynności tarczycy u płodu i noworodka poprzez zablokowanie receptora TSH na stymulujące wzrost i czynność tyreocyta działanie tyreotropiny. W tych przypadkach u ciężarnej zazwyczaj stwierdza się wysokie stężenia przeciwciał TSBAbs (41). Biorąc pod uwagę dość częste występowanie u młodych kobiet w okresie rozrodczym asymptomatycznego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy wydaje się celowe oznaczenie u nich we wczesnej ciąży, a jeszcze lepiej przed ciążą, w surowicy przeciwciał przeciwtarczycowych, tyreotropiny i tyroksyny (42,43). Wykrycie dodatnich mian przeciwciał przeciwtarczycowych nawet przy prawidłowych stężeniach TSH i FT₄ w surowicy powinno zwiększać czujność lekarza i nakazuje kontrolę wszystkich powyższych parametrów po około 6 miesiącach, a następnie po porodzie. Co więcej, jeśli podwyższonym mianom przeciwciał przeciwtarczycowych towarzyszy wartość TSH w górnej połowie zakresu normy, to nawet przy prawidłowej tyroksynemii należy włączyć małą dawkę tyroksyny (5). Zdaniem niektórych autorów u pacjentek w eutyreozy, ale z podwyższonymi mianami przeciwciał przeciwtarczycowych, szczególnie u tych z poronieniami w wywiadzie, korzystny wpływ obniżający poziom TPO wywiera leczenie selenem. Ten pierwiastek śladowy odgrywa istotną rolę w biosyntezie hormonów tarczycy jako składnik selenoprotein, a także ma modulujący wpływ na układ immunologiczny (44,45). Zebrane dotychczas doświadczenia pozwalają na stwierdzenie, że wszystkie kobiety z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną zarówno przed ciążą jak i w jej trakcie powinny być leczone odpowiednio dobranymi dawkami tyroksyny. Zapotrzebowanie na hormony tarczycy w ciąży w większości przypadków wzrasta średnio o 50%, co wynika z działania wielu czynników. Zwiększone stężenia estrogenów stymulują wzrost stężeń w surowicy globuliny wiążącej tyroksynę (TBG- thyroxine-binding globulin). W czasie ciąży dochodzi także do zwiększenia objętości dystrybucji hormonów tarczycy (obecność jednostki płodowo-łożyskowej) oraz wzrostu transportu i metabolizmu łożyskowego tyroksyny (5,46). Leczenie to powinno być monitorowane nie tylko obrazem klinicznym, ale także oznaczeniami FT₄ i TSH w surowicy matki. Leczenie niedoczynności tarczycy w ciąży można rozpoczynać od większych dawek tyroksyny z uwagi na dużą pojemność białek wiążących hormony tarczycy w surowicy matki. Dawka powinna być tak dobrana, aby poziom tyroksyny w surowicy utrzymać na górnej granicy normy dla kobiet nie ciężarnych lub nieznacznie powyżej niej, a stężenie TSH w przedziale normy, najlepiej poniżej 2 mIU/l (4,5,18,47). W przypadku

niedoczynności tarczycy wykrytej przed początkiem ciąży wymagane jest prawidłowe wyrównanie stężeń hormonów tarczycy przed zapłodnieniem oraz wykonywanie testów tarczycowych w trakcie ciąży z częstością jeden raz na trymestr. Jeśli rozpoznanie niedoczynności tarczycy występuje po raz pierwszy w ciąży, to w takich przypadkach należy przeprowadzać kontrolę hormonalną znacznie częściej, nawet co cztery tygodnie. Po porodzie dawki tyroksyny powinny być zredukowane stopniowo do wielkości sprzed porodu, a kontrola adekwatności dawek powinna opierać się głównie na monitorowaniu wartości TSH w surowicy (4,5,18,47). U kobiet z niedoczynnością tarczycy leczonych tyroksyną nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią. Ilości hormonów tarczycy jakie przechodzą z mlekiem matki do noworodka są zbyt małe aby w istotny sposób wpływać na stężenia hormonów tarczycy w surowicy dziecka (48,49).

Poród nie jest ostatecznym rozwiązaniem problemów endokrynologicznych zarówno matki jak i jej dziecka. W okresie poporodowym wskutek tzw. zjawiska „odbicia” w układzie immunologicznym po okresie supresji w ciąży, dochodzi do pojawienia się lub zaostrzenia wielu chorób autoimmunologicznych. W pierwszym roku po porodzie u około 2–16% kobiet może rozwinąć się poporodowe zapalenie tarczycy (PZT), które jest wariantem choroby Hashimoto (14,50). Wydaje się, że częstość występowania PZT zależy od stopnia zaopatrzenia w jod i na obszarach niedoboru jodu stwierdza się to zapalenie rzadziej niż w regionach z dużym spożyciem jodu (51). Wprowadzenie profilaktyki jodowej na danym terenie nie zwiększa częstości występowania PZT w porównaniu do obszarów z prawidłowym zaopatrzeniem w jod (52). Podobnie jak klasyczna choroba Hashimoto, PZT częściej występuje u kobiet z antygenami zgodności tkankowej HLA – DR3, DR4 i DR5 (50). Obecne w wysokich mianach w surowicy przeciwciała TPO posiadają zdolność wiązania dopełniacza, co w konsekwencji indukuje destrukcję tyreocytów. Gruczoł tarczowy nacieczony jest limfocytami. Klony cytotoksycznych limfocytów T mogą być również odpowiedzialne za uszkodzenie komórek tarczycy w przebiegu PZT. Ponadto we krwi obwodowej zwiększa się stosunek limfocytów CD4+/CD8+ i zwiększa się aktywacja limfocytów T (50). Szczególnie zagrożone rozwinięciem się tej postaci autoimmunologicznego zapalenia tarczycy są ciężarne z wysokimi mianami przeciwciał TPO w pierwszym tryestrze ciąży, jak również z uprzednio przeżytym PZT oraz z cukrzycą typu 1 i chorobą Graves-Basedowa, które rozpoznano przed ciążą (53,54,55). W pracy różnych autorów częstość rozwinięcia się PZT u ciężarnych z dodatnimi mianami przeciwciał przeciw-tarczycowych wynosi od 40 do 70% (14,53,54,56). W klasycznym przebiegu poporodowego zapalenia

tarczycy można wyróżnić trzy występujące po sobie fazy: tyreotoksykozy (początek między 1 – 3 miesiącem po porodzie, czas trwania od 1 do 6 tygodni), hipotyreozy (początek między 3 – 6 miesiącem po porodzie, czas trwania 2 – 6 tygodni) i zdrowienia – do roku po porodzie. Zazwyczaj jednak przebieg choroby jest mniej typowy, poszczególne fazy nie występują z jednakową częstością, najczęściej występuje tylko faza hipotyreozy, rzadziej faza hiper- i hipotyreozy, najrzadziej wyłącznie faza przemijającej tyreotoksykozy (14,50,54). Rozpoznanie choroby nie jest łatwe, szczególnie w przypadkach bez powiększenia tarczycy, albowiem biochemiczne odchylenia od normy stężeń hormonów tarczycy w surowicy nierzadko nie mają odbicia w klinicznych objawach nad- lub niedoczynności tarczycy. Jedynym objawem PZT może być depresja. W każdym takim przypadku należy wykonać oznaczenia testów tarczycowych i mian przeciwciał przeciw-tarczycowych, głównie TPO. Wydaje się, że zagrożenie depresją u tych chorych bardziej koreluje z mianem przeciwciał TPO niż ze stopniem hipotyreozy (57). Pomocne w rozpoznaniu może być także badanie ultrasonograficzne, w którym stwierdza się obniżoną echostrukturę gruczołu tarczowego (58). Częstość występowania zmian w badaniu ultrasonograficznym gruczołu tarczowego u kobiet z PZT rośnie wraz z upływem czasu po porodzie oraz skorelowana jest dodatnio z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych (59). W niektórych przypadkach tyreotoksykozy w okresie poporodowym istnieją problemy z odróżnieniem PZT i choroby Graves-Basedowa. U kobiet nie karmiących piersią można sprawdzić jodochwytność, która jest obniżona w PZT, a podwyższona w chorobie Graves-Basedowa. U matek karmiących piersią obecność przeciwciał stymulujących receptor TSH potwierdza rozpoznanie choroby Graves-Basedowa (60). U kobiet zagrożonych wystąpieniem PZT należy w okresie poporodowym kontrolować testy tarczycowe i przeciwciała przeciw-tarczycowe, pamiętając o tym, że objawy zaburzonej czynności gruczołu tarczowego w tych przypadkach mogą nie manifestować się klinicznie lub przebiegać nietypowo. Nie ma skutecznych metod zapobiegania rozwojowi PZT, a próby profilaktycznego stosowania tyroksyny nie zmniejszyły częstości występowania tego zapalenia tarczycy (61). Leczenie poporodowego zapalenia tarczycy uzależnione jest od fazy choroby (60). W fazie tyreotoksykozy, która ma charakter przemijający, korzystny efekt wywierają β -blokery zmniejszając kliniczne następstwa nadmiaru hormonów tarczycy na poziomie tkankowym. Stosowanie tyreostatyków nie jest wskazane, ponieważ w PZT dochodzi do uwolnienia hormonów tarczycy z uszkodzonej tkanki tarczycowej, nie dochodzi natomiast do nadmiernej syntezy hormonów tarczycy. Nie jest również wskazane

stosowanie glikokortykoidów, ponieważ działanie stabilizujące błonę tyreocytów, utrzymuje się tylko w czasie ich podawania, a ponadto bilans ewentualnych korzyści takiego leczenia (zapobieganie niedoczynności tarczycy) i zagrożeń (różne powikłania posterydowe) przemawia przeciwko włączaniu sterydów do leczenia PZT. W fazie niedoczynności zalecane jest leczenie tyroksyną w dawkach substytucyjnych, pod kontrolą stężeń TSH. Czas tego leczenia jest różnie długi. Badania z nadchlo- ranem potasu wykazały zaburzenia wewnątrz- tarczycowej organifikacji jodu, stąd też niektórzy postulują konieczność stałego leczenia dawkami substytucyjnymi tyroksyny (62). U około 20 – 30% kobiet z PZT może dojść do trwałej hipotyreozy. Największe ryzyko trwałej hipotyreozy występuje u kobiet z wysokimi mianami przeciwciał TPO, z obecną fazą hipotyreozy w przebiegu choroby oraz z hipoechogenną strukturą tarczycy w badaniu ultrasonograficznym (14,50,60). We wszystkich przypadkach przebytego PZT należy kontrolować czynność tarczycy, najlepiej w oparciu o stężenia TSH w surowicy. Częstość kontroli jest indywidualna, zdaniem autorów obecnej pracy powinna odbywać się co 1 – 2 lata.

Dziecko matki z chorobą autoimmunologiczną tarczycy, podobnie jak wszystkie pozostałe noworodki, podlega badaniom przesiewowym w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy. Badania te w Polsce opierają się na oznaczeniach stężeń TSH w surowicy, wykonanych testem bibułowym, z kropli krwi pobranej z pięty dziecka między 3 a 5 dniem po urodzeniu. Przesiew w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy prowadzony jest na świecie od ponad 20 lat. Dzięki niemu wiemy obecnie, że wrodzona niedo- czynność tarczycy występuje z częstością 1:3000 – 4000 noworodków (63). Przeciwciała przeciw- tarczycowe, jak wspomniano wcześniej, przechodzą przez łożysko i mogą być odpowiedzialne za wystąpienie wrodzonej niedoczynności tarczycy, która zazwyczaj w tych przypadkach ma charakter przemijający. Udział przeciwciał przeciw- tarczycowych w ogólnym odsetku przyczyn prowadzą- cych do wrodzonej niedoczynności tarczycy jest niewielki, najczęściej bowiem prowadzą do niej ektopia tarczycowa i dyshormonogeneza, znacznie rzadziej atyreoza, hipoplazja tarczycy, niedomoga przysadki lub podwzgórza (64,65). Ze szczegól- ną postacią wrodzonej niedoczynności tarczycy o charakterze przemijającym mamy do czynienia u dzieci matek z nie leczoną nadczynnością tarczycy w trzecim trymestrze ciąży. Nadmierny transport przezłożyskowy hormonów tarczycy matki dopro- wadza u tych dzieci do supresji osi podwzgórzowo- przysadkowo-tarczycowej. W okresie poporo- dowym zazwyczaj krótki okres tyreotoksykozy poprzedza wystąpienie centralnej niedoczynności tarczycy. Czas trwania niedoczynności tarczycy

wynosi od kilku tygodni do kilku miesięcy i dlatego dzieci te powinny być leczone dawkami substy- tucyjnymi tyroksyny. W niedoczynności tarczycy u dzieci matek z nie leczoną nadczynnością tarczycy w ciąży, w odróżnieniu od prawdziwej centralnej niedoczynności tarczycy, wiek kostny nie jest opóźniony (66). W erze przed skringiem rozpoznanie wrodzonej niedoczynności tarczycy było zazwyczaj opóźnione z uwagi na począt- kowo skąpoobjawowy lub niespecyficzny obraz kliniczny, co prowadziło do znacznego upośle- dzenia umysłowego. Zdaniem niektórych autorów nawet około 10% przypadków wrodzonej niedo- czynności tarczycy może nie zostać rozpoznanych w trakcie pierwszego przesiewu, dlatego też zaleca się powtórne pobranie krwi po 2 – 6 tygodni po porodzie (64). Może się zatem zdarzyć w praktyce lekarskiej dziecko z nierozpoznaną wrodzoną niedoczynnością tarczycy, pomimo prowadzo- nego neonatalnego skriningu. Warto więc pamiętać o klinicznym obrazie wrodzonej niedoczynności tarczycy, na który składa się: ochrypły krzyk dziecka, opóźniony pasaż smółki, zaparcia, obrzęk- nięta, nalana twarz, powiększony język powodu- jący problemy z karmieniem, obniżone napięcie mięśniowe i zmniejszona aktywność ruchowa, powiększone ciemiaczka, rozlany brzuch, przepu- klina pępkowa, przedłużona żółtaczką, sucha i zimna skóra (67). Brak szybkiego rozpoznania i włączenia leczenia w przeciągu pierwszych tygodni życia doprowadza do upośledzenia rozwoju umysłowego, opóźnienia wzrastania i niepraw- dliwych proporcji ciała (4,36,37,63,68). Wstępne dawki tyroksyny u noworodków wynoszą około 10 – 15ug/kg/dzień (69). Dawki te są stopniowo redukowane pod kontrolą poziomów w surowicy TSH (utrzymywać w zakresie normy) i FT₄ (utrzy- mywać w górnej połowie normy). Oznaczenia hormonalne należy przeprowadzać początkowo co 2 – 4 tygodnie, a następnie co 1 – 2 miesiące w pierwszym roku życia, co 3 – 6 miesięcy w drugim roku oraz co 3 – 12 miesięcy aż do okresu zakończenia wzrastania (63,69).

Zarówno zwiększanie dawek tyroksyny jak i ich zmniejszanie powinno odbywać się w sposób stopniowy, albowiem nadmierne wahania stężeń tyroksyny w surowicy odbija się niekorzystnie na rozwoju dziecka. Wydaje się, że w czasie pierw- szych kilku lat życia wielkość substytucyjnych dawek tyroksyny we wrodzonej niedoczynności tarczycy zależy od przyczyny schorzenia. I tak dziecko z atyreożą wymaga częstszych zmian dawek tyroksyny niż dziecko z wrodzoną niedo- czynnością tarczycy na innym tle (70). Wprowa- dzenie przesiewu w kierunku wrodzonej niedo- czynności tarczycy i następowe szybkie wdrożenie leczenia substytucyjnego zapobiega rozwojowi upośledzenia umysłowego tych dzieci i pozwala osiągnąć prawidłowy zakres wskaźnika IQ (inteli-

gence quotient – iloraz inteligencji) (71,72). Niektóre jednakże badania wskazują na obecność u tych dzieci pewnych zaburzeń ruchowych, językowych, widzenia przestrzennego, zaburzeń koncentracji i pamięci, szczególnie jeśli niedobór hormonów tarczycy wystąpił już we wczesnym okresie życia płodowego (73,74).

Problem niedoboru jodu niemal w całej Europie, w tym w Polsce, został rozwiązany poprzez wprowadzenie programów profilaktyki jodowej, jednak dane WHO wskazują, że blisko miliard ludzi na świecie wciąż mieszka na obszarach niedoboru lub obszarach zagrożonych niedoborem jodu (75). Przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych XX wieku badania na obszarze całej Polski wykazały umiarkowany i łagodny niedobór jodu, ze wzrastającym stopniem niedoboru z północy na południe i z zachodu na wschód. Dlatego też od 1997 roku wprowadzono obligatoryjny model jodowania soli kuchennej na poziomie 30mg jodku potasowego na kg soli, co pozwala na uzyskanie 100 – 150 µg jodu w dziennej dawce żywieniowej (75). Endemia wola jest najbardziej zauważalnym, ale nie jedynym następstwem niedoboru jodu. Hetzel w 1983 roku opisał zespół zaburzeń z niedoboru jodu, na który oprócz wola składa się: niedoczynność tarczycy, zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju umysłowego do kretynizmu włącznie, zmniejszenie rozrodczości, zwiększenie śmiertelności dzieci oraz upośledzenie socjologiczno-ekonomicznego rozwoju społeczeństw żyjących na obszarach niedoboru jodu (76). Objawy zaburzeń z niedoboru jodu zależą nie tylko od stopnia niedoboru tego pierwiastka, ale także od okresu życia, w którym ten niedobór wystąpił. Najcięższe objawy dotyczą przypadków w których niedobór jodu wystąpił już w życiu płodowym. Może to prowadzić do poronienia, porodu martwego noworodka, wzrostu umieralności okołoporodowej i niemowląt, a przy bardzo ciężkim niedoborze jodu do kretynizmu endemicznego w postaci neurologicznej (niedorozwój umysłowy, głuchota, spastyczne porażenie kończyn, zez) lub obrzęku śluzowego (niedorozwój umysłowy, niedoczynność tarczycy, karłowatość). Niedobór jodu u noworodka powoduje wole i jawną lub skąpoobjawową niedoczynność tarczycy. U starszych dzieci niedobór jodu może prowadzić do powstania wola, upośledzenia rozwoju umysłowego i fizycznego oraz młodzieńczej niedoczynności tarczycy. U dorosłych niedobór jodu może manifestować się wolem, niedoczynnością tarczycy, endemicznym opóźnieniem umysłowym i zmniejszoną płodnością (76). Aby uniknąć wszystkich wspomnianych następstw niedoboru jodu u kobiet ciężarnych i karmiących piersią z uwagi na zwiększone zapotrzebowanie na jod oprócz rutynowo stosowanej profilaktyki jodowej, należy dodatkowo podawać 200µg jodku potasowego (47,77). Nie można jednak zapomnieć o możliwości szkodli-

wego działania dużych, tzw. farmakologicznych, dawek jodu. Przy nadmiernej podaży jodu dochodzi do przemijającego zahamowania biosyntezy hormonów tarczycy w następstwie wzrostu wewnątrztruczycowego stężenia jodu organicznego, co nosi nazwę zjawiska Wolffa-Chaikoffa (60,78). U zdrowych dorosłych ludzi po kilku dobach, mimo kontynuacji podawania farmakologicznych dawek jodu, dochodzi do tzw. zjawiska ucieczki od fenomenu Wolffa-Chaikoffa. Tłumaczy się to spadkiem stężenia symportera sodowo-jodowego (NIS – sodium iodide symporter) w błonie tyreocytów, co doprowadza do obniżenia stężenia jodu organicznego w komórkach pęcherzykowych i odblokowania biosyntezy hormonów tarczycy. Zjawisko ucieczki od fenomenu Wolffa-Chaikoffa nie występuje u osób dorosłych z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy oraz u płodów i wcześniaków. W tych przypadkach po obciążeniu dużymi dawkami jodu może dojść do rozwinięcia się trwałej niedoczynności tarczycy. Gruczoł tarczycowy płodu rozpoczyna gromadzenie jodu od około dziesiątego tygodnia ciąży, podczas gdy jego funkcja ucieczki od zjawiska Wolffa-Chaikoffa nie pojawia się wcześniej niż w ostatnim miesiącu ciąży (60,78). Przyjmowanie dużych dawek jodu jest więc szczególnie niebezpieczne w ciąży, ponieważ jod przechodzi łatwo przez łożysko i może doprowadzić do trwałego zablokowania czynności hormonalnej tarczycy dziecka.

Przedstawione problemy kobiety z chorobą Hashimoto w okresie rozrodczym, dotyczące trudności z zajściem i utrzymaniem ciąży, możliwych powikłań zarówno ze strony matki jak i jej dziecka oraz aspekty wrodzonej niedoczynności tarczycy, nie wyczerpują w pełni omawianych zagadnień. Autorzy pracy jedynie sygnalizują konieczność ich spostrzegania oraz podają praktyczne uwagi dotyczące diagnostyki i leczenia.

Piśmiennictwo

- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-130.
- Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In: Braverman LE and Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: The Fundamental and Clinical Text*, 8th Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000: 1013-1027.
- Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-452.
- Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity* 2003; 36:339-350.
- Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149-161.
- Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 204-208.
- Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063-1070.

8. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin N Am* 1991; 75: 121-150.
9. Montoro MM. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 65-80.
10. Hetzel BS. The iodine deficiency disorders. In: Iodine Deficiency in Europe A Continuing Concern (Delange F, Dunn JT, Glinoe D, ed). Plenum Press, New York, 1993: 25-31.
11. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 1422-1425.
12. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421-427.
13. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-68.
14. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001; 11: 1049-1053.
15. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P et al. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 669-672.
16. Dendrinis S, Papasteriades C, Tarassi K et al. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynaecol Endocrinol* 2000; 14: 270-274.
17. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2938-2940.
18. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 751-755.
19. Wilson R, Ling H, MacLean MA et al. Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1999; 71: 558-561.
20. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233: 1389-1394.
21. Matalon ST, Blank M, Ornoy A et al. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 72-77.
22. Glinoe D. Editorial: Thyroid immunity, thyroid dysfunction and the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 202-203.
23. Iijima T, Tada H, Hidaka Y et al. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 364-369.
24. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Aging and infertility in women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2002; 78: 215-219.
25. Malek A, Sager R, Kuhn P et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 248-255.
26. Dussault JH, Letarte J, Guyda H et al. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1980; 96: 385-389.
27. Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynaecol* 1999; 93: 15-20.
28. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynaecol Endocrinol* 2000; 14: 127-131.
29. Liu H, Momotani N, Noh JY et al. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of progeny. *Arch Intern Med* 1994; 154: 785-787.
30. Potter JD. Hypothyroidism and reproductive failure. *Surg Gynaecol Obstet* 1980; 150: 251-255.
31. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynaecol* 1988; 72: 108-112.
32. Leung AS, Millar LK, Koonings PP et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynaecol* 1993; 81: 349-353.
33. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 353-358.
34. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.
35. Contempre B, Jauniaux E, Calvo RM et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1719-1722.
36. De Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U25-U37.
37. De Escobar GM. Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and potential neurodevelopmental. Alterations of her offspring. *Ann Endocrinol* 2003; 64: 51-52.
38. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10: 871-887.
39. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
40. Klein RZ, Mitchel ML. Maternal hypothyroidism and child development: a review. *Horm Res* 1999; 52: 55-59.
41. Brown RS, Bellisario RL, Botero D et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1147-1151.
42. Glinoe D. The systemic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 403-411.
43. Baker JR. Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997; 278: 1931-1937.
44. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1687-1691.
45. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 389-393.
46. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
47. Syrenicz A, Syrenicz M, Garanty-Bogacka B. Choroby tarczycy w ciąży. W: Choroby endokrynologiczne w ciąży diagnostyka i leczenie (Syrenicz A, red). PAM, Szczecin, 2005: 29-40.
48. Van Wassenaer AG, Stulp MR, Valianopour F et al. The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid levels in the very preterm infant. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 621-627.
49. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-789.
50. Roti E, Uberti E. Post-Partum thyroiditis – a clinical update. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 275-279.
51. Roti E, Bianconi L, Gardini E et al. Postpartum thyroid dysfunction in an Italian population residing in an area of mild iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 669-674.
52. Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Teheran. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 397-401.
53. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: A model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999; 9: 705-713.
54. Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid* 1999; 9: 685-689.
55. Kuijpers JL, de Haan-Meulman M, Vader HL et al. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: A possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1959-1966.
56. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis. A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1397-1400.
57. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA et al. Thyroid

- peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 579-584.
58. Adams H, Jones MC, Othman S et al. The sonographic appearance in postpartum thyroiditis. *Clin Radiol* 1992; 45: 311-318.
 59. Premawardhana LDKE, Parkers AB, Ammari F et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 71-75.
 60. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: *Textbook of Endocrinology* (Williams RH, ed). WB Saunders, Philadelphia, 1998: 389-515.
 61. Kampe O, Jansson R, Karlsson FA. Effect of l-thyroxine nad iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1014-1018.
 62. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Impaired intrathyroidal iodine organification and iodine-induced hypothyroidism in euthyroid women with a previous episode of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 958-963.
 63. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism. A review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 141-149.
 64. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-740.
 65. Van Vliet G.. Neonatal hypothyroidis: treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84.
 66. Lee YS, Loke KY, Scy NG et al. Maternal thyrotoxicosis causing central hypothyroidism in infants. *J Pediatr Child Health* 2002; 38: 206-208.
 67. Van Vliet G. Thyroid disorders in infancy. In: *Pediatric Endocrinology* (Lifshitz F, eds). Marcel Dekker Inc, New York, 2003: 347-358.
 68. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 273-274.
 69. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203-1209.
 70. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I et al. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 186-191.
 71. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB et al. Educational progress, behaviour and motor skills at age 10 years in early-treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1997; 77: 219-222.
 72. Gruters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 369-382.
 73. Kooistra L, Laane C, Vulsma T et al. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124: 903-909.
 74. Kooistra L, van der Meere JJ, Vulsma T et al. Sustained attention problems in children with early treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1996; 85: 425-429.
 75. Szybiński Z. Nowy model profilaktyki jodowej w Polsce. *Endokrynol Pol* 1997; 48 (Suppl 1): 7-16.
 76. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; 2: 1126-1129.
 77. Lewiński A, Karbownik M. Profilaktyka jodowa i leczenie wola u kobiet w ciąży i w okresie fizjologicznej laktacji. *Endokrynol Pol* 1997; 48(suppl 1): 27-35.
 78. Braverman LE. Thyroid dysfunction induced by excess iodine. In: *Iodine Deficiency in Europe A Continuing Concern* (Delange F, Dunn JT, Glinoeer D, ed). Plenum Press, New York, 1993: 79-88.