



Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology

Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Małgorzata Trofimiuk-Müldner¹, Marek Ruchała², Andrzej Lewiński³, Tomasz Bednarczuk⁴, Wojciech Zgliczyński⁵, Anelli Syrenicz⁶, Beata Kos-Kudła⁷, Barbara Jarząb⁸, Małgorzata Gietka-Czerneł⁵, Ewelina Szczepanek-Parulska², Jolanta Krajewska⁸, Elżbieta Andrysiak-Mamos⁶, Arkadiusz Zygmunt³, Małgorzata Karbownik-Lewińska⁹

¹Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

²Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

³Chair and Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

⁴Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁵Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland

⁶Department of Endocrinology, Metabolic Diseases and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Poland

⁷Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumours, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁸Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Gliwice, Poland

⁹Chair and Department of Oncological Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Abstract

Appropriate care of pregnant women with coexisting thyroid dysfunction is still a subject of much controversy. In recent years, there has been a dynamic increase in the number of scientific reports on the diagnosis and treatment of thyroid diseases in women planning pregnancy, pregnant women, and women in the postpartum period. These mainly concern the management of hypothyroidism, autoimmune thyroid diseases, and fertility disorders. Therefore, the Polish Society of Endocrinology deemed it necessary to update the guidelines on principles of diagnostic and therapeutic management in this group of patients, previously published in 2011. The recommendations were prepared by Polish experts according to evidence based medicine principles, if such data were available. (*Endokrynol Pol* 2021; 72 (5): 425–458)

Key words: guidelines; endocrine care; thyroid dysfunction; obstetric complications; foetal development

Introduction

In 2011, the first Polish guidelines on the management of thyroid diseases in women planning pregnancy, pregnant women, and women in the postpartum period were published [1]. Following the American Thyroid Association (ATA), which in 2017 announced a new version of the 2011 guidelines [2], the Polish Society of Endocrinology (PTE, *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*) considered it necessary to update the previous document.

In recent years, there has been a dynamic increase in the number of scientific reports on the diagnosis and treatment of thyroid diseases in pregnancy concerning mainly hypothyroidism, autoimmune thyroid diseases, and fertility disorders. Close to 300 such studies are published annually, some of them presenting the results

of prospective, interventional clinical trials. Therefore, a need has arisen to develop updated guidelines on the management of thyroid disorders in pregnancy planning, pregnant, and lactating women, adapted to the realities of the Polish health care system.

The experts preparing the revision of Polish recommendations know that guidelines that are updated every few years cannot replace clinicians' access to the latest clinical data. In view of the emerging new scientific evidence, a solution in the future could be the creation of dynamic documents, modified annually or after the emergence of significant new scientific evidence [3].

This paper reviews the literature published after 2011, i.e. within the last 10 years. The guidelines presented in this paper raise the issue of interpretation of laboratory tests and screening tests for thyroid dysfunction.



Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland. 30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2.; e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

tion in pregnant women. They emphasise comparison of the results of TSH and free thyroid hormone (TH) measurements with the trimester-specific reference range for TSH and TH established based on studies in the Polish population and for a given laboratory. Recent studies have shown that the model of iodine prophylaxis used in Poland does not provide adequate iodine supply for pregnant and breastfeeding women. The authors therefore emphasise the need for supplements containing this micronutrient.

The following sections present the principles of management of thyroid diseases in pregnant women, including hyperthyroidism and hypothyroidism, and the increasing prevalence (and diagnosis) of autoimmune thyroid disease.

Thyroid hormone is essential for normal foetal growth and for optimal neurocognitive development. The period of early pregnancy may be the most critical time because, based on many studies, even mild maternal thyroid dysfunction has been identified as a risk factor for neurodevelopmental disorders [4,5]. Behavioural disorders may also affect children born to mothers overtreated with L-thyroxine during pregnancy [6]. Despite the minimal risks associated with L-thyroxine therapy maintaining TSH within the reference range for pregnancy, the treatment of maternal subclinical hypothyroidism remains controversial due to the lack of clear evidence from clinical data demonstrating the benefits of L-thyroxine treatment. The updated Polish recommendations also address this difficult issue. The diagnostic and therapeutic management of pregnant women with nodular goitre is similar to that of the general population. From the clinical point of view, it should be emphasised that new focal changes at the end of pregnancy are detected in about 10–20% of women.

In the presented recommendations, the experts refrained from a detailed discussion of the impact of thyroid diseases on fertility. Due to the extensiveness of this document, thyroid disorders and subfertility will be dealt with in a separate manuscript.

The recommendations prepared by the Polish experts are based on evidence based medicine (EBM) principles, if such data were available. The authors of the study followed the system of evidence grading proposed by Swiglo et al. [7]:

Recommendations of the grading system:

- 1 — a strong recommendation, associated with the phrase “recommended”
- 2 — a weak recommendation, associated with phrase “suggested” or “advised”.

Evidence grading system:

- ●●●● — high-quality evidence (based on well-performed randomised clinical trials [RCTs]

or exceptionally well-conducted unbiased observational studies directly relevant to the content of the recommendation)

- ●●●○ — moderate-quality evidence from RCTs with methodological flaws according to EBM, imprecise or with indirect conclusions; also, unusually strong evidence from unbiased observational studies
- ●●○○ — low-quality evidence (from observational studies or RCTs with serious flaws, or indirect evidence)
- ●○○○ — very low-quality evidence (evidence from unsystematic clinical observations and case reports; no direct data documenting the Polish situation; statement based on consensus obtained during discussion by Polish experts).

The Polish Society of Endocrinology (PTE, *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*) guidelines have many strengths, but the authors are aware of their shortcomings due to the continuing lack of hard clinical data to define unambiguous recommendations. The most important issues raised in the guidelines are summarised at the end of this paper.

1. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy

In physiological pregnancy, there are significant changes in iodine turnover and TH production and metabolism, which are reflected in the TSH and free TH assay results observed especially in the first trimester of pregnancy. In early pregnancy there is already a rapid increase in the concentration of oestrogens, which entails a 2–3-fold increase in thyroxine-binding globulin (TBG) concentration, additionally intensified by a decrease in its clearance. The higher TBG concentration induces an increase in the concentration of total TH and a short and transient decrease in their bioavailability by decreasing the fraction of free hormones, thus stimulating the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and enhancing TH production. If the functional reserve of the thyroid gland is preserved, this phenomenon has little effect on the concentration of free TH, although it may be the cause of the relative hypothyroxinaemia observed in the second half of pregnancy. An additional factor stimulating the thyroid gland to produce more hormones is human chorionic gonadotropin (hCG), which resembles TSH structurally and functionally. Its concentration reaches its maximum at the end of the first trimester of pregnancy (10th–12th week of pregnancy). It can lead to the occurrence of subclinical hyperthyroidism, but in most cases TSH concentrations decrease within the reference range (even for the general population) [2].

Table 1. Reference ranges for thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) concentrations in each trimester of pregnancy in the Polish population [8]

Trimester*	I	II	III
TSH [mIU/L]	0.009–3.18	0.05–3.44	0.11–3.53
FT3 [pmol/L]	3.63–6.55	3.29–5.45	3.1–5.37
FT4 [pmol/L]	11.99–21.89	10.46–16.67	8.96–17.23

*Electrochemiluminescence assay

When interpreting laboratory results during preconception and pregnancy, one should account for the potential influence of drugs used for assisted reproduction methods or pregnancies at risk, such as the following:

- glucocorticoids may lower TSH concentrations and inhibit conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3);
- heparin (unfractionated and low-molecular-weight) displaces T4 from its binding proteins, resulting in an increase in free T4 (FT4) with usually normal T4 concentrations;
- ovulation-stimulating therapies cause a transient increase in TSH concentrations through a surge in oestrogen concentrations.

In the second and third trimesters of pregnancy, TSH concentrations gradually rise in parallel with a decrease in FT4 and free T3 (FT3) (by about 10–30%) when they are determined by immunoassays. Changes in peripheral TH metabolism and deiodinase activity also contribute to the observed differences in free TH concentrations during pregnancy. The activity of placental type 2 5'-monodeiodinase depends on the availability of TH and iodine, and is increased when their availability is reduced. In pregnancy, placental type 3 thyroxine 5'-monodeiodinase activity increases,

which is involved in the conversion of T4 to reverse triiodothyronine (rT3) and T3 to diiodothyronine (T2), i.e. to compounds with low thyrometabolic activity. In contrast, type 1 thyroxine 5'-monodeiodinase activity does not change significantly during pregnancy.

When aiming for pregnancy by stimulated ovulation, it is recommended that assessment of thyroid function be performed before or 1–2 weeks after ovulation stimulation to avoid interpretation difficulties.

Awareness of the changes occurring during pregnancy is key to the correct interpretation of laboratory test results and enables appropriate therapeutic decisions to be made.

The latest ATA guidelines recommend that the reference ranges defined for the given population (preferably trimester- and assay method-specific) should be used while interpreting TH measurement results in pregnancy [2]. In Poland, such a study to establish a pregnancy-specific reference range has been conducted. In the prospective study among 172 pregnant women under care in four endocrinology centres (Kraków, Warsaw, Poznań, Białystok), reference values for TSH, FT4, and FT3 were determined by the electrochemiluminescence method for each trimester of pregnancy (Tab. 1) [8].

Interpretation of laboratory tests in pregnancy — recommendations and guidelines

1.1. When interpreting hormonal test results and making therapeutic decisions, **it is recommended** to take into account the fact that TSH and TH measurements are influenced by physiological changes occurring during pregnancy.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

1.2. **It is recommended** to interpret TSH and free TH measurement results according to trimester-specific reference ranges established on the basis of studies in the Polish population (preferably for a given laboratory).

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

1.3. During pregnancy, when the determination of TH concentrations is indicated, the measurement of their free fractions **is recommended**.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

1.4. When assessing thyroid function and interpreting results, **it is recommended** to take into account the impact of medications used, especially for patients undergoing assisted reproduction technology.

Strong recommendation; moderate quality evidence (1; ●●●○)

2. Screening

Endocrine societies [e.g. the ATA and American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)] did not recommend screening for thyroid dysfunction in pregnant women in their recommendations published in 2017. They recommended assessment of thyroid function in situations where there was a high likelihood of thyroid dysfunction in the preconception, pregnancy, and postpartum periods (previous history of thyroid diseases, symptoms of thyroid dysfunction, antithyroid antibodies positivity, history of radiation to the neck region, age > 30 years, diabetes mellitus type 1 or other autoimmune diseases, history of adverse obstetric outcomes, history of subfertility, history of multiple pregnancies, body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m², use of medications that may affect thyroid function, or recent administration of iodine contrast) [2]. The results of studies that have appeared in recent years suggest that the above management strategy is insufficient, and they indicate the need for routine TSH testing during pregnancy to detect especially subclinical thyroid dysfunction [4]. Further arguments for the need to implement TSH screening in pregnancy are the high prevalence of both thyroid dysfunction and thyroid autoimmune disorders in women of reproductive age and their undeniable adverse effects on fertility, pregnancy outcome, and child development. In a survey published in 2012 conducted in a group of 190 members of the European Thyroid Association (ETA), 42% of respondents said they screened for thyroid dysfunction in pregnancy universally, 43% screened only high-risk groups and 17% did not screen pregnant women at all [9].

The actual prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy varies significantly depending on the population studied and the diagnostic criteria adopted. A meta-analysis and systematic literature review published in 2019 estimated the prevalence of overt and subclinical hypothyroidism at 0.50% and 3.47%, respectively, and isolated hypothyroxinaemia at 2.05% [10]. The prevalence of hyperthyroidism in the first and second trimesters was, respectively, 0.91% and 0.65% for overt hyperthyroidism, and 2.18% and 0.98% for its subclinical form. In a 2013–2014 study involving 2198 healthy pregnant women from an area with an adequate iodine supply, patients at gestation week 12 completed a questionnaire assessing the presence of typical symptoms of hypothyroidism. Euthyroid subjects were defined as those with TSH and FT4 concentrations between the 2.5 and 97.5 percentiles and negative anti-thyroid peroxidase (aTPO) antibodies. Based on biochemical test results, 15 patients with overt and 68 with subclinical hypothyroidism were identified. However, high symptom scores on the ques-

tionnaire did not correlate with biochemical indicators of hypothyroidism. Thus, the authors concluded that the ATA's recommendation to identify women requiring hypothyroidism treatment based on symptoms is inappropriate [11].

In another study conducted on a Spanish population of 100 women, the prevalence of subclinical hypothyroidism depended on the diagnostic criterion used, and was, respectively, as follows:

- cut-off point of 2.5 mIU/L – criteria of the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics – 37%;
- cut-off point of 4.0 mIU/L according to ATA criteria – 9.6%;
- cut-off point of 4.7 mIU/L (97.5 percentile of the upper TSH concentration for the local laboratory as the optimal cut-off point for the diagnosis of subclinical hypothyroidism in pregnant women according to the authors of the study) – 5%.

No direct correlation between TSH values and aTPO concentration was observed [12]. A TSH concentration within the normal range does not exclude the coexistence of a high aTPO concentration. In the authors' opinion, the use of 2.5 mIU/L as a cut-off point qualifies a significant percentage of healthy patients to the group with subclinical hypothyroidism. They emphasise the validity of setting reference values specific to a given population. The adoption of an appropriate cut-off point dramatically changes the number of patients diagnosed with subclinical hypothyroidism and started on treatment. In a study conducted between 2013 and 2015 in the Turkish population on a group of 1416 pregnant women undergoing universal screening in the first trimester [13], TSH and FT4 concentrations were assessed at the first obstetric visit (before 12 weeks of gestation). When a cut-off point of 2.5 mIU/L was used, subclinical hypothyroidism was diagnosed in 22.3% of pregnant women, while 1.6% had overt hypothyroidism. However, when a cut-off point of 4 mIU/L was used, subclinical and overt hypothyroidism were diagnosed in 2.3% and 0.6%, respectively. The authors conclude that using a cut-off point of 2.5 mIU/L would result in every fourth woman being diagnosed with hypothyroidism and being a potential candidate for substitution treatment. Applying a strict and rigid criterion of 2.5 mIU/L therefore entails huge economic costs and a psychological burden of diagnosis on patients.

The recommendation of screening for autoimmune thyroid disease is supported by the fact that in the population of pregnant women, the prevalence of elevated aTPO antibodies is high at 4–20%, compared with 14–33% in women with a history of miscarriage and subfertility. A meta-analysis by Prummel and Wiersinga showed that aTPO positivity is associated with a two-fold increased risk of miscarriage [14]. The

Screening — recommendations and guidelines

2.1. Thyrotropin (TSH)

2.1.1. It is suggested that TSH should be routinely determined in women planning pregnancy.

Weak recommendation; low-quality evidence
(2; ●●○○)

2.1.1.1. It is recommended that thyroid function is assessed in women planning pregnancy, who are at risk of hypothyroidism (antithyroid antibodies positivity, history of thyroidectomy or radioiodine treatment), whether or not they require L-thyroxine treatment before pregnancy. Testing should also be performed in women with reproductive failures (subfertility, repeated spontaneous miscarriages) and before assisted reproduction technology procedures.

Strong recommendation; moderate-quality evidence
(1; ●●●○)

2.1.2. It is recommended that the TSH concentration is assessed before conception when using drugs that affect TH concentrations in women, including in the treatment of subfertility by assisted reproduction technology.

Strong recommendation; low-quality evidence
(1; ●●○○)

2.1.3. It is recommended that TSH is routinely determined in women at 4–8 weeks of pregnancy (first obstetric visit).

Strong recommendation; moderate-quality evidence
(1; ●●●○)

2.2. FT3, FT4.

2.2.1. It is not recommended that free TH is routinely determined

Strong recommendation; moderate quality evidence
(1; ●●●○)

2.3. Antithyroid antibodies

2.3.1. Currently, it is not recommended that antithyroid antibody concentrations are routinely determined.

Strong recommendation; moderate-quality evidence
(1; ●●●○)

2.3.2. It is recommended that antithyroid antibodies (aTPO, if negative — aTg) concentrations are determined in pregnant women or in those planning pregnancy in the following cases:

- with co-morbid autoimmune diseases, especially type 1 diabetes mellitus;
- with coexisting polycystic ovary syndrome;
- with a positive family history of autoimmune diseases;
- with TSH >2.5 mIU/L;
- with a thyroid ultrasound suggestive of autoimmune thyroid disorder (AITD);
- with a history of postpartum thyroiditis;
- with a history of subfertility;
- with a history of miscarriages and preterm births.

Strong recommendation; moderate-quality evidence
(1; ●●●○)

most recent 2019 meta-analysis and systematic literature review by Korevaar et al. assessed the association between thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity exponents and the risk of preterm birth [15]. The analysis included 47,045 pregnant women (median gestational age 12.9 weeks), of whom 1234 (3.1%) had subclinical hypothyroidism, 904 (2.2%) had isolated hypothyroxinaemia, and 3043 (7.5%) had elevated aTPO antibody concentrations. Preterm delivery occurred in 2357 women (5.0%). There was an increased risk of preterm birth in women with subclinical hypothyroidism compared to women in euthyroidism (6.1% vs. 5.0%). Importantly, the higher the TSH concentration, the higher the risk of preterm birth. In the group of women with isolated hypothyroxinaemia, the risk of preterm birth was 7.1%. An increased risk of preterm delivery was also noted in the group of patients with elevated aTPO antibodies compared to women without thyroid autoimmunity (6.6% vs. 4.9%).

The optimal time for testing is considered to be the first obstetric visit. If possible, assessment of thyroid

function should also be recommended for women who are planning a pregnancy.

The authors support the recommendations of the American Society for Reproductive Medicine [16] and the ETA [17] on the indications for routine TSH and aTPO determination (ETA guidelines) in women diagnosed with subfertility. These tests should be performed prior to fertility treatment, especially controlled ovarian hyperstimulation.

3. Iodine prophylaxis during pregnancy

Ensuring adequate iodine intake by pregnant women is crucial for the normal development of the foetus, especially its central nervous system. The daily iodine requirement for a pregnant or breastfeeding woman has been established by the World Health Organization (WHO) at 250 µg. The iodine intake should not exceed 500 µg daily [18]. The iodine deficiency in the traditional diet of the majority of the world's population has given rise to the introduction in many countries,

according to WHO recommendations, of iodine prophylaxis programmes based on the iodine fortification of food (mainly salt) and/or iodine supplementation of pregnant and childbearing-age women [19]. Universal salt iodisation for a period of at least 2 years, with the percentage of households using iodized salt above 90%, ensures adequate iodine intake during pregnancy [20]. Where the iodine prophylaxis model does not ensure adequate availability of iodised salt, WHO experts recommend the following approach:

- in women of childbearing age, a daily intake of 150 μg of iodine should be ensured (from diet and dietary supplements), alternatively they should be provided with 400 mg of iodine in the form of iodised oil (dose repeated annually); if a woman of childbearing age is subject to dietary restrictions (i.e. a vegan diet), all of the daily iodine requirement (150 μg) should come from dietary supplements;
- pregnant women should use dietary supplements containing iodine in an amount that ensures a daily intake of 250 μg (which in Polish conditions corresponds to 150–200 μg of iodine in the form of supplements) or 400 mg of iodine in the form of iodised oil in a single dose;
- breastfeeding women should take iodine supplements according to recommendations for pregnant women; breast milk should be the primary source of iodine for newborns and infants up to 6 months of age [18].

The model of iodine prophylaxis applied in Poland, based on iodisation of salt used in households, does not ensure an adequate iodine supply for pregnant and breastfeeding women [21, 22]; hence, it is necessary to use supplements containing this microelement. One of the reasons for the persistence of iodine deficiency in pregnant and breastfeeding women in Poland may also be failure to follow the recommendations for additional iodine supplementation or starting it in the second or third trimester of pregnancy [23].

The consequences of severe iodine deficiency in pregnancy (mainly varying degrees of intellectual and neuromotor disturbances in the offspring) are unquestionable [24]. Severe to moderate iodine deficiency in the first 1000 days of life (including foetal life) is also associated with a high incidence of thyroid dysfunction in children (mainly hypothyroxinaemia) [25].

More controversial is the effect of moderate to mild iodine deficiency on pregnancy outcomes and offspring health. The results of studies carried out so far have been contradictory. Since 2000, new reports have appeared examining the association of iodine deficiency in pregnancy with neurocognitive development of offspring. A study carried out in Tasmania showed a correlation between urinary iodine concentration (UIC) < 150 $\mu\text{g}/\text{L}$

in pregnant women and poorer school performance of children at 9 years of age, despite the introduction of effective iodine prophylaxis after birth [26]. The adverse effect of iodine deficiency in foetal life on school achievements continued at 15 years of age [27]. A Dutch study (within the *Generation R Study*) showed an association between low UIC of pregnant women and poorer executive functioning of children at the age of 4 years [mainly working memory and inhibition as assessed by the BRIEF scale (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function*)] [28]. In the ALSPAC cohort (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*), a low urinary iodine/creatinine ratio < 150 $\mu\text{g}/\text{g}$ was associated with lower verbal intelligence and poorer reading skills in 8–9-year-old children [29]. A meta-analysis of the results of 3 cohort studies: *Generation R* (the Netherlands), INMA (Spain), and ALSPAC (UK), showed a positive curvilinear correlation between the ratio of urinary iodine/creatinine concentrations and mean verbal intelligence quotient (IQ). This relationship was found up to 14 weeks of gestation, indicating the need to start iodine prophylaxis as early as possible in pregnancy [30]. However, a joint analysis of these data did not support an association between iodine deficiency and behavioural disorders, autism spectrum disorders, or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [31]. A Norwegian study indicated such a correlation, in which low iodine intake during pregnancy (< 200 μg iodine from food/day) assessed by dietary questionnaires correlated with an increased risk of ADHD at 8 years of age [32]. In contrast, the results of a large cohort study (*Born in Bradford*) did not support an association between children's neurocognitive development and iodine deficiency in their mothers based on UIC [33].

Mild to moderate iodine deficiency during pregnancy may affect foetal somatic development. In the *Born in Bradford* cohort involving nearly 7000 pregnant women, an association was found between maternal iodine deficiency and low birth weight and a greater likelihood of low birth weight and/or SGA (small for gestational age) [34]. In a Chinese study involving 2347 pregnant women, an optimal UIC in the range of 150 to 249 $\mu\text{g}/\text{L}$ was associated with a lower incidence of pre-eclampsia, placenta previa, and foetal distress compared to a group with UIC below 50 $\mu\text{g}/\text{L}$ [35]. In contrast, a smaller UK study as part of the SCOPE project (*Screening for Pregnancy End Points*) involving 541 pregnant women found no association between UIC and birth weight, incidence of SGA, or preterm births [36]. A meta-analysis of 11 studies published in 2020 also found no association between UIC and neonatal anthropometric parameters [37].

The correlation between iodine deficiency and increased risk of adverse pregnancy outcomes was

Iodine prophylaxis during pregnancy — recommendations and guidelines

3.1. Recommendation: the primary method to ensure adequate iodine intake in pregnancy and during lactation is universal iodisation of salt.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

3.2. Recommendation: The daily iodine intake of a pregnant or lactating woman should be 250 µg/day. In the Polish population of pregnant women, this intake can be ensured by dietary supplements containing 150–200 µg of iodine.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

3.3. Recommendation: The daily intake of iodine by a pregnant woman should not exceed 500 µg/day.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

3.4. Recommendation: The daily intake of iodine by a woman of childbearing age should be 150 µg/day (from diet and supplements). If a woman of childbearing age is a subject to dietary restrictions (i.e. a vegan diet), all daily iodine requirement (150 µg) should come from dietary supplements.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

3.5. Recommendation: Regular monitoring of the effectiveness of iodine prophylaxis programmes in pregnant women at the population level is needed.

Strong recommendation; moderate quality evidence (1; ●●●○)

3.6. Recommendation: It is **inadvisable** to assess the iodine supply of pregnant women at the individual level.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

not demonstrated in the prospective LIFE study (*Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment*) [38] or in the ALSPAC cohort [39]. In contrast, iodine deficiency (urinary iodine/creatinine ratio of < 50 µg/g) was an independent risk factor for impaired fertility in the LIFE study [40].

The effectiveness of prevention programmes in preventing/eliminating the effects of severe iodine deficiency has been clearly established [24, 41, 42]. A randomised cohort study with a control group, announced in 2020 and conducted in Ethiopia, confirmed that prophylaxis based on iodisation of table salt not only improves the iodine supply of pregnant women and their newborns, but is also associated with a significant increase in children's IQ [43]. The only published randomised controlled study evaluating the use of iodine supplements (200 µg) in pregnant women with mild iodine deficiency showed no effect of this intervention on neurocognitive development of children at 5–6 years of age. However, this study does not allow us to draw any conclusions on a lack of efficacy of iodine supplementation in pregnant women because the intervention was undertaken after the 10th week of pregnancy, and no iodine deficiency was found during the first trimester of pregnancy in a group of patients living in Bangalore (35% of study participants) [44].

The introduction of widespread iodine prophylaxis may be associated with an increase in the prevalence of elevated antithyroid antibodies. This was observed for example in Denmark, but did not lead to an increased risk of pregnancy complications [45, 46]. On the other hand, optimal iodine intake during pregnancy is as-

sociated with the lowest risk of autoimmune thyroid disorders [47–49].

Excessive iodine intake in pregnancy does not benefit the mother and child and may be associated with side effects. In the *Generation R* cohort, maternal UIC > 500 µg/L was associated with an increased risk of neonatal hyperthyroidism [50]. UIC in early pregnancy exceeding 250 µg/L correlates with an increased risk of subclinical hypothyroidism in the mother, and higher than 500 µg/L correlates with an increased risk of isolated hypothyroxinaemia [48].

4. Thyrotoxicosis in pregnancy

Symptomatic thyrotoxicosis is found in 0.1–0.4% of pregnancies. The most common causes are gestational thyrotoxicosis and Graves' disease [51]. The risk of *de novo* Graves' disease in pregnancy is estimated at about 0.05% [51], it increases in the first trimester of pregnancy, decreases significantly during the last 3 months of pregnancy, and is highest at 7–9 months after delivery [52]. The risk of recurrent Graves' disease also increases in the first year after delivery [52].

Gestational thyrotoxicosis, found in 1–3% of pregnancies (multiple pregnancies and hyperemesis gravidarum are risk factors), results from stimulation of the TSH receptor by hCG, which has a structural similarity to TSH. Gestational thyrotoxicosis, in most cases asymptomatic or oligosymptomatic, usually goes into spontaneous remission by the 15th (FT4 normalisation) or 19th (TSH normalisation) week of gestation [53]. The differentiation between gestational thyrotoxicosis and

Table 2. Differentiation between Graves' disease and gestational thyrotoxicosis (after [54])

Graves' disease	Gestational thyrotoxicosis
Elevated TRAb concentration	Normal TRAb concentration
High T3/T4 ratio	Low T3/T4 ratio
Orbitopathy symptoms and/or goitre	Hyperemesis gravidarum or multiple pregnancy
Presence of symptoms of thyrotoxicosis prior to pregnancy	No symptoms of thyrotoxicosis before pregnancy
Family history of autoimmune diseases	Negative family history of autoimmune diseases
Unpredictable course	Usually self-limiting thyrotoxicosis

Graves' disease is shown in Table 2 [54]. Patients with gestational thyrotoxicosis usually do not require treatment. Symptomatic treatment (β -blockers, treatment of hyperemesis gravidarum) is advised (if necessary); avoidance of antithyroid drugs is recommended [51, 54].

Subclinical hyperthyroidism usually reflects a woman's physiological adaptation to pregnancy. A large retrospective study involving more than 25,000 pregnant women showed that subclinical hyperthyroidism is not associated with an increased rate of pregnancy complications or increased perinatal mortality [55]. According to a meta-analysis published in 2019, it does not contribute to an increased risk of low neonatal birth weight (despite a negative correlation between FT4 concentrations and birth weight even for FT4 values within the normal range) [56]. For this reason, and because of the potential side effects of antithyroid drugs, treatment of subclinical hyperthyroidism in pregnancy with thioamides is not recommended.

Overt hyperthyroidism, according to cohort studies, increases the risk of intrauterine foetal hypotrophy and low birth weight [57], spontaneous abortion and stillbirths [58]. It is also a risk factor for maternal complications such as hypertension in pregnancy, pre-eclampsia, arrhythmias, and circulatory failure [59,60]. Therefore, overt hyperthyroidism diagnosed in pregnancy requires treatment with antithyroid drugs, according to the principles outlined below.

The treatment strategy for women diagnosed with hyperthyroidism during the planning of pregnancy and during pregnancy itself is a matter of controversy. The use of antithyroid drugs in pregnancy (especially between 6 and 10 weeks) is associated with a slightly but significantly increased risk of congenital malformations [61]. Initially, the increased incidence of malformations was associated only with the use of thiamazole [62, 63]. Thiamazole-associated embryopathy (found in 2–4% of children exposed to thiamazole in the foetal period) includes congenital skin aplasia, choanal atresia and/or oesophageal atresia, facial dysmorphism, ventricular septal defects, umbilical hernia, and umbilical-gastric tube defects [51]. However, cohort studies have also shown teratogenic effects of propylthiouracil (occurring in

2–3% of exposed foetuses: fistulas or preauricular cysts, branchial cleft cysts or malformations of the urinary tract in boys – kidney cysts and hydronephrosis) [64, 65]. These effects are less frequent and are considered less severe than those associated with the use of thiamazole [51, 66]. The risk of malformations increases with the cumulative dose of thiamazole used in the first trimester of pregnancy (> 495 mg) [65]. There are no clear data to support a protective effect on the foetus of switching from thiamazole to propylthiouracil after the diagnosis of pregnancy [63, 67].

Recommendations to switch back from propylthiouracil to thiamazole after the 16th week of pregnancy have been associated with a fear of maternal complications of propylthiouracil therapy, primarily rapidly progressive hepatic failure [67], but this risk appears to be insignificant in pregnancy [68].

Treatment options for pre-conceptional hyperthyroidism should be discussed with the patient. Given the above data on the potential teratogenic effect of thioamides, it is advisable to avoid the use of antithyroid drugs during organogenesis (6–10 weeks of gestation). If possible, and if the patient accepts such a solution, radical treatment of pre-conceptional hyperthyroidism (radioiodine treatment, surgery) should be sought. Regardless of the treatment method, it is advisable to achieve stable euthyroidism. In the case of a decision to maintain pharmacological treatment, the optimal strategy for starting pregnancy is a preceding period of a few months of stable thyroid function on the lowest possible dose of thioamides (< 10 mg thiamazole or < 200 mg propylthiouracil). The patient should be advised of the need for prompt confirmation of pregnancy and should be given the opportunity to consult an endocrinologist urgently. Once pregnancy is confirmed, discontinuation of antithyroid drugs should be considered (Tab. 3), and thyroid function should be monitored at 1–2-week intervals (in the case of stable euthyroidism, this period can be extended to 4 weeks). If thioamides are required in the first trimester of pregnancy — propylthiouracil is the preferred drug (thiamazole should be converted to propylthiouracil in a 1:20 dose ratio). Possible strategies for antithyroid treatment in pregnancy are shown in

Table 3. *Low-risk factors for the recurrence of hyperthyroidism in pregnancy when antithyroid drugs are discontinued (according to [51])*

Low daily dose of antithyroid drugs (thiamazole < 5–10 mg, propylthiouracil < 50–200 mg)
Undetectable or low TRAb concentration
Normal TSH concentration
Duration of antithyroid medication > 6 months prior to pregnancy
No symptoms of thyroid eye disease

Table 4 [2, 51, 54, 69]. During antithyroid treatment, maternal thyroid function should be monitored every 2–4 weeks, keeping FT4 concentrations in the upper range of the reference values for the trimester of pregnancy, or if such standards are not available, in the upper range of the reference for the general population. Concomitant use of L-thyroxine and thioamides is contraindicated in pregnancy (this increases the risk of foetal hypothyroidism). Radioiodine treatment is strongly contraindicated, and surgical treatment should be reserved for special situations (e.g. severe complications of thioamide treatment) and carried out in the second trimester of pregnancy [2]. There are insufficient data to recommend other methods of treatment (e.g. substitution of antithyroid drugs by high doses of potassium iodide) for pregnant women residing in Poland [70].

Beta-blockers (mainly propranolol or metoprolol) can be used to control the symptoms of hyperthyroidism. Their use is not associated with a risk of foetal malformations, but they do increase the risk of bradycardia and hypoglycaemia in the newborn if given at the end of pregnancy. Propranolol in combination with carbimazole may increase the risk of miscarriage (but data on this effect are from case series reports) [60].

The treatment of thyroid storm does not differ from the treatment of life-threatening exacerbation of hyperthyroidism for the general population [60].

TSH receptor antibodies (TRAb) found in Graves' disease cross the placenta and may, by stimulating TSH receptors present on foetal thyroid cells, induce hyperthyroidism in the foetus and/or neonate. Elevated TRAb concentrations may even persist in women after previous radical treatment of Graves' disease (usually after radioiodine treatment). Signs of foetal hyperthyroidism include the presence of goitre, tachycardia, craniosynostosis, heart failure, oedema, and even foetal death. The suspicion of foetal hyperthyroidism (and even an increased risk of its occurrence) requires close collaboration between the endocrinologist and obstetrician and frequent monitoring of foetal well-being, including by ultrasound [71]. Foetal hyperthyroidism can be controlled to some extent by antithyroid drugs taken by the mother. The half-life of TRAb antibodies in neonatal blood is longer than the half-life of antithyroid drugs, which may cause transient hyperthyroidism in the neonate/infant. The lowest TRAb concentration at which hyperthyroidism occurred in the foetus/neonate exceeded the upper reference range by 3.7 times [72]. TSH concentrations below 0.9 mIU/L in the neonate between 3 and 7 days of life can be considered as a predictor of neonatal hyperthyroidism [73].

The use of antithyroid drugs during lactation (it is recommended that the drug is taken immediately after feeding) is not associated with a risk of thyroid function disorders or impaired intellectual development of the child and does not require monitoring of the infant's thyroid function. However, it is recommended that the following daily doses are not exceeded: thiamazole — 20 mg, propylthiouracil — 450 mg [74].

Table 4. *Treatment strategies for hyperthyroidism in the preconceptional period and during pregnancy — based on [51, 54]*

Pregnancy period	Management strategy
Pre-conception	Recommended radical treatment
	When maintaining thioamide treatment: <ul style="list-style-type: none"> • thiamazole treatment: consider switching to PTU in a 1:20 ratio • PTU treatment: continue PTU
First trimester (up to 16 weeks of pregnancy)	Consider discontinuing antithyroid drugs (monitor thyroid function every 2 weeks)
	When maintaining treatment: <ul style="list-style-type: none"> • thiamazole treatment: switch to PTU • PTU treatment: continue PTU
After the first trimester of pregnancy	PTU treatment: switch to thiamazole or continue PTU
	Treatment with thiamazole: continue with thiamazole In the case of remission: attempt to discontinue antithyroid drugs

PTU — propylthiouracil

Hyperthyroidism in pregnancy — recommendations and guidelines

4.1. In the case of thyrotoxicosis diagnosed in pregnancy, differentiation between gestational thyrotoxicosis and other causes (primarily Graves' disease) is **recommended**. The test **recommended** in the differential diagnosis is the measurement of TRAb concentrations at the time of diagnosis of thyrotoxicosis in pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.2. Recommendation: Radionuclide imaging (thyroid scintigraphy) is **contraindicated** in pregnancy.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.3. Symptomatic treatment is **recommended** for gestational thyrotoxicosis (treatment of hyperemesis gravidarum, possibly propranolol), avoidance of antithyroid drugs is **recommended**.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.4. It is **recommended** that subclinical forms of hyperthyroidism are not treated with antithyroid drugs.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.5. The drug **recommended** for the treatment of hyperthyroidism diagnosed in the first trimester of pregnancy and requiring pharmacological treatment is propylthiouracil.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.6. For patients with hyperthyroidism diagnosed in the pre-conception period, achieving sustained euthyroidism (a period of at least three months) before attempting pregnancy is **recommended**.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.6.1. It is **recommended** that the available treatments for hyperthyroidism and their effects on pregnancy and foetal development are discussed with the patient planning pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.6.2. The **recommended** method for achieving permanent euthyroidism in the pre-conception period is surgery or radioiodine treatment. For radioiodine treatment, it is recommended that conception be delayed for at least 6 months after thyroid ablation (preferably >12 months).

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.6.3. For patients diagnosed with hyperthyroidism before conception, who choose not to undergo radical treatment, it is **recommended** that the start of trying

to get pregnant is delayed until stable euthyroidism is achieved (at least 3 months) on the lowest possible doses of antithyroid drugs.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.6.4. For patients planning pregnancy and treated with thiamazole, it is **suggested** that switching to propylthiouracil is considered.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

4.7. Recommendation: If pregnancy is suspected, it is essential to confirm it as early as possible and to contact the attending endocrinologist to modify the treatment (optimally before 6 weeks of gestation).

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.8. In the case of a patient in the first trimester of pregnancy treated with antithyroid drugs, it is **suggested** that discontinuation of the drugs is considered if the risk of recurrence of hyperthyroidism is low.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

4.9. For a patient in the first trimester of pregnancy treated with thiamazole, it is **suggested** (if antithyroid treatment must be continued) that the drug is switched to propylthiouracil at a ratio of 1:20.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

4.10. After completion of the first trimester of pregnancy, treatment with propylthiouracil may be continued or switching to thiamazole may be considered.

Weak recommendation; very low-quality evidence (2; ●○○○)

4.11. Recommendation: Pharmacological treatment of hyperthyroidism in pregnancy is provided by maintaining FT4 concentrations in the upper range of reference (it is preferred to use trimester-specific reference ranges, or if these are not available, to use reference for general population).

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.11.1. Recommendation: It is advisable to check TSH and FT4 every 2 weeks, or every 4 weeks in the case of stable test results.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

4.11.2. It is **recommended** that the lowest possible doses of antithyroid drugs are used that maintain FT4 concentrations in the target range.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.11.3. Block and replace regimen (antithyroid drugs in combination with L-thyroxine) is absolutely **contraindicated** for the treatment of hyperthyroidism in pregnancy.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.12. Recommendation: Treatment with radioiodine for hyperthyroidism in pregnancy and during lactation is **absolutely contraindicated**.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

4.13. Recommendation: Surgical treatment of hyperthyroidism in pregnancy should be avoided.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.14. For patients currently or previously treated for Graves' disease (irrespective of the treatment method used) and for patients who have a history of delivering a baby with neonatal hyperthyroidism, determination of TRAb concentration between 18 and 22 weeks of gestation **is recommended** to assess the risk of foetal hyperthyroidism. If TRAb concentration is elevated or the pregnant woman is taking antithyroid drugs, **it is recommended** that the test at 30 to 34 weeks of gestation is repeated to assess the risk of neonatal hyperthyroidism.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.15. For pregnant women treated for Graves' disease (during or before pregnancy), close monitoring of foetal and neonatal well-being (including foetal ultrasound) for signs of hyperthyroidism **is recommended**, especially if maternal TRAb concentrations are at least 3 times the upper range of the reference.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.16. Because of the increased risk of relapse of Graves' disease in the postpartum period, more frequent (every 6–12 weeks) monitoring of thyroid function **is recommended** in women who have had antithyroid drugs discontinued during or before pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

4.17. There is no contraindication to breastfeeding for women treated for hyperthyroidism. Breastfeeding **is advised** for mothers on antithyroid drugs, especially if the dose of thiamazole does not exceed 20 mg/day and the dose of propylthiouracil does not exceed 450 mg/day.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

5. Hypothyroidism

In pregnant women, as in the general population, two forms of hypothyroidism are distinguished, i.e. overt and subclinical. These are defined based on biochemical criteria. A TSH concentration above the reference range with normal concentrations of free TH (FT4 and FT3) is the criterion for the diagnosis of subclinical hypothyroidism, whereas an elevated TSH concentration with a decreased FT4 concentration is the criterion for the diagnosis of overt hypothyroidism. Isolated hypothyroxinaemia in pregnancy is defined as a decreased FT4 concentration (below the lower range of the reference [below the 2.5th or the 5th percentile of the reference range]) with a normal serum TSH concentration [75]. These abnormalities are interpreted in relation to the trimester-specific reference ranges for pregnant women [76].

The reported prevalence of primary hypothyroidism in women of childbearing age, in particular in pregnant women, varies due to the different cut-off points of TSH concentrations applied for its diagnosis. Anti-thyroid antibody positivity is found in women of childbearing age in areas with normal iodine supply with a frequency of several to 20% [77, 78], including pregnant women with a frequency of about 15% [78],

and is linked to an increased risk of emerging of thyroid dysfunction during pregnancy (mainly hypothyroidism). According to recent reports, the prevalence of subclinical hypothyroidism in women of reproductive age is estimated to be about 15% [79], and in pregnancy it has been found to be up to 18% [2, 80]. The prevalence of high-normal TSH concentrations in women of childbearing age who are not pregnant has been shown to be about 25% [81–83]. They are associated with an increased incidence of adverse events such as miscarriage and preterm birth [81] or with various metabolic abnormalities that potentially contribute to reproductive failure [82, 83]. The incidence of overt hypothyroidism in pregnancy is much lower but even more difficult to determine precisely because most pregnant patients receiving L-thyroxine were already treated before pregnancy.

Hypothyroidism is most often primary hypothyroidism. Secondary hypothyroidism is rarely found in pregnant women and either occurs from the beginning of pregnancy (usually as part of a multihormonal hypopituitarism), which has been achieved with appropriate replacement therapy [84], or is the result of hypopituitarism (or disclosure of a reduced pituitary reserve) manifesting during pregnancy (lymphocytic hypophysitis, tumour, pituitary apoplexy). Hormone

replacement therapies for all pituitary axes should be modified during pregnancy in a way that takes into account the physiological changes typical of pregnancy; therefore, the dose of L-thyroxine should also be increased accordingly in patients with secondary hypothyroidism [84].

The most common causes of hypothyroidism in pregnant women (as in the general population) are as follows:

1. Chronic autoimmune thyroiditis, or Hashimoto's disease.
2. Radioiodine treatment (^{131}I).
3. Subtotal or total thyroidectomy.

Depending on the onset of the disease, two clinical situations can be distinguished:

- hypothyroidism that began before pregnancy and required substitution treatment in the pre-conception period. Then, once pregnancy is achieved, the patient is managed by modifying the substitution treatment, i.e. usually increasing the dose of L-thyroxine;
- hypothyroidism, which began during pregnancy or was revealed by pregnancy, due to an increased need for TH (usually with underlying AITD).

The consequences of overt and untreated hypothyroidism in pregnancy are well known and include abnormal development of the nervous system in the offspring, increased risk of foetal loss, preterm labour, low birth weight, hypertension in pregnancy, pre-eclampsia, and postpartum haemorrhage. Subclinical hypothyroidism in pregnancy is also associated with an increased risk of certain adverse events, which are already noted above a TSH threshold of 2.5 mIU/L (e.g. [85]).

According to the guidelines published before 2017 (e.g. [1,86–89]), it was assumed that TSH concentrations in pregnant women should be below 2.5 mIU/L in the first trimester of pregnancy, and that higher concentrations, although still within the reference range for the general population, should imply a diagnosis of hypothyroidism (usually subclinical) and, therefore, the start of substitution treatment. The above recommendations, in terms of upper reference range for TSH concentrations in the second and third trimesters, proposed values within the range 2.5–3.5 mIU/L.

According to the latest 2017 ATA recommendations [2], the TSH threshold for the diagnosis of hypothyroidism has shifted to a value of ~ 4.0 mIU/L, causing some controversy. The ATA guidelines are presented in detail below:

- a trimester-specific TSH reference range should be established for a given pregnant population;
- however, if these are not available, a reference range determined for a similar population with similar assays should be used;

- if a pregnancy-specific TSH reference range is not available, the ATA recommends an upper TSH range of ~ 4.0 mIU/L (based on the assumption that TSH concentrations in pregnant women are lower by about 0.5 mIU/L compared to the general population).

According to some authors, the TSH threshold of ~ 4.0 mIU/L is too high, and universal use of this threshold, especially at the end of the first trimester, may result in overlooking some patients requiring L-thyroxine treatment. It is worth mentioning that in the general population of persons with normal thyroid function tests results, TSH concentrations above 2.5 mIU/L occur with a frequency of only about 5% [90].

In Poland, we have thyroid function test references determined in a group of 172 healthy pregnant women in each trimester of pregnancy (results of a multicentre study) [8]. There are some significant implications of this study. Firstly, the upper limit of TSH in the first trimester obtained in this study is 3.18 mIU/L (not 4.0 mIU/L as in the ATA 2017 recommendations). Secondly, the proportion of patients with TSH between 2.5 mIU/L and 3.18 mIU/L was only about 5%, which is consistent with the distribution of TSH in the population of healthy adults [90]. In view of these results of the Polish study, a TSH concentration > 3.18 mIU/L in the first trimester may be considered abnormal and implies the diagnosis of subclinical hypothyroidism, and therefore represents an indication for L-thyroxine treatment. On the other hand, TSH concentrations between 2.5 mIU/L and 3.18 mIU/L in the first trimester of pregnancy, after taking into account the increased risk of autoimmune thyroid disease in the group of patients with high-normal TSH, should raise suspicion of TH deficiency. While not all patients with TSH between 2.5 mIU/L and 3.18 mIU/L require immediate implementation of L-thyroxine, careful monitoring is necessary. The decision to start substitution treatment should take into account other biochemical and clinical data. It is worth mentioning that blood TSH concentrations are not constant, which has also been confirmed in women in the first trimester of pregnancy [91], so if there is any doubt about starting L-thyroxine treatment, the TSH measurement should simply be repeated.

Following the publication of the ATA recommendations in 2017 [2], many population-based studies on the reproductive impact of subclinical hypothyroidism have been carried out with a TSH threshold of 4.0 mIU/L. Despite this, it is still confirmed that high-normal (> 2.5 mIU/L) TSH concentrations in the first trimester are associated with an increased incidence of miscarriage and preterm birth [92,93], that the incidence of adverse events, such as prematurity or foetal loss, is similar at the TSH 4.0 mIU/L and TSH

2.5 mIU/L thresholds [85], and that the incidence of miscarriage is higher in the group of pregnant women with TSH 2.5–4.08 mIU/L (despite negative antithyroid antibodies) vs. TSH < 2.5 mIU/L [94]; moreover, the use of L-thyroxine in the group of patients with TSH 2.5–4.08 mIU/L reduced the miscarriage rate compared to the untreated group [94].

It is worth mentioning that in a cohort study including more than 14,000 Danish pregnant women, both without and with previously diagnosed, and, in some cases, treated thyroid dysfunction, a high incidence of abnormal thyroid function tests (15.2%) and positive antithyroid antibodies, i.e. aTPO and/or agT antibodies (14.9%), was found in early pregnancy. In the group of patients treated for thyroid dysfunction, the frequency of abnormal test results was very high — 62.8%, including 40.7% indicating hypothyroidism [78]. These results, according to the conclusion formulated by the authors of the study [78], indicate a very high rate of undiagnosed and/or inadequately treated thyroid dysfunction in pregnant women in a country similar to Poland in terms of iodine supply and thyroid disease profile.

In all cases of hypothyroidism, antithyroid antibodies should be measured. Considering that not only aTPO, but also aTg, has predictive value for the occurrence of thyroid dysfunction, it seems appropriate to also determine aTg in patients diagnosed with hypothyroidism to confirm its autoimmune background [95].

Increased concentrations of TRAb are typical for Graves' disease manifesting with hyperthyroidism, although in a certain percentage of cases the predominant pool of TRAb may be inhibitory antibodies (TBII, *TSH-binding inhibitory immunoglobulin*), which are then the cause of maternal hypothyroidism. Measurement of TRAb concentrations is recommended in all patients with hypothyroidism after treatment for Graves' disease. Some authors suggest measuring specific TRAb subtypes (stimulating or inhibitory) because these have predictive value for foetal or neonatal thyroid dysfunction (especially when TRAb concentrations are higher than three times the upper reference limit) [96–98].

Ultrasound of the thyroid gland should be performed in all cases of hypothyroidism, regardless of the cause. If the pre-pregnancy ultrasound and the current clinical examination do not raise doubts about the stable and benign course of the disease (e.g. atrophic thyroiditis, history of thyroidectomy, or radioiodine treatment), it is not necessary to repeat the ultrasound during pregnancy.

In the case of hypothyroid patients receiving L-thyroxine and planning a pregnancy, it is necessary to determine TSH concentrations and possibly to modify the dose so that TSH concentrations remain between the lower limit of the reference range and 2.5 mIU/L [2].

Currently, there are no clinical data to support a change in this recommendation.

At present, the decision to start L-thyroxine treatment in patients planning pregnancy may be a problem. A TSH concentration above 2.5 mIU/L with positive anti-thyroid antibodies, or history of subfertility or any comorbid autoimmune diseases may be an indication for L-thyroxine treatment. If treatment is not implemented, meticulous monitoring of thyroid function is mandatory.

In most patients treated with L-thyroxine for hypothyroidism, there is a need to increase the L-thyroxine substitution dose after conception. The attending physician is obliged to inform the patient of this during the pregnancy planning period. It is recommended that if pregnancy is suspected, let alone confirmed, patients should increase the dose of L-thyroxine by 20–30% and inform the attending physician immediately to plan further monitoring [2]. At the same time, TSH concentrations should be measured to verify that the dose of L-thyroxine has been increased sufficiently.

A biochemical indicator of optimal L-thyroxine dosage is a TSH concentration in the lower half of the trimester-specific reference range for pregnancy. If such reference values are not available, TSH concentrations below 2.5 mIU/L should be maintained [2].

The degree of increase in the L-thyroxine substitution dose in pregnancy depends on the aetiology of hypothyroidism and consequently on the amount of hormonally active thyroid tissue [99]. Patients with autoimmune hypothyroidism, in whom there is usually some amount of hormonally active thyroid tissue, require an increase in the L-thyroxine replacement dose to a small extent. In contrast, an almost complete or total absence of thyroid tissue (e.g. after surgery) is associated with the need for a significant increase in the dose of L-thyroxine.

In the treatment of pregnant patients with hypothyroidism diagnosed during pregnancy, the principle is to correct the hypothyroidism as quickly as possible by immediately administering the estimated target dose. When starting L-thyroxine in a pregnant woman with hypothyroidism diagnosed during pregnancy, the following recommendations can be used [88]:

- TSH concentration 5–10 mIU/L → initial dose of L-thyroxine 25–50 µg/day;
- TSH concentration 10–20 mIU/L → initial dose of L-thyroxine 50–75 µg/day;
- TSH concentration >20 mIU/L → initial dose of L-thyroxine 75–100 µg/day.

The benefit of L-thyroxine in euthyroid pregnant women with positive anti-thyroid antibodies has not been explicitly confirmed so far (e.g. [100, 101]). However, these patients are at risk of developing sub-

clinical or overt hypothyroidism during pregnancy [102]. Therefore, these patients require meticulous monitoring with TSH concentrations measured every 4 weeks until mid-pregnancy (and then once around 30 weeks), i.e. the same frequency as for diagnosed hypothyroidism. Attention should also be drawn to the recently raised aspect of the risks associated with the administration of excessive doses of L-thyroxine in the treatment of hypothyroidism affecting brain development [103, 104]. The potential adverse effects of “overtreatment” are also indicated by the results of the analysis of the CATS-II study, in which children of mothers with high FT4 values (> 97.5 percentile for the cohort) showed a higher prevalence of ADHD and behavioural difficulties [6].

In the substitution treatment of hypothyroidism in pregnant women, we use only L-thyroxine preparations; liothyronine (T₃) preparations, combination formulations containing L-thyroxine and liothyronine, and preparations of desiccated thyroid must not be used [2]. This is because the foetal central nervous system (CNS) is relatively impermeable to T₃, and most foetal T₃ is derived from maternal T₄ actively transported to the foetal CNS. The ratio of T₄ to T₃ in both desiccated thyroid preparations and preparations combining both synthetic hormones is much lower than the ratio of T₄ to T₃ at which these hormones are secreted by the thyroid under physiological conditions. The relatively low maternal thyroxine concentration resulting from the use of these T₃-containing preparations is associated with a potential risk of insufficient transfer of maternal thyroxine to the foetal brain [105]. A liquid form of L-thyroxine may be used if it is difficult to normalise TSH concentrations in pregnant women [106].

Monitoring of hypothyroidism treatment in pregnancy consists of measurement of the TSH concentration every 4 weeks in the first half of pregnancy and at least once at around 30 weeks of gestation.

In the postpartum period, in most patients the dose of L-thyroxine should be reduced to that used before pregnancy, especially in cases of severe hypothyroidism (absence of hormonally active thyroid tissue) [2]. When hormonally active thyroid tissue is present, modification of the L-thyroxine dose must be more careful. Firstly, a large proportion of patients with Hashimoto’s disease (approximately 50%) require a higher dose of L-thyroxine after pregnancy compared with the dose used before pregnancy, probably due to worsening hypothyroidism due to the exacerbation of the autoimmune process in the postpartum period [2, 107]. Secondly, the presence of hormonally active thyroid tissue may give rise to new autoimmune diseases such as postpartum thyroiditis or Graves’ disease. Given that the most common cause of hypothyroidism in pregnancy

is autoimmune thyroiditis (typically accompanied by positive aTPO antibodies) and that aTPO antibodies are a major predictor of postpartum thyroiditis, it is reasonable to assume that a high proportion of women with Hashimoto’s disease will develop postpartum thyroiditis, which may require periodic discontinuation of L-thyroxine. Postpartum inflammation usually starts earlier than Graves’ disease, i.e. within 3–4 months of delivery.

In patients who have had their L-thyroxine dose reduced after delivery to that used before pregnancy, TSH concentrations should be measured after 6 weeks [2]. If an abnormal thyrometabolic state is suspected, thyroid function tests should be performed earlier. In patients who were started on L-thyroxine during pregnancy with low doses (< 50 µg/day), discontinuation of this treatment after delivery may be considered; TSH concentrations should then be checked after 6 weeks.

Isolated hypothyroxinaemia (IH) in pregnancy has been reported with an incidence ranging from 1.3% to 23.9% depending on the cut-off value for FT₄, iodine supply, gestational age, the use or not of pregnancy-specific thyroid test reference ranges, and how isolated hypothyroxinaemia is defined [108]. IH has been found to be associated with several factors such as iodine deficiency, iron deficiency, exposure to environmental disruptors, obesity, and imbalance between pro- and anti-angiogenic factors [108–110]. Iodine deficiency causes preferential synthesis of T₃ at the expense of T₄. Iron deficiency is an independent risk factor for IH in women of reproductive age, including pregnant women [111]. Because iron deficiency anaemia is common in women of childbearing age, it is recommended that assessment of thyroid function be performed after iron deficiency has been ruled out. A link between obesity and hypothyroxinaemia in pregnant women has been demonstrated, but the mechanisms of this association have not been thoroughly investigated. An autoimmune process involving the thyroid gland has not been shown to contribute to IH. The prevalence of IH in pregnancy has not been clearly established in Poland.

The results of studies conducted to date on the impact of IH on the course of pregnancy and the health of the offspring are not consistent. However, some studies have shown an association between IH in pregnancy and impaired development of the nervous system, as well as a higher incidence of preterm birth, low birth weight, gestational diabetes, macrosomia, and placental abruption [112].

According to the ATA [2], IH in pregnant women should not be treated routinely. The diagnostic and therapeutic management should begin by identifying

the causes of hypothyroxinaemia and then eliminating or treating them. However, if the condition of hypothyroxinaemia has been diagnosed correctly, especially in the first trimester of pregnancy, treatment with L-thyroxine should be considered and implemented as early as possible. Treatment is started with low doses of L-thyroxine. During treatment, thyroid function tests should be determined at least every 4 weeks to avoid excessively high thyroxine concentrations in the blood [108].

It is worth mentioning that three large randomised controlled studies conducted so far have not clearly confirmed the benefit of L-thyroxine treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism or IH [113–115], whereas a recently published meta-analysis including 13 studies showed a beneficial effect of L-thyroxine in reducing the risk of pregnancy loss and preterm delivery in pregnant women with subclinical hypothyroidism and/or positive anti-thyroid antibodies [116].

Hypothyroidism — recommendations and guidelines

5.1. Hypothyroidism in a pregnant woman is defined as TSH concentration above the upper limit of pregnancy-specific reference range.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

5.2. The diagnosis of pre-conception hypothyroidism should be based on the same criteria as those adopted for the general population.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.3. To assess the thyrometabolic state of a pregnant or pregnancy planning patient with suspected hypothyroidism, TSH and FT4 concentrations should be measured. If thyroid tests are performed as part of a screening test, a TSH measurement is sufficient in most cases.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.4. aTPO antibody concentration measurement should be considered, along with TSH, in all pregnant hypothyroid women, preferably at the beginning of pregnancy. In pregnant women with Hashimoto's disease diagnosed before conception, there is no need to monitor the aTPO and aTg antibody concentrations in pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.5. It is recommended that TRAb concentration be determined in all pregnant women with hypothyroidism after radical treatment of hyperthyroidism due to Graves' disease.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.6. If a trimester-specific reference range is developed for a given or similar population (using similar TSH assays), TSH concentration < 2.5 mIU/L should be considered normal, while TSH concentration > 4.0 mIU/L should be considered indicative of hypothyroidism.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.6.1. TSH values between 2.5 mIU/L and 4.0 mIU/L in the first trimester of pregnancy or between 3.0 mIU/L and 4.0 mIU/L in the second and third trimesters of pregnancy should raise suspicion of TH deficiency. In a pregnant woman with positive aTPO and/or aTg anti-thyroid antibodies, comorbid autoimmune diseases, and family history of autoimmune diseases L-thyroxine therapy should be considered. If treatment with L-thyroxine is not introduced, meticulous monitoring of thyroid function is mandatory.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.7. According to the results of a multicentre study conducted in Poland [8], it is recommended for Polish pregnant women (if thyroid hormones are assayed by electrochemiluminescence [ECL]):

- TSH concentrations > 3.18 mIU/L in the first trimester of pregnancy, > 3.44 mIU/L in the second trimester of pregnancy, and > 3.53 mIU/L in the third trimester of pregnancy are abnormal and indicate subclinical hypothyroidism **requiring** L-thyroxine treatment;

- TSH concentrations between 2.5 mIU/L and 3.18 mIU/L in the first trimester of pregnancy should raise suspicion of TH deficiency. In a pregnant patient with positive aTPO and/or aTg anti-thyroid antibodies, comorbid autoimmune diseases, and family history of autoimmune diseases L-thyroxine therapy should be considered. If treatment with L-thyroxine is not introduced, meticulous monitoring of thyroid function is mandatory.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.8. Thyroid ultrasound is recommended for pregnant women with hypothyroidism who have not had this imaging performed before pregnancy. Where thyroid ultrasound has been performed prior to pregnancy at such a time that it still retains its clinical validity, there

is no indication that it should be repeated in pregnant women treated for hypothyroidism.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.9. It is recommended that overt hypothyroidism be treated in pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.10. During L-thyroxine replacement therapy, the target TSH concentration should be in the lower half of the trimester-specific reference range, and when this is not available the target TSH should be < 2.5 mIU/L.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.11. The principle for monitoring patients treated with L-thyroxine is to determine TSH concentrations approximately every 4 weeks until mid-pregnancy and then at least once at around 30 weeks of gestation. In the case of clinical uncertainty or after increasing/decreasing the dose of L-thyroxine, thyroid function tests should be performed after about 3–4 weeks.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.12. Treatment of hypothyroidism in pregnancy consists of oral L-thyroxine preparations. Liothyronine-containing preparations and desiccated thyroid preparations **must not** be used during pregnancy.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.13. All women being treated for hypothyroidism should also be administered iodine-containing preparations; in cases of mild hypothyroidism (and thus low-dose L-thyroxine), the iodine dose administered may be similar to that used in healthy pregnant women (approximately $150 \mu\text{g}/\text{day}$). It seems appropriate to provide iodine prophylaxis to pregnant women treated with L-thyroxine for hypothyroidism.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.14. After delivery, it is recommended that the dose of L-thyroxine be reduced to the dose used prior to pregnancy. Regardless of the decision to change the dose of L-thyroxine, the TSH concentration should be measured approximately 6 weeks postpartum.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.15. In some cases where treatment with L-thyroxine is started during pregnancy, there may be no need to continue treatment after delivery. This is mainly the case in women whose requirement for exogenous L-thyroxine during pregnancy was not greater than $50 \mu\text{g}/\text{day}$. After cessation of treatment, TSH con-

centration should be measured after approximately 6 weeks.

Weak recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.16. Women of childbearing age treated with L-thyroxine for hypothyroidism should be informed of the increased demand for L-thyroxine during pregnancy and the need to contact the attending physician immediately after confirmation of the conception.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

5.17. In women with hypothyroidism treated with L-thyroxine, who are planning pregnancy, TSH concentrations should be measured before conception is attempted, and the dose of L-thyroxine should be modified, if necessary, so that the TSH concentration is between the lower limit of reference range for the general population and 2.5 mIU/L.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.18. Patients treated for hypothyroidism before attempting assisted reproduction technology should achieve an optimal thyrometabolic state at least 4 weeks before planned ovarian stimulation, with a target TSH concentration of < 2.5 mIU/L.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.19. Once pregnancy is confirmed or suspected, hypothyroid patients treated with L-thyroxine should increase the dose of L-thyroxine by approximately 20–30%. It can be done either by increasing the daily dose of L-thyroxine (by about 20–30%) or by taking 2 extra tablets per week (i.e. 9 tablets instead of 7 tablets).

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

5.20. If hypothyroidism is diagnosed during pregnancy, the aim should be to normalise thyroid function tests as soon as possible.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

5.21. Isolated hypothyroxinaemia should not be routinely treated in pregnancy.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

5.21.1. In pregnant women with isolated hypothyroxinaemia in the first trimester of pregnancy, treatment with L-thyroxine may be considered after ruling out iron deficiency and making sure that the patient is taking iodine supplements.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

5.22. The isolated antithyroid antibody positivity in women of childbearing age is not an indication for L-thyroxine treatment, but it is a risk factor for the development of hypothyroidism; TSH should be measured every 6 months, before attempting conception, and at the beginning of pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

5.23. The isolated antithyroid antibody (especially aTPO) positivity in pregnant women is not an indication for L-thyroxine treatment, but it is a risk factor for the development of hypothyroidism; TSH should be measured, as in L-thyroxine-treated patients, every 4 weeks until mid-pregnancy and then at least once at around 30 weeks' gestation.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

6. Anti-thyroid antibodies – effects on procreation

Anti-thyroid antibodies – aTPO and aTg – are markers of AITD. It is important to note that chronic autoimmune (lymphocytic) thyroiditis (*Hashimoto's thyroiditis*) is the most commonly diagnosed thyroiditis in pregnancy, but other forms of AITD may also occur in women of childbearing age, including destructive autoimmune thyroiditis (e.g. sporadic painless thyroiditis, postpartum thyroiditis). Determining the concentration of aTPO antibodies is most important in the diagnosis of AITD; measurement of the aTg antibody concentration has a complementary role (in some clinical studies in pregnant women, its concentration was not taken into account). TRAb is characteristic of Graves' disease and is discussed in the subsection on hyperthyroidism.

Autoimmune thyroid diseases are common in women of childbearing age; elevated concentrations of aTPO and/or aTg antibodies in women planning pregnancy and in pregnant women without thyroid dysfunction are found in 5–10% of cases (up to 18% in some studies), and in up to 40–65% of cases in patients with elevated serum TSH concentrations [117]. However, there are no conclusive data on the benefits of screening for aTPO antibodies. The prevalence of antithyroid antibodies is related to age, iodine intake, family history of AITD, coexistence of other autoimmune diseases (especially type 1 diabetes mellitus), and polycystic ovary syndrome [47, 117, 118]. During pregnancy, antithyroid antibody concentrations decrease, which is associated with immunotolerance; however, after delivery, a sharp increase in antibody concentrations is observed [119, 120].

Euthyroid women with positive antithyroid antibodies have an increased risk of developing subclinical/overt hypothyroidism during pregnancy [47, 119]. In addition, pregnant women with elevated aTPO antibodies have been observed to have higher TSH concentrations and a reduced FT4 response to hCG stimulation [121, 122]. Elevated concentrations of aTPO antibodies are associated with an increased risk

of postpartum thyroiditis, even in women previously diagnosed with hypothyroidism.

In addition to thyroid dysfunction in AITD, elevated aTPO antibodies are an independent risk factor for several obstetric and neonatal complications. The best documented of these is the association between AITD and an increased risk of spontaneous abortion. The incidence of miscarriage in euthyroid women with elevated antithyroid antibodies is approximately 2–3 times higher compared to healthy subjects (based on meta-analyses, odds ratio [OR] ~2.3) [123]. Although the results of prospective and retrospective studies are inconclusive, based on meta-analyses, there was also a significant association between elevated antithyroid antibody concentrations and the risk of recurrent miscarriage (OR ~1.8), preterm birth (OR ~1.4), and subfertility (OR ~1.5). Maternal AITD may also be an independent risk factor for newborn hospitalisation in the intensive care unit [124]. The reasons for the increased risk of obstetric failure in euthyroid women are still not clearly understood, and they include direct adverse effects of aTPO antibodies (including cross-reactions between aTPO antibodies and hCG in accessing the hCG receptor), decreased thyroid and ovarian reserve, older age of patients with Hashimoto's disease, coexistence of other autoimmune diseases, and immunological disturbances in the course of autoimmune diseases (including increased concentrations of endometrial cytokines) [125, 126].

aTPO and aTg antibodies may cross the placenta without adversely affecting foetal and later neonatal thyroid function. However, there are studies suggesting an association between maternal aTPO and/or aTg antibody concentrations, poorer motor/intellectual development, risk of ADHD, and obesity/metabolic syndrome in preschool and school-aged children [56, 127–129].

The principles of management in women with elevated concentrations of aTPO and/or aTg antibodies without thyroid dysfunction (with serum TSH concentrations between 0.5 and 4.5 mIU/L) during pregnancy planning, pregnancy, and after delivery are

Table 5. Treatment with levothyroxine (L-thyroxine) of euthyroid pregnant women with increased aTPO antibodies concentrations — results of prospective randomised clinical studies

Study/country	Study groups (thyrometabolic status — upper limit of TSH)	Intervention	Main results (treatment group vs. control group)
Negro et al. (2006) Italy [119]	Treated group — 57 subjects Untreated group — 58 subjects (TSH < 4.2 mIU/L)	TSH < 1.0 mIU/L — L-thyroxine at a dose of 0.5 µg/kg/day TSH between 1.0–2.0 mIU/L — L-thyroxine at a dose of 0.75 µg/kg/day With TSH > 2.0 mIU/L or with anti-TPO > 1500 kIU/L — L-thyroxine at a dose of 1 µg/kg/day	Miscarriages: 3.5% vs. 13.8%* Preterm births: 7% vs. 22.4%*
Negro et al. (2016) Italy [134]	Treated group — 198 subjects Untreated group — 195 subjects (TSH < 2.5 mIU/L)	TSH between 0.5–1.5 — L-thyroxine at a dose of 0.5 µg/kg/day TSH between 1.5–2.5 mIU/L — L-thyroxine at a dose of 1 µg/kg/day	Miscarriages: 11.6% vs. 14.9% Preterm births 6.9% vs. 10.8%
Nazarpour et al. Iran [133]	Treated group — 18 subjects Untreated group — 24 subjects** (TSH < 4 mIU/L)	TSH < 1.0 mIU/L — L-thyroxine at a dose of 0.5 µg/kg/day TSH between 1.0–2.0 mIU/L — L-thyroxine at a dose of 0.75 µg/kg/day TSH > 2.0 mIU/L or with anti-TPO > 1500 kIU/L — L-thyroxine at a dose of 1 µg/kg/day	Preterm births 11.1% vs. 16.7%
Wang et al. China [132]	Treated group — 300 subjects Untreated group — 300 subjects Women undergoing in vitro fertilisation (TSH < 4.78 mIU/L)	L-thyroxine initially 25–50 µg/day, then depending on TSH before and during pregnancy	Live births: 31.7% vs. 32.3% Pregnancies achieved: 35.7% vs. 37.7% Miscarriages: 10.3% vs. 10.6%
Dhillon-Smith et al. United Kingdom [100]	Treated group — 476 subjects Untreated group — 476 subjects (TSH < 3.63 mIU/L)	50 µg of L-thyroxine/day before and during pregnancy	Live births: 37.4% vs. 37.9% Pregnancies: 56.6% vs. 58.3% Miscarriages: 28.2% vs. 29.6%

*p < 0.05; **patients with euthyroidism and subclinical hypothyroidism were included in the study; the table shows analysis of a subgroup with TSH < 4 mIU/L

not clearly established [3, 130]. Because of the risk of developing hypothyroidism, there is a need for close monitoring of thyroid function during pregnancy and postpartum. Most clinical studies focus on treatment with L-thyroxine preparations (Tab. 5) [131]. The first prospective randomised clinical study suggested that treatment with L-thyroxine in euthyroid pregnant women with elevated aTPO antibodies may significantly reduce the risk of miscarriage and preterm delivery [119]. Unfortunately, subsequent studies on larger groups of patients have not demonstrated a benefit of L-thyroxine in the pre-conception period or in pregnancy to prevent pregnancy loss and to increase the number of live births [100, 132, 133]. In addition, no beneficial effect of L-thyroxine treatment was observed in particular subgroups of patients with regard to their age, TSH and aTPO antibody concentrations, body mass index, history of obstetric failure, and subfertility

treatment [100, 134]. The results of the meta-analysis indicate that treatment with L-thyroxine in euthyroid pregnant women with elevated concentrations of aTPO antibodies has no effect on the number of live births and the rate of obstetric complications (miscarriages, preterm births, placental abruption) [101]. However, differences in results depending on the L-thyroxine treatment regimen (fixed dose *vs.* TSH-adjusted dose) and the timing of starting L-thyroxine treatment (before planned pregnancy *vs.* in the first trimester) were noted; these observations, however, require further analysis. Furthermore, L-thyroxine treatment prevents the development of subclinical and overt hypothyroidism in pregnancy.

In pregnant women with positive antithyroid antibodies, routine immunomodulatory treatment with immunoglobulin preparations, glucocorticoids, and selenium preparations is not recommended.

Table 6. Treatment with selenium (Se) preparations of euthyroid pregnant women with increased antithyroid antibodies concentrations — results of prospective randomised clinical studies

Study/country	Study groups (metabolic status of the thyroid)	Intervention	Main results (treatment group vs. control group)
Negro et al. Italy [120]	Treated group — 77 subjects Untreated group — 74 subjects	L-selenomethionine 200 µg/day during pregnancy***	No effect on TSH, FT4 concentrations, and obstetric complications during pregnancy. aTPO concentrations at the end of pregnancy were lower in the treatment group vs. the placebo group. Se supplementation prevented the increase in aTg and aTPO concentrations after delivery, postpartum thyroiditis, and hypothyroidism.
Mao et al. United Kingdom [136]	Treated group — 10 subjects** Untreated group — 15 subjects	Selenium-enriched yeast 60 µg/day during pregnancy	No effect on aTPO concentrations during pregnancy. During pregnancy TSH and FT4 concentrations were lower in the treatment group vs. the placebo.
Mantovani et al. Italy [137]	Treated group — 21 subjects* Untreated group — 25 subjects	L-selenomethionine 83 µg/day during pregnancy	No effect on aTPO and aTg concentrations during pregnancy. Prevented increase in aTg and aTPO concentrations after delivery. No effect on TSH, FT4 concentrations, thyroid ultrasound image, quality of life, obstetric complications.

*p < 0.05; *most pregnant women were also on L-thyroxine; **230 pregnant women were enrolled in the study. Table shows analysis of a subgroup with increased aTPO concentrations; ***during pregnancy, 19.4% of pregnant women in the treatment group and 21.6% of pregnant women in the placebo group required L-thyroxine treatment

Although there are studies suggesting selenium deficiency in Poland, the results of clinical trials with selenium supplementation in pregnancy remain inconclusive (Tab. 6) [120, 135–138]. Observations to date suggest that selenium supplementation may prevent postpartum increases in anti-thyroid antibodies (see *Postpartum thyroiditis*). There are also isolated reports of successful trials of intravenous immunoglobulin administration in women with

recurrent miscarriages with elevated antithyroid and/or cardioplipin antibodies; unfortunately, their interpretation is difficult due to the lack of randomised trials with an adequate control group [139]. Low-dose glucocorticoids administered to women with AITD before assisted reproduction procedures may have a beneficial effect on the number of pregnancies and live births and reduce the number of miscarriages; these results have to be confirmed [140, 141].

Antithyroid antibodies: effects on procreation — recommendations and guidelines

6.1. Routine serological diagnostics for AITD is not recommended in women planning pregnancy or in the first trimester of pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

6.2. Determination of antithyroid antibodies (aTPO, and if negative, aTg) is recommended in pregnant women or women planning pregnancy from at-risk groups, especially the following:

- with co-morbid autoimmune diseases, especially type 1 diabetes mellitus;
- with coexisting polycystic ovary syndrome;
- with a family history of autoimmune diseases;
- with TSH > 2.5 mIU/L;

- with a thyroid ultrasound result suggestive of AITD;
- with a history of postpartum thyroiditis;
- with a history of subfertility;
- with a history of miscarriages and preterm births.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

6.3. In women planning pregnancy with increased aTPO and/or aTg concentrations, serum TSH concentrations should be monitored every 6 months.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

6.4. In pregnant women with increased aTPO and/or aTg concentrations, it is recommended that TSH concentrations are monitored every 4 weeks until

mid-pregnancy and then at least once around the 30th week of gestation.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

6.5. In women planning pregnancy and in pregnant women with increased aTPO and/or aTg concentrations and with TSH concentrations above 4.0 mIU/L, initiation of L-thyroxine treatment is **recommended**.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

6.6. In women planning pregnancy and in pregnant women with increased aTPO and/or aTg concentrations and with TSH concentrations between 2.5 mIU/L

and the upper limit of the laboratory reference value, **it is suggested** that L-thyroxine treatment be considered, taking into account the patient's age, obstetric history, serum TSH concentrations, and patient preference.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

6.7. Routine immunomodulatory treatment with immunoglobulin preparations, glucocorticoids, and selenium preparations **are not recommended** in women planning pregnancy and pregnant women with increased aTPO and/or aTg concentrations.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

7. Postpartum thyroiditis

Postpartum thyroiditis (PT) is a variant of Hashimoto's disease, occurring within 12 months after childbirth or a miscarriage in women who were euthyroid before pregnancy. Clinically, it is characterised by the presence of thyroid dysfunction, usually of a phasic nature [142]. Destruction of thyroid follicle cells leads to transient thyrotoxicosis, usually manifesting 1–4 months postpartum and lasting approximately 1–2 months. Transient hypothyroidism is the next phase that begins about 2–6 months postpartum and usually resolves up to a year postpartum, but 10–20% of patients develop permanent hypothyroidism. Some patients clinically present with only a phase of transient thyrotoxicosis or only a phase of transient hypothyroidism [1, 2].

The aetiopathogenesis of postpartum thyroiditis is related to the "rebound phenomenon" in the mother's immune system after a period of gestational immunosuppression. It is also emphasised that the development of PT may be related to the phenomenon of foetal microchimerism [143, 144].

Postpartum thyroiditis is found in 5–10% of women, but in the literature, the prevalence of PT is estimated at 1–22% of women postpartum, indicating that some cases remain undiagnosed [142, 143]. Postpartum thyroiditis is more common in women with high concentrations of antithyroid antibodies, mainly aTPO, in the first trimester of pregnancy, in women who had thyroiditis in previous pregnancies, and in women with other autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, or multiple sclerosis, and in patients with positive anti-pituitary antibodies [2, 145].

The clinical course of PT is similar to subacute thyroiditis, but without the patient-reported neck pain and without thyroid pain on palpation [146]. The symptoms

of thyrotoxicosis are transient and much less severe than in Graves' disease. The most common symptoms in this phase are weakness and nervousness. Symptoms in the hypothyroidism phase may vary in severity from fully symptomatic hypothyroidism with lack of energy, joint pain, impaired memory, dry skin, paraesthesia, and cold intolerance, to the presence of postpartum depression only; the course may also be asymptomatic [142, 143, 145]. The occurrence of permanent hypothyroidism in women with PT is particularly common when the hypothyroid phase lasts more than six months, the hypothyroid symptoms are highly expressed, the antithyroid antibodies concentrations are high, and is more frequent in older mothers, multiparous mothers, with a history of pregnancy loss, and pronounced thyroid hypoechogenicity on ultrasound examination [145, 146]. Even if permanent hypothyroidism does not occur, the risk of recurrence of PT after subsequent pregnancies increases to 70% after the first episode of thyroiditis, and to 25% in women with elevated aTPO antibody concentrations and without symptoms of thyroid dysfunction in the postpartum period after the first pregnancy [146].

The diagnosis of postpartum thyroiditis is based on the finding of clinical signs of thyrotoxicosis or hypothyroidism, elevated serum concentrations of aTPO and/or aTg antibodies, normal TRAb concentrations, and hypoechogenicity of the thyroid gland in the patient within 12 months of delivery or miscarriage [2, 142, 143]. The differential diagnosis of postpartum thyroiditis mainly requires the exclusion of Graves' disease. In PT, symptoms of thyrotoxicosis usually appear up to 3 months after delivery, whereas in Graves' disease, symptoms of hyperthyroidism appear later, even 6 months after delivery. In Graves' disease, symptoms of hyperthyroidism are more pronounced than in PT. On physical examination, women with Graves'

disease present with symptoms that are absent in patients with PT, such as goitre with thyroid bruit, and thyroid eye disease. In laboratory tests, TRAb is absent in patients with PT, and the ratio of serum thyroxine to triiodothyronine concentrations is elevated. On Doppler ultrasound, increased vascular flow is suggestive of Graves' disease, as is increased radioisotope uptake on thyroid scintigraphy (it may be performed only in non-breastfeeding patients) [69,144,145].

The treatment of postpartum thyroiditis depends on the phase of the disease. In the thyrotoxicosis phase, the use of antithyroid drugs (thioamides) is not recommended because the excess of TH in the patients with PT depends not on their abundant synthesis in the thyroid gland, but on their excessive release from the damaged thyroid parenchyma. The treatment of PT in this phase is based on β -blockers, mainly propranolol at a dose of 30 to 120 mg/day or atenolol at a dose of 25 to 50 mg/day; lower doses of β -blockers are used in breastfeeding women [2, 69, 143, 145]. In the hypothyreosis phase of PT, L-thyroxine treatment should be started in a dose that normalises the concentration of free TH in the serum so that the TSH concentrations are below 2.5 mIU/L, especially in women planning another pregnancy. L-thyroxine treatment should be continued up to one year after delivery, and then gradual discontinuation should be attempted, especially in women without risk factors for developing permanent hypothyreosis. If L-thyroxine treatment in the hypothyreosis phase of PT has not been implemented, serum TSH concentrations should be monitored every 4–8 weeks. In patients with

a history of PT, serum TSH should be monitored every 6–12 months [1, 2, 143, 145].

Postpartum thyroiditis was not prevented by L-thyroxine or iodine preparations used during pregnancy or the postpartum period. The results of a small study (involving a total of 54 women) indicate the efficacy and safety of L-selenomethionine at a dose of 83 μ g/day during pregnancy and the postpartum period. Selenium treatment led to a reduction in serum antithyroid antibody concentrations and prevented the development of PT [137]. However, these data are insufficient to recommend selenium supplementation during pregnancy and in women of childbearing age [147]. The possible beneficial effect of vitamin D in preventing the development of PT has also been highlighted, although the mechanism of this effect remains unclear [145].

8. Nodular goitre

The incidence of nodular goitre during pregnancy ranges up to approximately 3–30% depending on the population studied [148]. New thyroid focal lesions at the end of pregnancy are detected in about 10–20% of women. The incidence of nodular goitre increases approximately 2.5-fold in women who have given birth compared to nulliparous women.

The diagnostic and therapeutic management of pregnant women with nodular goitre is similar to the generally accepted standards [2, 149]. The history and assessment of risk factors is important, including a family history of thyroid cancer (medullary and

Postpartum thyroiditis — recommendations and guidelines

7.1. It is recommended that women with high concentrations of antithyroid antibodies are monitored for the occurrence of postpartum thyroiditis, particularly in the first trimester of pregnancy, as well as women with a history of postpartum thyroiditis after previous pregnancies and women with other coexisting autoimmune diseases

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

7.2. In a group of women predisposed to postpartum thyroiditis, follow-up thyroid tests are recommended at 6 weeks, and 3, 6, and 12 months after delivery or miscarriage.

Weak recommendation; moderate-quality evidence (2; ●●●○)

7.3. In the thyrotoxicosis phase of postpartum thyroiditis, treatment with antithyroid drugs is not recom-

mended; hyperthyroidism in the course of Graves' disease should be excluded.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

7.4. In the hypothyroid phase, L-thyroxine treatment should be given at a dose that maintains serum TSH concentrations below 2.5 mIU/L, especially in women who are breastfeeding or planning another pregnancy. Discontinuation of L-thyroxine treatment can be attempted 12 months after delivery.

Weak recommendation; moderate-quality evidence (2; ●●●○)

7.5. There is currently no indication for the use of selenium during pregnancy in women with high serum antithyroid antibody concentrations for the prevention of postpartum thyroiditis.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

non-medullary), exposure to ionising radiation to the neck and head, or the presence of enlarged lymph nodes. A physical examination should be carried out, thyroid function assessed (TSH, FT4), antithyroid antibodies determined in the case of hypothyroidism, and calcitonin in the case of suspected medullary carcinoma. There are no indications for routine assessment of calcitonin; similarly, the measurement of thyroglobulin is not recommended [2]. The basic diagnostic tests include ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (FNAB). The indications for FNAB do not differ from the generally accepted principles [149,150]. Cytologic evaluation is based on the *Bethesda System for Reporting of Thyroid Cytopathology* [151]. The Bethesda classification distin-

guishes 6 categories of diagnoses: I — nondiagnostic biopsy, II — benign lesion, III — follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance (FLUS/AUS), IV — suspicious for a follicular neoplasm, V — suspicious for malignancy, and VI — malignant lesion, differing in malignancy risk of I: 5–10%, II: 1%, III: 2.4–5.2%, IV: 8.2–19%, V: 75%, and VI: 95–100%, respectively, in the Polish population [149]. It is believed that pregnancy does not affect the cytological features of thyroid biopsies, but no prospective studies comparing thyroid cytology results in pregnant and non-pregnant women have been published to date. Similarly, there are no published data on the use of complementary molecular tests for the diagnosis of thyroid nodules in pregnant

Nodular goitre — recommendations and guidelines

8.1. The indications for fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of a thyroid nodule and the criteria for selecting a nodule for FNAB in pregnant women are the same as in the general population. FNAB of the thyroid gland can be performed regardless of gestational age.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

8.2. In women with TSH suppression persisting beyond 16 weeks' gestation, FNAB of the thyroid nodule may be deferred until the postpartum period.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

8.3. For nodular goitre detected during pregnancy, TSH should be measured.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

8.4. There is no evidence for the need for routine calcitonin determination in pregnant women with a thyroid nodule.

No recommendation; insufficient quality of evidence (○○○○)

8.5. Radionuclide imaging is absolutely prohibited in pregnancy.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

8.6. There is no indication for L-thyroxine treatment in an oncologically non-suspicious thyroid FNAB result (Bethesda II, Bethesda III, Bethesda IV).

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

8.7. A pregnant woman with nodular goitre should be provided with standard iodine prophylaxis.

Strong recommendation; high-quality evidence (1; ●●●●)

8.8. Pregnant women with a cytologically benign thyroid nodule (Bethesda II) should be monitored according to generally accepted principles.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

8.9. Surgical treatment of nodular goitre during pregnancy can be performed in the second trimester only if there are absolute indications for this type of therapy.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

8.10. Pregnant women with an indeterminate nodule on FNAB (Bethesda III AUS/FLUS; Bethesda IV or Bethesda V) routinely do not require surgery during pregnancy unless there are lymph node metastases or symptoms suggestive of distant metastases.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

8.11. In pregnant women with a diagnosis of an indeterminate nodule on FNAB (Bethesda III AUS/FLUS; Bethesda IV or Bethesda V) with a clinical suspicion of aggressive course of disease, surgical treatment in the second trimester of pregnancy may be considered.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

8.12. Molecular testing in cytologically indeterminate thyroid nodules is not recommended during pregnancy.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

women. The effect of pregnancy on gene expression cannot be excluded, which may affect the reliability of molecular tests based on RNA sequencing. An impact on the results of a DNA sequencing-based classifiers is less likely. Therefore, the ATA does not recommend molecular testing for the preoperative diagnosis of thyroid nodules in pregnancy [2]. Radionuclide imaging is absolutely contraindicated during pregnancy.

A surgical procedure performed during pregnancy is associated with a higher risk of complications and a longer hospital stay — thyroidectomy should only be performed in the second trimester of pregnancy if there are absolute indications for the surgical treatment of nodular goitre. Due to the relatively low risk of malignancy when the cytology shows an indeterminate nodule (Bethesda III AUS/FLUS; Bethesda IV or Bethesda V), referral for surgery during pregnancy is not required unless there are lymph node metastases or symptoms suggestive of distant metastases. There are also no indications for routine treatment of women with nontoxic nodular goitre with L-thyroxine [2].

Polish experience

Studies conducted in 2007–2009 (unpublished data, available with the permission and courtesy of Prof. Z. Szybiński) among more than 500 women living in south-eastern Poland showed enlargement of the thyroid gland in about 9%, and nodular goitre in 13% of pregnant women [1].

9. Thyroid cancer

Data on the incidence of thyroid cancer in nodules detected during pregnancy are scarce and contradictory, ranging from 8 to 43%, which is probably due to the small size and preselection of the groups of women studied [2, 148, 152].

When the cytological findings of a thyroid biopsy indicate malignancy, surgery may be considered. The decision on the timing of treatment depends on the histological type of the cancer, its stage, gestational age, and patient preference. The optimal time to perform thyroidectomy for papillary or medullary carcinoma is the second trimester of pregnancy (less than 24 weeks). Surgery in the first trimester may be harmful to a foetus (impact on organogenesis), while surgery in the third trimester may be associated with a risk of preterm delivery [2].

In the case of papillary thyroid cancer diagnosed in early pregnancy, when the size of the nodule is stable and there are no lymph node metastases, surgery can be postponed until the postpartum period. If there is significant tumour growth ($> 50\%$ volume and $> 20\%$ in at least 2 dimensions), clinical data suggest an aggres-

sive course of the disease, or cytologically confirmed lymph node metastases are present, surgery should be considered in the second trimester of pregnancy [150].

For medullary thyroid carcinoma (MTC) diagnosed in early pregnancy, surgical treatment in the second trimester is recommended. The germline *RET* proto-oncogene pathogenic mutation should be tested to exclude hereditary MTC and, in patients with a familial disease, pheochromocytoma should be excluded before thyroid surgery.

If anaplastic thyroid cancer is diagnosed, due to its aggressive course and poor prognosis, surgical treatment should be performed regardless of the gestational age.

If thyroid cancer is detected in the third trimester of pregnancy, the surgical treatment should be postponed until the end of pregnancy, except in cases of anaplastic cancer or the patient's expressed wish, provided that she has been made aware of the risks of surgery performed at the end of pregnancy and she fully understands them.

The risk of complications of thyroidectomy performed during pregnancy is approximately 2 times higher compared to the general population, regardless of the reason for surgery. According to the results of a 2009 American population-based study, patients undergoing surgery during pregnancy have a higher risk of endocrine (hypoparathyroidism, tetany, vocal cord paresis) and general complications and a longer hospital stay, and hospitalisation is associated with a higher burden on the payer's budget. The risk of maternal and foetal complications was 4.5% and 5.5%, respectively [153]. However, other data from studies with smaller numbers of patients, most of whom underwent surgery in the second trimester of pregnancy, do not indicate an increased risk to either mother or foetus [150, 154–156].

If the decision is made to postpone surgery for differentiated thyroid cancer (DTC) to the postpartum period, patients with TSH concentrations ≥ 2 mIU/L should receive L-thyroxine at a dose that decreases the TSH to 0.3–2.0 mIU/L [2]. Higher doses of thyroxine resulting in complete suppression of TSH are not recommended due to the risk of iatrogenic thyrotoxicosis [2, 150].

In women previously treated for differentiated thyroid cancer, L-thyroxine therapy is continued according to generally established principles [149, 150], maintaining FT4 concentrations in the upper reference range for pregnancy. This usually requires an increase in the dose of L-thyroxine from about 10% (in the first trimester of pregnancy) to about 25–30% (in the third trimester) [99, 157].

In patients with incomplete structural and biochemical response to treatment and in high-risk patients, TSH

concentrations should be maintained at < 0.1 mIU/L. In low-risk patients who have had an excellent response to treatment with undetectable thyroglobulin, negative aTg antibodies and normal imaging findings, and in other patients who have had an excellent response to treatment for at least 5 years, suppressive treatment may be abandoned and TSH concentrations maintained in the lower half of the reference range. In other patients, TSH concentrations between 0.1 and 0.4 mIU/L should be maintained.

In the neonate of a mother treated with suppressive doses of L-thyroxine during pregnancy for DTC, this treatment may result in lower foetal/neonatal TSH and thus failure to detect congenital hypothyroidism at screening. In this situation, TSH and FT4 concentrations should be measured on day 3 of the child's life, and a repeat of these tests around day 7 should be considered (due to the half-life of L-thyroxine).

The treatment of postoperative hypothyroidism in women operated for anaplastic or medullary cancer should be carried out according to the rules for pregnant women with hypothyroidism.

Preconception treatment with radioiodine does not increase the risk of subfertility [158], has no effect on the course of pregnancy, mode of delivery, time of delivery, risk of miscarriage or preterm delivery, incidence of congenital malformations, stillbirths, or neonatal mortality [159, 160]. It is recommended that conception be postponed for at least 6 months after radioiodine treatment [2], because after this period of time, radioiodine treatment does not increase the risk of birth defects or miscarriage [161].

Radioiodine treatment during pregnancy and lactation is absolutely prohibited. The management recommended by the International Atomic Energy Agency (IAEA) for inadvertent administration of radioiodine to a pregnant woman depends on the gestational age. If radioiodine is taken after 12–13 weeks of pregnancy, it is absorbed by the foetal thyroid gland, resulting in foetal/neonatal hypothyroidism. Administration of 60–130 mg of potassium iodide to the pregnant woman is recommended only if pregnancy is confirmed less than 12 hours after radioiodine intake. This treatment partially blocks the uptake of radioiodine by the foetal thyroid gland. If the pregnant woman was administered radioiodine before 12 weeks of gestation, there is no risk of foetal thyroid damage. In such a case, the risk to the foetus is related to whole-body irradiation resulting from gamma radiation emission from the urine deposited in the bladder (50–100 mGy/GBq of administered ^{131}I activity). It is then necessary to hydrate the patient adequately and recommend frequent urination [2].

Lactation should be discontinued approximately 1–2 months before the planned date of radioiodine

therapy due to the increased absorbed radiation dose to the breasts.

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are only used in cases of advanced differentiated thyroid cancer refractory to radioiodine therapy (sorafenib, lenvatinib) or advanced medullary cancer (vandetanib, cabozantinib) in a small group of patients showing disease progression in imaging. In preclinical, animal studies, teratogenic effects of these drugs have been demonstrated, but human data are not available. A case report from 2018 does not describe significant foetal complications from the use of vandetanib during pregnancy in a patient diagnosed with MEN 2B syndrome (multi-endocrine neoplasia) [162]. In accordance with the recommendations of the Food and Drug Administration (FDA), women using these drugs should be informed of the potential risk to the foetus. The FDA recommends avoiding pregnancy in patients receiving sorafenib, and explicitly recommends contraception in women receiving lenvatinib, because the drug causes foetal damage. Vandetanib and cabozantinib are considered category D drugs (posing a risk to the foetus, but a positive benefit-risk balance may justify continuation of therapy during pregnancy). Sorafenib is also a category-D drug, but the FDA recommends avoiding the drug in pregnancy. There is no information that a positive benefit-risk balance could justify the administration of this drug to pregnant women. Pregnancy is a contraindication for the use of lenvatinib. Treatment with TKIs during lactation is not recommended.

The results of a recently published analysis showed that patients with thyroid cancer do not have an increased risk of caesarean section, preterm delivery, low or high birth weight, stillbirth, placental abruption, or placenta previa compared to women who have not had thyroid cancer. However, patients with a history of thyroid cancer have a significantly higher risk of postpartum haemorrhage [163], bleeding during pregnancy [164], are more likely to require blood transfusions and develop venous thrombosis [165], and have abnormal glucose concentrations or gestational diabetes [164]. However, it is important to note that women with a history of thyroid cancer are older and more likely to have hypertension and diabetes diagnosed before pregnancy than women who have not developed thyroid cancer [166].

The effect of pregnancy on thyroid cancer progression

The question of whether pregnancy affects the progression and prognosis of thyroid cancer newly diagnosed during pregnancy and whether it increases the risk of progression or recurrence of cancer diagnosed before pregnancy is still open because the number of published

data is small, coming mainly from retrospective analyses [167–173], and there is a lack of prospective studies. The existing publications should be considered according to the histological type of cancer. Thus, with regard to the most common DCT, in analyses based on large groups of patients, no differences in overall survival and disease-free survival were observed between women diagnosed with thyroid cancer during pregnancy or in the first year after delivery compared to women whose thyroid cancer was diagnosed unrelated to pregnancy [168–170, 172]. This is not surprising because the vast majority of women (99% according to the ATA [2]), both pregnant and non-pregnant, are diagnosed at the earliest stage of disease (TNM stage 1). More importantly, none of the above studies indicate that postponing surgery until after delivery has a negative impact on survival. There was also no evidence of an effect of recent pregnancy on the presence of high-risk features, including tumour size, presence of extrathyroidal infiltration, stage of disease (lymph node metastases, distant metastases), as well as disease status at the time of the last visit and 5-year cancer-specific survival in women diagnosed with thyroid cancer between 5 years before and 9 months after pregnancy [174]. However, there are also analyses in which the risk of recurrence or persistent disease is significantly higher in the group of patients diagnosed with thyroid cancer during

pregnancy than in the group of other thyroid cancer patients [167, 171]. However, it should be noted that both analyses also considered elevated thyroglobulin and aTg antibody concentrations without the presence of structural disease as relapse/persistent disease.

No adverse effect of pregnancy on the course of DTC diagnosed before pregnancy was documented [148, 173, 175–177]. In a group of 235 women with DTC treated before pregnancy, in whom evaluation of disease dynamics was performed 3–12 months after delivery, disease progression was not observed in any of the subjects with excellent, indeterminate, and incomplete biochemical response to treatment. Progression of DTC in the form of an enlargement of disease foci by at least 3 mm or the appearance of new cancer foci was observed in 11/38 patients with incomplete structural response to treatment, but only 3 patients in this group required further treatment for this reason [173]. Similar results have been reported in other analyses involving smaller groups of patients [176, 177].

Data on the influence of pregnancy on the course of medullary and anaplastic cancers are not known [2].

Polish experience

Women treated with suppressive doses of L-thyroxine for differentiated thyroid cancer require an increase of L-thyroxine dose by about 30% [157].

Thyroid cancer — recommendations and guidelines

9.1. Thyroid cancer diagnosed by FNAB during pregnancy.

9.1.1. Papillary thyroid cancer detected in early pregnancy should be monitored ultrasonographically. The management depends on the stage of the disease – the size of the nodule detected. If significant nodule growth is observed before 24–26 weeks or cytologically confirmed lymph node metastases are present, surgery should be considered in the second trimester of pregnancy. If the size of the nodule is stable or if thyroid cancer is diagnosed in the second half of pregnancy, surgery may be postponed until the postpartum period.

Weak recommendation; low-quality evidence (2; ●●○○)

9.1.2. In conservatively treated patients with TSH concentrations ≥ 2 mIU/L, the L-thyroxine therapy at a dose that maintains TSH concentrations within 0.3–2.0 mIU/L may be considered.

Weak recommendation; very low-quality evidence (2; ●○○○)

9.1.3. Poorly differentiated thyroid cancer. Because delaying treatment may adversely affect the course of

the disease, surgical treatment in the second trimester of pregnancy should be considered after taking all clinical factors into account.

Strong recommendation; very low-quality evidence (1; ●○○○)

9.1.4. Medullary thyroid cancer. Because delaying treatment may adversely affect the course of the disease, surgical treatment in the second trimester of pregnancy should be considered after taking all clinical factors into account.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

9.1.5. Anaplastic thyroid cancer — thyroidectomy should be performed regardless of gestational age.

Strong recommendation; very low-quality evidence (1; ●○○○)

9.2. Thyroid cancer diagnosed before pregnancy

9.2.1. Monitoring the course of differentiated thyroid cancer

9.2.1.1. In patients with an excellent response to treatment (undetectable Tg concentrations, negative aTg antibodies, no structural disease on imaging), there is

no need for neck ultrasound or thyroglobulin monitoring during pregnancy.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.2.1.2. Patients with incomplete biochemical or structural response to treatment and those with persistent or recurrent disease should be monitored by neck ultrasound and Tg measurements.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.2.2. L-thyroxine treatment

9.2.2.1. L-thyroxine treatment should be continued in patients previously treated for differentiated thyroid cancer. The target TSH concentration, depending on disease progression, risk of recurrence, and response to treatment, should be the same as before pregnancy, according to current recommendations [2, 149]. Suppressive doses of L-thyroxine during pregnancy usually require an increase by 10–30%. TSH concentrations should be measured approximately every 4 weeks until 24–26 weeks of gestation and at least once between 26 and 32 weeks of gestation

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.2.2.2. In patients diagnosed with DTC with incomplete structural and biochemical response to treatment and in high-risk patients, TSH concentrations should be maintained at < 0.1 mIU/L.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.2.2.3. In low-risk patients diagnosed with DTC, who have had an excellent response to treatment with

undetectable thyroglobulin, negative aTg antibodies and normal imaging findings, and in other patients who have had an excellent response to treatment for at least 5 years, suppressive treatment may be abandoned and TSH values maintained in the lower half of the reference range.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.2.2.4. In other patients diagnosed with DTC, TSH concentrations between 0.1 and 0.4 mIU/L should be maintained.

Strong recommendation; low-quality evidence (1; ●●○○)

9.2.2.5. L-thyroxine replacement therapy in pregnancy in a patient after thyroidectomy for medullary carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma should be managed according to the principles adopted for the general population of pregnant hypothyroid women.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.3. Radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma should be deferred 1–2 months after breastfeeding cessation.

Strong recommendation; moderate-quality evidence (1; ●●●○)

9.4. In newborns whose mothers were treated with suppressive doses of L-thyroxine during pregnancy, it is recommended that TSH and FT4 are monitored between 7 and 10 days of life.

Weak recommendation; very low-quality evidence (2; ●●○○)

10. Thyroid function and fertility disorders

Subfertility is defined as the inability to conceive within 12 months of having regular unprotected sexual intercourse, and it affects 7–15.5% of women of reproductive age [178]. The association of thyroid dysfunction with

reduced fertility is the subject of separate guidelines by the European Thyroid Association published in 2021 [17]. The experts of the Polish Society of Endocrinology also concluded that the importance and vastness of the issue required the preparation of a separate document devoted to this topic (Gietka-Czernel et al.; in preparation).

Summary of guidelines on the management of thyroid diseases in pregnancy

The guidelines on the management of thyroid diseases in pregnancy, prepared by Polish experts, are based on the recommendations of international societies published between 2007 and 2017 [2, 86–89] and the results of recent clinical trials and meta-analyses, which — due to their recent publication — have not yet influenced the content of international guidelines. The current guidelines are also an update of the previous Polish guidelines from 10 years ago [1].

The important value of the current recommendations stems from the fact that they take into account the significant impact of thyroid diseases on reproductive mechanisms and the fact that these diseases, mainly

thyroid dysfunctions and elevated concentrations of antithyroid antibodies, are found particularly frequently in women of reproductive age.

The most important recommendations and guidelines on the specific issues discussed in the current paper:

Interpretation of thyroid tests in pregnancy

- When interpreting thyroid hormone tests in pregnant women and making subsequent therapeutic decisions, it is recommended that TSH and free TH concentrations are determined, taking into account the influence of physiological changes associated with the course of pregnancy, as well as the influence of medications used.

Recommendations for screening for thyroid dysfunctions

- It is advised to routinely determine TSH concentrations in women planning pregnancy as well as in the first trimester of pregnancy and in patients undergoing treatment for subfertility. Although most authors do not recommend the determination of free TH as a screening test, knowledge of the FT4 and FT3 concentrations in pregnant women can be very useful in many cases.
- Although current guidelines do not recommend screening for antithyroid antibodies, there are many cases in pregnant women or those planning a pregnancy in which such a determination may be beneficial. This includes TRAb, which in women in the first half of pregnancy is useful in differentiation of transient thyrotoxicosis in pregnancy from Graves' disease. However, knowledge of the presence of TRAb antibodies and their nature (receptor stimulating or inhibiting) may be extremely helpful in assessing the hormonal status of the foetus and then the newborn's thyroid gland; unfortunately, TRAb activity determination is still not widely available.

Iodine prophylaxis

- It is recommended that all pregnancy-planning, pregnant, and lactating women living in Poland take iodine supplements in a daily dose of 150 μg . In the case of hypothyroid patients treated with L-thyroxine, lower doses of iodine may be considered. This is because the iodine content in relation to the molecular weight of L-thyroxine sodium is approximately 64%. This means that each tablet of L-thyroxine containing, for example, 100 μg of the drug provides 64 μg of iodine.

Hypothyroidism

- Thyroid tests should be performed in every pregnant woman at least once, preferably at the beginning of pregnancy; it is absolutely necessary to assess thyroid function in women at increased risk of developing hypothyroidism in pregnancy.
- Treatment with L-thyroxine in pregnancy should be started when TSH concentrations are above the upper limit of the reference range (currently estimated for the Polish female population at 3.18 mIU/L). If the TSH concentration in the first trimester of pregnancy is between 2.5 mIU/L and 3.18 mIU/L and no treatment with L-thyroxine has been started, the patient requires meticulous monitoring.
- Treatment of overt hypothyroidism in pregnancy is unequivocally recommended.
- During L-thyroxine replacement therapy, the target TSH concentration should be in the lower half of the pregnancy-specific reference range. If such a reference is not set, the TSH concentration should always be below 2.5 mIU/L.
- The treatment of hypothyroidism in pregnancy consists of oral L-thyroxine preparations as monotherapy.
- When pregnancy is suspected, and especially from the moment of its confirmation, hypothyroid patients treated with L-thyroxine should increase the dose of the drug by approximately 20–30%.
- If the liquid form of L-thyroxine, a recent form of the drug also available in Poland, is used for the treatment of hypothyroidism, it should be remembered that the values of TSH and FT4 concentrations corresponding to optimal substitution therapy are achieved with a lower dose of L-thyroxine than that which must be used if this hormone is used in the form of tablets. This is due to omission of the dissolution phase, which precedes the absorption of the drug.

- If hypothyroidism is diagnosed during pregnancy, the estimated target doses of L-thyroxine should be used immediately (a gradual increase to the target dose is not recommended). The liquid form of L-thyroxine may be of particular use in this case because its absorption is faster than that of the tablet form of the drug.

Hyperthyroidism

- For patients with hyperthyroidism diagnosed in the preconception period, achieving sustained euthyroidism before attempting pregnancy is recommended.
- It is recommended that the available treatments for hyperthyroidism and their effects on pregnancy and foetal development are discussed with the patient planning pregnancy.
- If pregnancy is suspected, it should be confirmed as early as possible, and the attending endocrinologist should be contacted to modify the treatment.
- In the case of a low risk of recurrence of hyperthyroidism, it is recommended that discontinuing antithyroid drugs be considered during the first trimester of pregnancy.
- It is recommended to use the lowest possible doses of antithyroid drugs that maintain FT4 concentrations within the target range, i.e. within the upper half of the reference range but below the upper limit of the reference.
- Treatment with radioiodine for hyperthyroidism in pregnancy and during lactation is absolutely contraindicated.
- For patients currently or previously treated for Graves' disease, and for patients who have a history of delivering a baby with neonatal hyperthyroidism, it is recommended that TRAb concentrations are monitored during pregnancy and foetal well-being is assessed with ultrasound.

Antithyroid antibodies — effects on procreation

- The determination of aTPO antibodies is recommended in pregnant women or women planning pregnancy, who are at increased risk of autoimmune thyroid disease (e.g. due to family history) or at risk of thyroid dysfunction (e.g. due to previous radioactive iodine treatment or surgery).
- In women planning pregnancy with isolated elevated aTPO and/or aTg concentrations (i.e. women with free TH and TSH concentrations within the reference range), it is recommended that TSH concentrations be determined every 6 months, and in pregnant women, according to the regimen recommended for hypothyroidism.
- In pregnant women with borderline TSH concentrations, elevated aTPO and/or aTg concentrations support the initiation of L-thyroxine treatment.

Nodular goitre and thyroid neoplasms

- In pregnant women with nodular goitre, the indications for thyroid ultrasound and FNAB are the same as in the general population.
- Pregnant women with a thyroid nodule/focal lesion on ultrasound, which turns out to be a benign lesion on cytology, should be followed up according to generally accepted principles.
- Surgical treatment of nodular goitre during pregnancy can be performed in the second trimester of pregnancy only if there is an absolute indication for this type of therapy.
- The diagnosis of papillary thyroid carcinoma in pregnancy requires ultrasound monitoring and, in the case of tumour progression, surgical treatment in the second trimester of pregnancy may be attempted. In patients with TSH >2 mIU/L followed conservatively, L-thyroxine administration should be considered.
- Patients treated for differentiated thyroid cancer prior to pregnancy who have not had a complete response to treatment require ultrasound and Tg monitoring during pregnancy.
- In patients previously treated for differentiated thyroid cancer, the dose of L-thyroxine should be increased by 10–30% after confirmation of pregnancy, on the assumption that the target TSH concentrations, depending on disease progression, risk of recurrence, and response to treatment, should be the same as before pregnancy.

Postpartum thyroiditis

- Risk factors for postpartum thyroiditis are antithyroid antibody positivity (mainly aTPO), a history of postpartum thyroiditis after previous pregnancies and other autoimmune diseases.
- Patients with risk factors for postpartum thyroiditis must be monitored for thyroid dysfunction in the postpartum period.
- The thyrotoxicosis phase requires exclusion of Graves' disease, and the hypothyroid phase often requires treatment with L-thyroxine.

Directions for future research to help optimise the diagnostic and therapeutic management of women with thyroid disease during pregnancy planning, pregnancy, and postpartum

Although there is a great deal of knowledge regarding the adverse effects of thyroid diseases on procreation, there is still a need for many studies, both experimental and clinical, to help optimise the diagnostic and therapeutic management of women with thyroid disease in the preconception, pregnancy, and postpartum periods.

The main research directions to be undertaken in the coming years, proposed by the authors of the recent 2017 ATA [2] recommendations and by the authors of the current guidelines, are as follows:

- to determine the effect of iodine supplementation in pregnant women with normal/abnormal thyroid function on the maternal and foetal organism;
- to determine the effect of iodine supplementation during lactation on infant thyroid function and child cognitive function;
- to determine the safe upper limit of iodine intake for pregnant and lactating women;
- regular monitoring of the state of iodine supply to pregnant and lactating women in Poland;
- to determine factors helpful in deciding whether or not to implement L-thyroxine treatment in the case of "controversial" TSH concentrations (close to 2.5 mIU/L or close to the upper limit of pregnancy-specific reference range);
- to determine the effect of L-thyroxine used early in pregnancy in women with subclinical hypothyroidism or with high-normal TSH or isolated hypothyroxinaemia on the intelligence quotient of the offspring;
- to determine (in prospective randomised studies) whether the use of L-thyroxine in pregnant women with isolated thyroid autoimmunity (euthyroid with positive aTPO and/or aTg antibodies) can prevent miscarriages and premature births;
- to determine whether the use of L-thyroxine in women of reproductive age with isolated thyroid autoimmunity may have a beneficial effect on fertility;
- to determine the mechanisms responsible for adverse pregnancy outcomes in women with positive antithyroid antibodies (experimental and clinical studies);
- to determine the effect of positive aTg antibodies on procreation;
- to precisely define the indications for the determination of TRAb in pregnancy;
- to precisely define the indications for L-thyroxine treatment in pregnant women with isolated hypothyroxinaemia;
- to define optimal target FT4 concentrations in pregnant women during pharmacological treatment of hyperthyroidism;
- to establish precise criteria for withdrawal of treatment with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy in women with hyperthyroidism;
- to optimise the regimen of antithyroid drugs in pregnant women with hyperthyroidism (choice of preparation according to the stage of pregnancy, frequency of administration, and doses);
- to develop means to differentiate between foetal hyperthyroidism and hypothyroidism in the presence of foetal goitre;
- to obtain new clinical and experimental evidence for the possible need to extend the panel of tests included in universal screening for thyroid dysfunction in pregnancy.

Given the scale of the phenomenon, the most important issues are to define the biochemical factors indicating the implementation of L-thyroxine treatment and to determine the indications for antithyroid antibody testing in women of childbearing age.

References

- Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A, et al. [Management of thyroid diseases during pregnancy]. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(4): 362–381, indexed in Pubmed: [21879479](#).
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3): 315–389, doi: [10.1089/thy.2016.0457](#), indexed in Pubmed: [28056690](#).
- Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS. The Need for Dynamic Clinical Guidelines: A Systematic Review of New Research Published After Release of the 2017 ATA Guidelines on Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 193, doi: [10.3389/fendo.2020.00193](#), indexed in Pubmed: [32318026](#).
- Thompson W, Russell G, Baragwanath G, et al. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(4): 575–584, doi: [10.1111/cen.13550](#), indexed in Pubmed: [29325223](#).
- Levie D, Korevaar TIM, Mulder TA, et al. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Individual-Participant Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019; 29(9): 1316–1326, doi: [10.1089/thy.2018.0794](#), indexed in Pubmed: [31426724](#).
- Hales C, Taylor PN, Channon S, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3), doi: [10.1210/clinem/dgz098](#), indexed in Pubmed: [31665323](#).
- Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 666–673, doi: [10.1210/jc.2007-1907](#), indexed in Pubmed: [18171699](#).
- Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, et al. Reference Values for TSH and Free Thyroid Hormones in Healthy Pregnant Women in Poland: A Prospective, Multicenter Study. *Eur Thyroid J.* 2017; 6(2): 82–88, doi: [10.1159/000453061](#), indexed in Pubmed: [28589089](#).
- Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, et al. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(1): 49–54, doi: [10.1530/EJE-11-0729](#), indexed in Pubmed: [22023792](#).
- Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019; 29(2): 278–289, doi: [10.1089/thy.2018.0475](#), indexed in Pubmed: [30444186](#).
- Pop VJ, Broeren MA, Wiersinga WM, et al. Thyroid disease symptoms during early pregnancy do not identify women with thyroid hypofunction that should be treated. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 87(6): 838–843, doi: [10.1111/cen.13433](#), indexed in Pubmed: [28746798](#).
- Castillo Lara M, Vilar Sánchez Á, Cañavate Solano C, et al. “Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy”. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17(1): 438, doi: [10.1186/s12884-017-1624-x](#), indexed in Pubmed: [29273014](#).
- Karcaaltincaba D, Ozek MA, Ocal N, et al. Prevalences of subclinical and overt hypothyroidism with universal screening in early pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(3): 681–686, doi: [10.1007/s00404-020-05462-0](#), indexed in Pubmed: [32107608](#).
- Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(6): 751–755, doi: [10.1530/eje.0.1500751](#), indexed in Pubmed: [15191343](#).
- Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, et al. Consortium on Thyroid and Pregnancy — Study Group on Preterm Birth. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019; 322(7): 632–641, doi: [10.1001/jama.2019.10931](#), indexed in Pubmed: [31429897](#).
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015; 104(3): 545–553, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.05.028](#), indexed in Pubmed: [26239023](#).
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021; 9(6): 281–295, doi: [10.1159/000512790](#), indexed in Pubmed: [33718252](#).
- Andersson M, de Benoist B, Delange F, et al. WHO Secretariat. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007; 10(12A): 1606–1611, doi: [10.1017/S1368980007361004](#), indexed in Pubmed: [18053287](#).
- World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 3rd ed. WHO, Geneva 2007.
- Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, et al. Universal Salt Iodization Provides Sufficient Dietary Iodine to Achieve Adequate Iodine Nutrition during the First 1000 Days: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Nutr.* 2018; 148(4): 587–598, doi: [10.1093/jn/nxy015](#), indexed in Pubmed: [29659964](#).
- Trofimiuk-Müldner M, Konopka J, Sokolowski G, et al. Current iodine nutrition status in Poland (2017): is the Polish model of obligatory iodine prophylaxis able to eliminate iodine deficiency in the population? *Public Health Nutr.* 2020; 23(14): 2467–2477, doi: [10.1017/S1368980020000403](#), indexed in Pubmed: [32476639](#).
- Zygmunt A, Adamczewski Z, Zygmunt A, et al. An assessment of the effectiveness of iodine prophylaxis in pregnant women—analysis in one of reference gynaecological-obstetric centres in Poland. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(5): 404–411, doi: [10.5603/EP.2015.0050](#), indexed in Pubmed: [26457494](#).
- Zygmunt A, Lewinski A. Iodine prophylaxis in pregnant women in Poland - where we are? (update 2015). *Thyroid Res.* 2015; 8: 17, doi: [10.1186/s13044-015-0029-z](#), indexed in Pubmed: [26649074](#).
- Toloza FJK, Motahari H, Maraka S. Consequences of Severe Iodine Deficiency in Pregnancy: Evidence in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 409, doi: [10.3389/fendo.2020.00409](#), indexed in Pubmed: [32636808](#).
- Stinca S, Andersson M, Herter-Aeberli I, et al. Moderate-to-Severe Iodine Deficiency in the “First 1000 Days” Causes More Thyroid Hypofunction in Infants Than in Pregnant or Lactating Women. *J Nutr.* 2017; 147(4): 589–595, doi: [10.3945/jn.116.244665](#), indexed in Pubmed: [28202636](#).
- Hynes KL, Otahal P, Hay I, et al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(5): 1954–1962, doi: [10.1210/jc.2012-4249](#), indexed in Pubmed: [23633204](#).
- Hynes KL, Otahal P, Burgess JR, et al. Reduced Educational Outcomes Persist into Adolescence Following Mild Iodine Deficiency in Utero, Despite Adequacy in Childhood: 15-Year Follow-Up of the Gestational Iodine Cohort Investigating Auditory Processing Speed and Working Memory. *Nutrients.* 2017; 9(12), doi: [10.3390/nu9121354](#), indexed in Pubmed: [29236073](#).
- van Mil NH, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children. *J Nutr.* 2012; 142(12): 2167–2174, doi: [10.3945/jn.112.161950](#), indexed in Pubmed: [23077186](#).
- Bath S, Steer C, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013; 382(9889): 331–337, doi: [10.1016/s0140-6736\(13\)60436-5](#), indexed in Pubmed: [23706508](#).
- Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(12): 5957–5967, doi: [10.1210/jc.2018-02559](#), indexed in Pubmed: [30920622](#).
- Levie D, Bath SC, Guxens M, et al. Maternal Iodine Status During Pregnancy Is Not Consistently Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder or Autistic Traits in Children. *J Nutr.* 2020; 150(6): 1516–1528, doi: [10.1093/jn/nxaa051](#), indexed in Pubmed: [32171006](#).
- Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, et al. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2017; 9(11), doi: [10.3390/nu9111239](#), indexed in Pubmed: [29137191](#).
- Threapleton DE, Snart CJP, Keeble C, et al. Maternal iodine status in a multi-ethnic UK birth cohort: Associations with child cognitive and educational development. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021; 35(2): 236–246, doi: [10.1111/ppe.12719](#), indexed in Pubmed: [32870514](#).
- Snart CJ, Threapleton DE, Keeble C, et al. Maternal iodine status, intra-uterine growth, birth outcomes and congenital anomalies in a UK birth cohort. *BMC Med.* 2020; 18(1): 132, doi: [10.1186/s12916-020-01602-0](#), indexed in Pubmed: [32522280](#).
- Yang J, Liu Y, Liu H, et al. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. *J Trace Elem Med Biol.* 2018; 47: 104–110, doi: [10.1016/j.jtemb.2018.01.013](#), indexed in Pubmed: [29544795](#).
- Snart CJP, Keeble C, Taylor E, et al. Maternal Iodine Status and Associations with Birth Outcomes in Three Major Cities in the United Kingdom. *Nutrients.* 2019; 11(2), doi: [10.3390/nu11020441](#), indexed in Pubmed: [30791590](#).
- Nazeri P, Shab-Bidar S, Pearce EN, et al. Do maternal urinary iodine concentration or thyroid hormones within the normal range during pregnancy affect growth parameters at birth? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020; 78(9): 747–763, doi: [10.1093/nutrit/nuz105](#), indexed in Pubmed: [31923312](#).
- Mills JL, Ali M, Buck Louis GM, et al. Pregnancy Loss and Iodine Status: The LIFE Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2019; 11(3), doi: [10.3390/nu11030534](#), indexed in Pubmed: [30823683](#).
- Torlinska B, Bath SC, Janjua A, et al. Iodine Status during Pregnancy in a Region of Mild-to-Moderate Iodine Deficiency is not Associated with Adverse Obstetric Outcomes; Results from the Avon Longitudi-

- nal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Nutrients*. 2018; 10(3), doi: [10.3390/nu10030291](https://doi.org/10.3390/nu10030291), indexed in Pubmed: [29494520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494520/).
40. Mills JL, Buck Louis GM, Kannan K, et al. Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2018; 33(3): 426–433, doi: [10.1093/hum-rep/dex379](https://doi.org/10.1093/hum-rep/dex379), indexed in Pubmed: [29340704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340704/).
 41. Pharoah P, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *The Lancet*. 1971; 297(7694): 308–310, doi: [10.1016/s0140-6736\(71\)91040-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91040-3), indexed in Pubmed: [22586135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586135/).
 42. Aburto NJ, Abudou M, Candeias V, Wu T. Effect and safety of salt iodization to prevent iodine deficiency disorders: a systematic review with meta-analyses. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva 2014.
 43. Mohammed H, Marquis GS, Aboud F, et al. Pre-pregnancy iodized salt improved children's cognitive development in randomized trial in Ethiopia. *Matern Child Nutr*. 2020; 16(3): e12943, doi: [10.1111/mcn.12943](https://doi.org/10.1111/mcn.12943), indexed in Pubmed: [31912649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912649/).
 44. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(11): 853–863, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30332-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30332-7), indexed in Pubmed: [29030199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030199/).
 45. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, et al. Increase in thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody levels, but not preterm birth-rate, in pregnant Danish women upon iodine fortification. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176(5): 603–612, doi: [10.1530/EJE-16-0987](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0987), indexed in Pubmed: [28348022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348022/).
 46. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, et al. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(6): 709–718, doi: [10.1530/EJE-15-0358](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0358), indexed in Pubmed: [26315374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26315374/).
 47. Sun J, Teng D, Li C, et al. Association between iodine intake and thyroid autoantibodies: a cross-sectional study of 7073 early pregnant women in an iodine-adequate region. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(1): 43–51, doi: [10.1007/s40618-019-01070-1](https://doi.org/10.1007/s40618-019-01070-1), indexed in Pubmed: [31264141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264141/).
 48. Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4): 1630–1638, doi: [10.1210/jc.2014-3704](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3704), indexed in Pubmed: [25629356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629356/).
 49. Levie D, Derakhshan A, Shu H, et al. The Association of Maternal Iodine Status in Early Pregnancy with Thyroid Function in the Swedish Environmental Longitudinal, Mother and Child, Asthma and Allergy Study. *Thyroid*. 2019; 29(11): 1660–1668, doi: [10.1089/thy.2019.0164](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0164), indexed in Pubmed: [31524090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524090/).
 50. Medici M, Ghassabian A, Visser W, et al. Women with high early pregnancy urinary iodine levels have an increased risk of hyperthyroid newborns: the population-based Generation R Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(4): 598–606, doi: [10.1111/cen.12321](https://doi.org/10.1111/cen.12321), indexed in Pubmed: [23992400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992400/).
 51. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48(3): 533–545, doi: [10.1016/j.eccl.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.eccl.2019.05.002), indexed in Pubmed: [31345521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345521/).
 52. Andersen SL, Olsen J, Carlé A, et al. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(3): 1164–1171, doi: [10.1210/jc.2014-3588](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3588), indexed in Pubmed: [25485728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485728/).
 53. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, et al. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2002; 109(6): 683–688, doi: [10.1111/j.1471-0528.2002.01223.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01223.x), indexed in Pubmed: [12118648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118648/).
 54. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(4): 101414, doi: [10.1016/j.beem.2020.101414](https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101414), indexed in Pubmed: [32199749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199749/).
 55. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(2): 239–245, doi: [10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22), indexed in Pubmed: [15684146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684146/).
 56. Derakhshan A, Peeters R, Taylor P, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(6): 501–510, doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30061-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30061-9), indexed in Pubmed: [32445737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445737/).
 57. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: A Danish National Hospital Register Study. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(2): 135–144, doi: [10.1159/000350513](https://doi.org/10.1159/000350513), indexed in Pubmed: [24783052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783052/).
 58. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. *Eur Thyroid J*. 2014; 3(3): 164–172, doi: [10.1159/000365101](https://doi.org/10.1159/000365101), indexed in Pubmed: [25538898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538898/).
 59. Medici M, Korevaar TIM, Schalekamp-Timmermans S, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): E2591–E2598, doi: [10.1210/jc.2014-1505](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1505), indexed in Pubmed: [25157540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157540/).
 60. Cooper D, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(3): 238–249, doi: [10.1016/s2213-8587\(13\)70086-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70086-x), indexed in Pubmed: [24622372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622372/).
 61. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(1): R13–R20, doi: [10.1530/EJE-14-0135](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0135), indexed in Pubmed: [24662319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662319/).
 62. Song R, Lin H, Chen Y, et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180108, doi: [10.1371/journal.pone.0180108](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180108), indexed in Pubmed: [28671971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671971/).
 63. Li X, Liu GY, Ma JL, et al. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. *Clinics*. 2015; 70(6): 453–459, doi: [10.6061/clinics/2015\(06\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(06)12), indexed in Pubmed: [26106966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106966/).
 64. Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, et al. Maternal Thyroid Function, Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy, and Birth Defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(12): 6040–6048, doi: [10.1210/jc.2019-01343](https://doi.org/10.1210/jc.2019-01343), indexed in Pubmed: [31408173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408173/).
 65. Seo GiH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018; 168(6): 405–413, doi: [10.7326/M17-1398](https://doi.org/10.7326/M17-1398), indexed in Pubmed: [29357398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357398/).
 66. Yu W, Wu Na, Li L, et al. Side Effects of PTU and MMI in the treatment of Hyperthyroidism: a Systemic Review and Meta-analysis. *Endocr Pract*. 2020; 26(2): 207–217, doi: [10.4158/EP-2019-0221](https://doi.org/10.4158/EP-2019-0221), indexed in Pubmed: [31652102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652102/).
 67. Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res*. 2020; 13: 11, doi: [10.1186/s13044-020-00085-8](https://doi.org/10.1186/s13044-020-00085-8), indexed in Pubmed: [32607131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32607131/).
 68. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4): 1606–1614, doi: [10.1210/jc.2015-4274](https://doi.org/10.1210/jc.2015-4274), indexed in Pubmed: [26815881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815881/).
 69. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(4): 167–186, doi: [10.1159/000490384](https://doi.org/10.1159/000490384), indexed in Pubmed: [30283735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283735/).
 70. Yoshihara Ai, Noh JY, Watanabe N, et al. Substituting Potassium Iodide for Methimazole as the Treatment for Graves' Disease During the First Trimester May Reduce the Incidence of Congenital Anomalies: A Retrospective Study at a Single Medical Institution in Japan. *Thyroid*. 2015; 25(10): 1155–1161, doi: [10.1089/thy.2014.0581](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0581), indexed in Pubmed: [26222916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222916/).
 71. Giętka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P, et al. Hyperthyroidism during pregnancy — the role of measuring maternal TSH receptor antibodies and foetal ultrasound monitoring. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(4): 259–268, doi: [10.5603/EP.2014.0035](https://doi.org/10.5603/EP.2014.0035), indexed in Pubmed: [25185847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185847/).
 72. van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, et al. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review. *Thyroid*. 2018; 28(2): 257–264, doi: [10.1089/thy.2017.0413](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0413), indexed in Pubmed: [29325496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325496/).
 73. Banigé M, Polak M, Luton D, et al. Research Group for Perinatal Dysthyroidism (RPGD) Study Group. Prediction of Neonatal Hyperthyroidism. *J Pediatr*. 2018; 197: 249–254.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2018.01.071](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.071), indexed in Pubmed: [29605392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605392/).
 74. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2354–2359, doi: [10.1210/jcem.86.6.7573](https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7573), indexed in Pubmed: [11397822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397822/).
 75. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3): 883–892, doi: [10.1210/clinem/dgaa945](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa945), indexed in Pubmed: [33349844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349844/).
 76. Karbownik-Lewińska M. Niedoczynność tarczycy u kobiet w wieku prokreacyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem okresu ciąży (Hypothyroidism in women of childbearing age with particular emphasis on pregnancy period). In: Karbownik-Lewińska M. ed. *Choroby tarczycy a ciąża (Thyroid diseases in pregnancy) (in Polish)*. Termedia, Poznań 2018: 51–64.
 77. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2): 489–499, doi: [10.1210/jcem.87.2.8182](https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182), indexed in Pubmed: [11836274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836274/).
 78. Knøsgaard L, Andersen S, Hansen ABO, et al. Thyroid function abnormalities and thyroid autoantibodies in Danish pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020; 93(3): 329–338, doi: [10.1111/cen.14147](https://doi.org/10.1111/cen.14147), indexed in Pubmed: [31876038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876038/).
 79. Andersen SL, Christensen PA, Knøsgaard L, et al. Classification of Thyroid Dysfunction in Pregnant Women Differs by Analytical Method and Type of Thyroid Function Test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(11), doi: [10.1210/clinem/dgaa567](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa567), indexed in Pubmed: [32835377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835377/).

80. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(10): 610–622, doi: [10.1038/nrendo.2017.93](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93), indexed in Pubmed: [28776582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776582/).
81. Chen S, Zhou X, Zhu H, et al. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86(6): 816–824, doi: [10.1111/cen.13329](https://doi.org/10.1111/cen.13329), indexed in Pubmed: [28295470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295470/).
82. Karbownik-Lewinska M, Marcinkowska M, Stepniak J, et al. TSH ≥ 2.5 mIU/l is Associated with the Increased Oxidative Damage to Membrane Lipids in Women of Childbearing Age with Normal Thyroid Tests. *Horm Metab Res.* 2017; 49(5): 321–326, doi: [10.1055/s-0042-120712](https://doi.org/10.1055/s-0042-120712), indexed in Pubmed: [28395379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395379/).
83. Karbownik-Lewinska M, Stepniak J, Żurawska A, et al. Less Favorable Lipid Profile and Higher Prevalence of Thyroid Antibodies in Women of Reproductive Age with High-Normal TSH-Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(6), doi: [10.3390/ijerph17062122](https://doi.org/10.3390/ijerph17062122), indexed in Pubmed: [28209996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209996/).
84. Vila G, Fleseriu M. Fertility and Pregnancy in Women With Hypopituitarism: A Systematic Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3), doi: [10.1210/clinem/dgz112](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz112), indexed in Pubmed: [31652320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652320/).
85. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, et al. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(5), doi: [10.1210/clinem/dgz275](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275), indexed in Pubmed: [31838502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838502/).
86. 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): S1–47, doi: [10.1210/jc.2007-0141](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0141), indexed in Pubmed: [17948378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17948378/).
87. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011; 21(10): 1081–1125, doi: [10.1089/thy.2011.0087](https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087), indexed in Pubmed: [21787128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787128/).
88. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 2543–2565, doi: [10.1210/jc.2011-2803](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803), indexed in Pubmed: [22869843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869843/).
89. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(2): 76–94, doi: [10.1159/000362597](https://doi.org/10.1159/000362597), indexed in Pubmed: [25114871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114871/).
90. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9): 5483–5488, doi: [10.1210/jc.2005-0455](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0455), indexed in Pubmed: [16148345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148345/).
91. Lewandowski KC, Garnysz K, Horzelski W, et al. Subclinical thyroid dysfunction in the first trimester of pregnancy: 'Disease' versus physiological (pulsatile) variation in TSH concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020; 93(6): 739–745, doi: [10.1111/cen.14256](https://doi.org/10.1111/cen.14256), indexed in Pubmed: [32430942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430942/).
92. Hernández M, López C, Soldevila B, et al. Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications: Usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(5): 728–734, doi: [10.1111/cen.13575](https://doi.org/10.1111/cen.13575), indexed in Pubmed: [29453792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453792/).
93. Kianpour M, Aminorroya A, Amini M, et al. Thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels and risk of spontaneous abortion: A prospective population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(1): 163–169, doi: [10.1111/cen.13979](https://doi.org/10.1111/cen.13979), indexed in Pubmed: [30927551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927551/).
94. Zhang Y, Sun W, Zhu S, et al. The Impact of Thyroid Function and TPOAb in the First Trimester on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Study in Peking. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3), doi: [10.1210/clinem/dgz167](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz167), indexed in Pubmed: [31677603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677603/).
95. Li C, Zhou J, Huang Z, et al. The Clinical Value and Variation of Anti-thyroid Antibodies during Pregnancy. *Dis Markers.* 2020; 2020: 8871951, doi: [10.1155/2020/8871951](https://doi.org/10.1155/2020/8871951), indexed in Pubmed: [33144894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144894/).
96. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, et al. Fetal/Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn From a Hypothyroid Woman With Hashimoto Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(1): 6–9, doi: [10.1210/jc.2016-2999](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2999), indexed in Pubmed: [27813690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813690/).
97. Decallonne B, Martens PJ, Van den Bruel A, et al. Graves Disease With Thyroid-Stimulating Hormone Receptor-Blocking Autoantibodies During Pregnancy. *Ann Intern Med.* 2020; 172(11): 767–769, doi: [10.7326/L19-0818](https://doi.org/10.7326/L19-0818), indexed in Pubmed: [32203974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203974/).
98. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12), doi: [10.1210/clinem/dgaa646](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646), indexed in Pubmed: [32929476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929476/).
99. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid.* 2009; 19(3): 269–275, doi: [10.1089/thy.2008.0413](https://doi.org/10.1089/thy.2008.0413), indexed in Pubmed: [19265498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265498/).
100. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019; 380(14): 1316–1325, doi: [10.1056/NEJMoa1812537](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812537), indexed in Pubmed: [30907987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907987/).
101. Sun X, Hou N, Wang H, et al. A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes With Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(4), doi: [10.1210/clinem/dgz217](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz217), indexed in Pubmed: [31760420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760420/).
102. Hou Y, Liu A, Li J, et al. Different Thyroidal Responses to Human Chorionic Gonadotropin Under Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy. *Thyroid.* 2019; 29(4): 577–585, doi: [10.1089/thy.2018.0097](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0097), indexed in Pubmed: [30808250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808250/).
103. Korevaar T, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(1): 35–43, doi: [10.1016/s2213-8587\(15\)00327-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00327-7), indexed in Pubmed: [26497402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497402/).
104. Jansen T, Korevaar T, Mulder T, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(8): 629–637, doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30153-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30153-6), indexed in Pubmed: [31262704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262704/).
105. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012; 1(2): 55–71, doi: [10.1159/000339444](https://doi.org/10.1159/000339444), indexed in Pubmed: [24782999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782999/).
106. Gietka-Czernel M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kos-Kudła B, et al. Expert opinion on liquid L-thyroxine usage in hypothyroid patients and new liquid thyroxine formulation - Tirosint SOL [Opinia ekspertów dotycząca stosowania płynnej postaci lewotyrosyny oraz nowego preparatu Tirosint SOL u chorych na niedoczynność tarczycy]. *Endokrynol Pol.* 2020; 71(5): 441–465, doi: [10.5603/EPa2020.0065](https://doi.org/10.5603/EPa2020.0065), indexed in Pubmed: [33202031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202031/).
107. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2010; 20(8): 901–908, doi: [10.1089/thy.2009.0391](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0391), indexed in Pubmed: [20615129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20615129/).
108. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine Disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(1): R21–R38, doi: [10.1530/EJE-16-0354](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0354), indexed in Pubmed: [27528503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528503/).
109. Karbownik-Lewinska M. Izolowana hipotyroksynemia w ciąży (Isolated hypothyroxinaemia in pregnancy). In: Karbownik-Lewinska M. ed. Choroby tarczycy a ciąża (Thyroid diseases in pregnancy) (in Polish).. Termedia, Poznań 2018: 65–70.
110. Taylor PN, Muller L, Nana M, et al. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(4): 101436, doi: [10.1016/j.beem.2020.101436](https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101436), indexed in Pubmed: [32828674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828674/).
111. Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1594–1601, doi: [10.1210/jc.2014-3887](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3887), indexed in Pubmed: [25599388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599388/).
112. Yang Xi, Yu Y, Zhang C, et al. The Association Between Isolated Maternal Hypothyroxinemia in Early Pregnancy and Preterm Birth. *Thyroid.* 2020; 30(12): 1724–1731, doi: [10.1089/thy.2019.0818](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0818), indexed in Pubmed: [32434441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434441/).
113. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 493–501, doi: [10.1056/NEJMoa1106104](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106104), indexed in Pubmed: [22316443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316443/).
114. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2017; 376(9): 815–825, doi: [10.1056/NEJMoa1606205](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205), indexed in Pubmed: [28249134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249134/).
115. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(3): 926–935, doi: [10.1210/jc.2017-01850](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01850), indexed in Pubmed: [29126290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126290/).
116. Rao M, Zeng Z, Zhou F, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(3): 344–361, doi: [10.1093/humupd/dmz003](https://doi.org/10.1093/humupd/dmz003), indexed in Pubmed: [30951172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951172/).
117. Leo SDe, Pearce E. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(7): 575–586, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30402-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30402-3), indexed in Pubmed: [29246752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246752/).
118. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018; 7(11): 1158–1167, doi: [10.1530/EC-18-0309](https://doi.org/10.1530/EC-18-0309), indexed in Pubmed: [30352422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352422/).
119. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7): 2587–2591, doi: [10.1210/jc.2005-1603](https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603), indexed in Pubmed: [16621910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16621910/).

120. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(4): 1263–1268, doi: [10.1210/jc.2006-1821](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1821), indexed in Pubmed: [17284630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284630/).
121. Korevaar TIM, Steegers EAP, Pop VJ, et al. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(1): 69–77, doi: [10.1210/jc.2016-2942](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2942), indexed in Pubmed: [27754809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754809/).
122. Korevaar TIM, Pop VJ, Chaker L, et al. Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(2): 778–789, doi: [10.1210/jc.2017-01560](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01560), indexed in Pubmed: [29240902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240902/).
123. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011; 342: d2616, doi: [10.1136/bmj.d2616](https://doi.org/10.1136/bmj.d2616), indexed in Pubmed: [21558126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21558126/).
124. Sitoris G, Veltri F, Kleynen P, et al. The Impact of Thyroid Disorders on Clinical Pregnancy Outcomes in a Real-World Study Setting. *Thyroid.* 2020; 30(1): 106–115, doi: [10.1089/thy.2019.0199](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0199), indexed in Pubmed: [31808375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808375/).
125. Szafarowska M, Molinska-Glura M, Jerzak MM. Anti-Müllerian hormone concentration as a biomarker of pregnancy success or failure. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35(4): 322–326, indexed in Pubmed: [25038595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25038595/).
126. Min Yu, Wang X, Chen H, et al. The exploration of Hashimoto's Thyroiditis related miscarriage for better treatment modalities. *Int J Med Sci.* 2020; 17(16): 2402–2415, doi: [10.7150/ijms.48128](https://doi.org/10.7150/ijms.48128), indexed in Pubmed: [33029083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029083/).
127. 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(9): 4227–4234, doi: [10.1210/jc.2010-0415](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0415), indexed in Pubmed: [20534757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534757/).
128. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid.* 2012; 22(2): 178–186, doi: [10.1089/thy.2011.0318](https://doi.org/10.1089/thy.2011.0318), indexed in Pubmed: [22175242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22175242/).
129. Heikkinen AL, Pääkkilä E, Hartikainen AL, et al. Maternal Thyroid Antibodies Associates With Cardiometabolic Risk Factors in Children at the Age of 16. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(11): 4184–4190, doi: [10.1210/jc.2017-01137](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01137), indexed in Pubmed: [28945847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945847/).
130. Chen AX, Leung AM, Korevaar TIM. Thyroid Function and Conception. *N Engl J Med.* 2019; 381(2): 178–181, doi: [10.1056/NEJMclde1902637](https://doi.org/10.1056/NEJMclde1902637), indexed in Pubmed: [31291523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291523/).
131. Negro R. Levothyroxine before conception in women with thyroid antibodies: a step forward in the management of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid Res.* 2019; 12: 5, doi: [10.1186/s13044-019-0066-0](https://doi.org/10.1186/s13044-019-0066-0), indexed in Pubmed: [31249628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249628/).
132. Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(22): 2190–2198, doi: [10.1001/jama.2017.18249](https://doi.org/10.1001/jama.2017.18249), indexed in Pubmed: [29234808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234808/).
133. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(2): 253–265, doi: [10.1530/EJE-16-0548](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0548), indexed in Pubmed: [27879326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879326/).
134. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(10): 3685–3690, doi: [10.1210/jc.2016-1803](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1803), indexed in Pubmed: [27459527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27459527/).
135. Ambroziak U, Hybsier S, Shahnazaryan U, et al. Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 44: 186–191, doi: [10.1016/j.jtemb.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.08.005), indexed in Pubmed: [28965575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965575/).
136. Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr.* 2016; 55(1): 55–61, doi: [10.1007/s00394-014-0822-9](https://doi.org/10.1007/s00394-014-0822-9), indexed in Pubmed: [25524327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524327/).
137. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine.* 2019; 66(3): 542–550, doi: [10.1007/s12020-019-01958-1](https://doi.org/10.1007/s12020-019-01958-1), indexed in Pubmed: [31129812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129812/).
138. Duntas LH. Selenium and at-risk pregnancy: challenges and controversies. *Thyroid Res.* 2020; 13: 16, doi: [10.1186/s13044-020-00090-x](https://doi.org/10.1186/s13044-020-00090-x), indexed in Pubmed: [33014140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014140/).
139. Stricker RB, Winger EE. Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol.* 2005; 54(6): 390–396, doi: [10.1111/j.1600-0897.2005.00335.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00335.x), indexed in Pubmed: [16305665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16305665/).
140. Turi A, Giannubilo SR, Zanconi S, et al. Preconception steroid treatment in infertile women with antithyroid autoimmunity undergoing ovarian stimulation and intrauterine insemination: a double-blind, randomized, prospective cohort study. *Clin Ther.* 2010; 32(14): 2415–2421, doi: [10.1016/j.clinthera.2011.01.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.010), indexed in Pubmed: [21353109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353109/).
141. Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, et al. In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical results? *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(5): 722–728, doi: [10.1111/jog.12615](https://doi.org/10.1111/jog.12615), indexed in Pubmed: [25420923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420923/).
142. Di Bari F, Granese R, Le Donne M, et al. Autoimmune Abnormalities of Postpartum Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8: 166, doi: [10.3389/fendo.2017.00166](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00166), indexed in Pubmed: [28751877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751877/).
143. Syrenicz A. Zapalenia tarczycy u kobiet w wieku prokreacyjnym, w ciąży i okresie poporodowym. In: Karbownik-Lewińska M. ed. *Choroby tarczycy a ciąża*. Poznań, Termedia 2018: 133–50.
144. Syrenicz A, Koziołek M, Syrenicz M, Sowińska-Przepiera E. Zapalenia tarczycy. *Zarys Endokrynologiczny. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin* 2017: 97–107.
145. Nguyen CT, Mestman JH. Postpartum Thyroiditis. *Clin Obstet Gynecol.* 2019; 62(2): 359–364, doi: [10.1097/GRE.0000000000000430](https://doi.org/10.1097/GRE.0000000000000430), indexed in Pubmed: [30844908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844908/).
146. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2): 334–342, doi: [10.1210/jc.2011-2576](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2576), indexed in Pubmed: [22312089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312089/).
147. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones (Athens).* 2020; 19(1): 47–53, doi: [10.1007/s42000-019-00144-2](https://doi.org/10.1007/s42000-019-00144-2), indexed in Pubmed: [31721136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721136/).
148. Papaleontiou M, Haymart MR. Thyroid nodules and cancer during pregnancy, post-partum and preconception planning: Addressing the uncertainties and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(4): 101363, doi: [10.1016/j.beem.2019.101363](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101363), indexed in Pubmed: [31786102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786102/).
149. Jarzab B, Dededecj M, Słowińska-Klencka D, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(1): 34–74, doi: [10.5603/EP.2018.0014](https://doi.org/10.5603/EP.2018.0014), indexed in Pubmed: [29442352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442352/).
150. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1–133, doi: [10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020), indexed in Pubmed: [26462967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/).
151. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27(11): 1341–1346, doi: [10.1089/thy.2017.0500](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500), indexed in Pubmed: [29091573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091573/).
152. Angell TE, Alexander EK. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in the Pregnant Woman. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019; 48(3): 557–567, doi: [10.1016/j.ecl.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.003), indexed in Pubmed: [31345523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345523/).
153. Kuy S, Roman SA, Desai R, et al. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg.* 2009; 144(5): 399–406; discussion 406, doi: [10.1001/archsurg.2009.48](https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.48), indexed in Pubmed: [19451480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451480/).
154. Vini L, Hyer S, Pratt B, et al. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140(5): 404–406, doi: [10.1530/eje.0.1400404](https://doi.org/10.1530/eje.0.1400404), indexed in Pubmed: [10229904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10229904/).
155. Boucek J, de Haan J, Halaska MJ, et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy. Maternal and obstetrical outcome in 35 cases of well-differentiated thyroid carcinoma during pregnancy. *Laryngoscope.* 2018; 128(6): 1493–1500, doi: [10.1002/lary.26936](https://doi.org/10.1002/lary.26936), indexed in Pubmed: [28988434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988434/).
156. Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, et al. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope.* 1995; 105(3 Pt 1): 251–255, doi: [10.1288/00005537-199503000-00006](https://doi.org/10.1288/00005537-199503000-00006), indexed in Pubmed: [7533229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7533229/).
157. Jastrzebska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S, et al. [Pregnancy in women with thyroid cancer treated with suppressive doses of L-thyroxine]. *Wiad Lek.* 2001; 54 Suppl 1: 389–397, indexed in Pubmed: [12182055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182055/).
158. Nies M, Cantineau AEP, Arts EG, et al. Long-Term Effects of Radioiodine Treatment on Female Fertility in Survivors of Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2020; 30(8): 1169–1176, doi: [10.1089/thy.2019.0560](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0560), indexed in Pubmed: [32079487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079487/).
159. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(3): 479–490, doi: [10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x), indexed in Pubmed: [18284643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284643/).
160. 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(5): 845–852, doi: [10.2967/jnumed.107.046599](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.046599), indexed in Pubmed: [18413399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413399/).

161. Kim HOK, Lee K, Lee SM, et al. Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(1): 54–61, doi: [10.1001/jamainternmed.2019.4644](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.4644), indexed in Pubmed: [31633736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633736/).
162. Thomas N, Glod J, Derse-Anthony C, et al. Pregnancy on vandetanib in metastatic medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(5): 754–756, doi: [10.1111/cen.13577](https://doi.org/10.1111/cen.13577), indexed in Pubmed: [29457255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29457255/).
163. Cho GJ, Kim SY, Lee HC, et al. Risk of Adverse Obstetric Outcomes and the Abnormal Growth of Offspring in Women with a History of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2019; 29(6): 879–885, doi: [10.1089/thy.2018.0283](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0283), indexed in Pubmed: [30957663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957663/).
164. Blackburn BE, Ganz PA, Rowe K, et al. Reproductive and gynecological complication risks among thyroid cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2018; 12(5): 702–711, doi: [10.1007/s11764-018-0707-7](https://doi.org/10.1007/s11764-018-0707-7), indexed in Pubmed: [30128858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128858/).
165. Spiegel E, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, et al. Pregnancy outcomes after thyroid cancer. *J Perinat Med.* 2019; 47(7): 710–716, doi: [10.1515/jpm-2019-0039](https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0039), indexed in Pubmed: [31323010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323010/).
166. Korevaar TIM, Haymart MR. A History of Thyroid Cancer Does Not Meaningfully Complicate Pregnancy. *Thyroid.* 2019; 29(6): 758–759, doi: [10.1089/thy.2019.0276](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0276), indexed in Pubmed: [31044650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31044650/).
167. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(1): 145–151, doi: [10.1530/EJE-09-0761](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0761), indexed in Pubmed: [19828692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828692/).
168. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, et al. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 120(11): 1191–1193, doi: [10.1001/archotol.1994.01880350009002](https://doi.org/10.1001/archotol.1994.01880350009002), indexed in Pubmed: [7917201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7917201/).
169. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9): 2862–2866, doi: [10.1210/jcem.82.9.4247](https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4247), indexed in Pubmed: [9284711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284711/).
170. Yasmeen S, Cress R, Romano PS, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 91(1): 15–20, doi: [10.1016/j.ijgo.2005.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.06.022), indexed in Pubmed: [16085061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16085061/).
171. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(5): 659–666, doi: [10.1530/EJE-13-0903](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0903), indexed in Pubmed: [24510913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24510913/).
172. Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. Papillary thyroid carcinoma in pregnancy: a variant of the disease? *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(13): 4210–4216, doi: [10.1245/s10434-012-2556-3](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2556-3), indexed in Pubmed: [22875646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875646/).
173. Rakhlin L, Fish S, Tuttle RM. Response to Therapy Status Is an Excellent Predictor of Pregnancy-Associated Structural Disease Progression in Patients Previously Treated for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2017; 27(3): 396–401, doi: [10.1089/thy.2016.0501](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0501), indexed in Pubmed: [27835925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835925/).
174. Chen AC, Livhits MJ, Du L, et al. Recent Pregnancy Is Not Associated with High-Risk Pathological Features of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018; 28(1): 68–71, doi: [10.1089/thy.2017.0496](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0496), indexed in Pubmed: [29160171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160171/).
175. Rakhlin L, Fish S. Pregnancy as a risk factor for thyroid cancer progression. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25(5): 326–329, doi: [10.1097/MED.0000000000000424](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000424), indexed in Pubmed: [29965867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29965867/).
176. Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, et al. Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. *Thyroid.* 2007; 17(6): 543–547, doi: [10.1089/thy.2007.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2007.0020), indexed in Pubmed: [17614775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17614775/).
177. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2010; 20(10): 1179–1185, doi: [10.1089/thy.2010.0081](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0081), indexed in Pubmed: [20860423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860423/).
178. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril.* 2013; 99(5): 1324–1331. e1, doi: [10.1016/j.fertnstert.2012.11.037](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037), indexed in Pubmed: [23290741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290741/).



Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Małgorzata Trofimiuk-Müldner¹, Marek Ruchała², Andrzej Lewiński³,
Tomasz Bednarczuk⁴, Wojciech Zgliczyński⁵, Anelli Syrenicz⁶, Beata Kos-Kudła⁷, Barbara Jarząb⁸,
Małgorzata Gietka-Czernel⁵, Ewelina Szczepanek-Parulska², Jolanta Krajewska⁸,
Elżbieta Andrysiak-Mamos⁶, Arkadiusz Zygmunt³, Małgorzata Karbownik-Lewińska⁹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁵Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁷Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁸Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

⁹Katedra i Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Właściwa opieka nad ciężarną kobietą ze współistniejącą dysfunkcją tarczycy jest nadal przedmiotem wielu kontrowersji. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost liczby doniesień naukowych na temat diagnostyki i leczenia chorób tarczycy u kobiet planujących ciążę, w ciąży oraz w okresie poporodowym. Dotyczą one głównie postępowania w niedoczynności tarczycy, autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy i w przypadku zaburzeń płodności. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) uznało więc za konieczne opracowanie uaktualnionych, uprzednio opublikowanych w 2011 r., zasad postępowania diagnostyczno-leczniczego w tej grupie pacjentek. Przygotowana przez polskich ekspertów nowelizacja rekomendacji opiera się na dowodach naukowych zgodnie z wiedzą medyczną (EBM, *evidence based medicine*), jeżeli tylko takie dane były dostępne.

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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Alicja Hubalewska-Dydejczyk et al. *Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology*. Endokrynol Pol 2021; 72 (5) 425–458. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

Wstęp

W 2011 r. ukazały się pierwsze polskie wytyczne dotyczące postępowania u kobiet z chorobami tarczycy w okresie planowania ciąży, w ciąży i okresie poporodowym [1]. W ślad za m.in. Amerykańskim Towarzystwem Tyreologicznym (ATA, *American Thyroid Association*), które w 2017 r. ogłosiło nową wersję wytycznych z 2011 r. [2], Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) uznało, że konieczna jest aktualizacja poprzedniego dokumentu.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost liczby doniesień naukowych na temat diagnostyki i le-

czenia chorób tarczycy w ciąży dotyczących głównie niedoczynności tarczycy, autoimmunizacyjnych chorób tarczycy i zaburzeń płodności. Rocznie ukazuje się niemal 300 takich opracowań, niektóre z nich prezentują wyniki prospektywnych, interwencyjnych badań klinicznych. Powstała więc potrzeba opracowania uaktualnionych zasad postępowania diagnostyczno-leczniczego w grupie kobiet z chorobami tarczycy w okresie planowania ciąży, w ciąży i okresie poporodowym, dostosowanych do realiów polskiego systemu opieki zdrowotnej.

Zespół ekspertów przygotowujących nowelizację polskich zaleceń zdaje sobie sprawę z faktu, że aktualizowane co kilka lat wytyczne nie są w stanie



Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
e-mail: alahub@cm-uj.krakow.pl

zastąpić klinicytom dostęp do najnowszych danych klinicznych. W związku z pojawiającymi się nowymi dowodami naukowymi rozwiązaniem w przyszłości mogłoby być tworzenie dynamicznych dokumentów, modyfikowanych co roku lub po pojawieniu się istotnych nowych dowodów naukowych [3].

W niniejszym opracowaniu dokonano przeglądu piśmiennictwa opublikowanego po 2011 r., czyli w ciągu ostatnich 10 lat. Prezentowane wytyczne ponownie podnoszą kwestię interpretacji badań laboratoryjnych oraz zagadnień badań przesiewowych w kierunku dysfunkcji tarczycy u kobiet w ciąży. Podkreślają one fakt odnoszenia wyników oznaczeń laboratoryjnych hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i wolnych hormonów tarczycy (HT) do wartości referencyjnych TSH i HT specyficznych dla poszczególnych trymestrów ciąży, ustanowionych na podstawie badań w polskiej populacji i dla danego laboratorium. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują, że stosowany w Polsce model profilaktyki jodowej nie zapewnia odpowiedniego zaopatrzenia w jod kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Autorzy podkreślają więc konieczność stosowania suplementów zawierających ten mikroelement.

W kolejnych częściach tego opracowania przedstawiono zasady postępowania w chorobach tarczycy u kobiet w okresie ciąży, w tym u kobiet z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy, z uwzględnieniem coraz częściej rozpoznawanej choroby autoimmunizacyjnej tarczycy.

Hormony tarczycy są niezbędne dla prawidłowego wzrastania płodu, a także dla uzyskania optymalnego rozwoju intelektualnego. Okres wczesnej ciąży może być najbardziej krytycznym momentem — na podstawie wielu wyników badań nawet suboptymalne zaburzenia funkcji tarczycy u matki uznano za czynnik ryzyka dla zaburzeń neurorozwojowych [4, 5]. Trudności behawioralne mogą dotyczyć także dzieci urodzonych przez matki narażone na nadmiar tyroksyny w ciąży [6]. Mimo minimalnego ryzyka związanego z leczeniem L-tyroksyną w celu utrzymania TSH w zakresie wartości referencyjnych dla ciąży leczenie łagodnej niedoczynności tarczycy u matki pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym ze względu na brak jednoznacznych dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących korzyści płynące z leczenia L-tyroksyną. Aktualizacja polskich zaleceń odnosi się także do tego trudnego zagadnienia.

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku kobiet ciężarnych z wolem guzkowym jest zbliżone do postępowania w populacji ogólnej. Pod względem klinicznym należy podkreślić, iż nowe zmiany ogniskowe pod koniec trwania ciąży wykrywa się u około 10–20% kobiet.

W przedstawionych zaleceniach eksperci zrezygnowali ze szczegółowego omówienia wpływu chorób

tarczycy na płodność. Ze względu na obszerność tego opracowania zostanie ono przedstawione w osobnym manuskrypcie.

Przygotowana przez polskich ekspertów nowelizacja rekomendacji opiera się na dowodach naukowych zgodnie z wiedzą medyczną (EBM, *evidence-based medicine*), jeżeli tylko takie dane były dostępne. Autorzy opracowania wzorowali się na systemie oceny siły dowodów zaproponowanych przez Swigło i wsp. [7]:

Klasyfikacja mocy rekomendacji:

- 1 — rekomendowane (jako silne zalecenie);
- 2 — zalecane (jako tylko sugerowane).

Klasyfikacja siły dowodów:

- ●●●● — wysoka jakość dowodów
- (na podstawie prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych (RCTs, *randomised clinical trials*) lub szczególnie wysokiej jakości badań obserwacyjnych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji);
- ●●●○ — średnia jakość (na podstawie RCTs wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski, lub wysokiej jakości badań obserwacyjnych);
- ●●○○ — niska jakość (na podstawie badań obserwacyjnych lub niskiej jakości RCTs, lub takich, których wyniki są pośrednio związane z treścią rekomendacji);
- ●○○○ — bardzo niska jakość dowodów (pochodzących z niesystematycznych badań obserwacyjnych, opisów przypadków; brak bezpośrednich danych dokumentujących sytuację polską; stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez ekspertów polskich).

Zalecenia PTE mają wiele mocnych stron, ale autorzy zdają sobie sprawę z ich niedoskonałości wynikających z ciągłego braku twardych danych klinicznych do sformułowania jednoznacznych zaleceń. Najważniejsze kwestie poruszone w wytycznych podsumowano na końcu niniejszego opracowania.

1. Interpretacja badań laboratoryjnych w ciąży

W fizjologicznej ciąży dochodzi do istotnych zmian w zakresie gospodarki jodem oraz produkcji i metabolizmu HT, które znajdują swoje odzwierciedlenie w obserwowanych, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, wynikach oznaczeń TSH i wolnych HT. Już we wczesnej ciąży następuje gwałtowne zwiększenie stężenia estrogenów, co pociąga za sobą 2–3-krotny wzrost stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG, *thyroxine binding globulin*), potęgowany dodatkowo przez zmniejszenie jej klirensu. Wzrost TBG indukuje zwiększenie stężenia całkowitych

HT oraz krótki i przejściowy spadek ich biodostępności poprzez zmniejszenie frakcji wolnych hormonów, a co się z tym wiąże — pobudzenie osi podwzgórze–przysadka–tarczyca i nasilenie produkcji HT. W przypadku zachowanej rezerwy czynnościowej gruczołu tarczowego zjawisko to w niewielkim stopniu wpływa na stężenie wolnych HT, choć może być przyczyną relatywnej hipotyroksynemii obserwowanej w drugiej połowie ciąży. Dodatkowym czynnikiem stymulującym tarczycę do produkcji hormonów jest gonadotropina kosmówkowa (HCG, *human chorionic gonadotropin*), która wykazuje podobieństwo strukturalne i funkcjonalne do TSH. Jej stężenie osiąga wartości maksymalne pod koniec I trymestru ciąży [10.–12. tydzień ciąży (t.c.)]. Może prowadzić to do wystąpienia subklinicznej nadczynności tarczycy, jednak w większości przypadków powoduje zmniejszenie stężenia TSH w zakresie wartości referencyjnych (nawet dla populacji ogólnej) [2].

Przy interpretacji wyników badań laboratoryjnych u kobiet w okresie przedkoncepcyjnym oraz w ciąży należy uwzględnić potencjalny wpływ leków stosowanych w przypadku metod wspomaganego rozrodu czy ciąży zagrożonej, takich jak:

- glikokortykosteroidy — mogą obniżyć stężenie TSH oraz hamują konwersję tyroksyny (T4) do trijodotyroniny (T3);
- heparyna (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa) — wypiera T4 z połączeń z białkami wiążącymi, powodując wzrost stężenia wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*) przy możliwym prawidłowym stężeniu TSH;
- leki stymulujące jajczkowanie — poprzez gwałtowny wzrost stężenia estrogenów powodują przejściowe zwiększenie stężenia TSH.

W II i III trymestrze ciąży stężenie TSH stopniowo się podnosi, co zachodzi równoległe ze spadkiem stężeń

FT4 i wolnej trijodotyroniny (FT3, *free triiodothyronine*) (o około 10–30%) stwierdzanych w oznaczeniach metodami immunoenzymatycznymi. Do obserwowanych różnic w stężeniu wolnych HT w okresie ciąży przyczyniają się również zmiany obwodowego metabolizmu HT i aktywności dejodynaz. Aktywność łożyskowej 5'-monodejodynazy typu 2 zależy od dostępności HT oraz jodu i ulega podwyższeniu w przypadku ich zmniejszonej dostępności. W ciąży dochodzi do wzmożonej aktywności łożyskowej 5'-monodejodynazy typu 3, biorącej udział w konwersji T4 do odwrotnej trijodotyroniny (rT3, *reverse T3*) oraz T3 do diiodotyroniny (T2), czyli do związków o małej aktywności tyreometabolicznej. Natomiast aktywność 5'-monodejodynazy tyroksyny typu 1 nie zmienia się w istotny sposób w okresie ciąży.

W przypadku dążenia do ciąży na drodze stymulacji jajczkowania zaleca się dokonywanie oceny czynności tarczycy przed lub 1–2 tygodnie po stymulacji jajczkowania w celu uniknięcia trudności interpretacyjnych.

Świadomość zachodzących w okresie ciąży zmian jest kluczem do właściwej interpretacji wyników badań laboratoryjnych, umożliwia także podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych.

W najnowszych wytycznych ATA zaleca się, aby uzyskane wyniki odnosić do zakresów wartości referencyjnych wyznaczonych w danej populacji oraz z uwzględnieniem wartości referencyjnych dla stosowanego zestawu i dla poszczególnych trymestrów ciąży [2]. W Polsce wartości referencyjne HT w ciąży ustalono w przeprowadzonym prospektywnym badaniu obejmującym grupę 172 ciężarnych będących pod opieką w czterech ośrodkach endokrynologicznych (Kraków, Warszawa, Poznań, Białystok). W badaniu tym wyznaczono wartości referencyjne dla TSH, FT4 i FT3 oznaczanych metodą elektrochemiluminescencyjną dla poszczególnych trymestrów ciąży (tab. 1) [8].

Interpretacja badań laboratoryjnych w ciąży — rekomendacje i zalecenia

1.1. Przy interpretacji wyników badań hormonalnych i podejmowaniu decyzji terapeutycznych **rekomenduje się** uwzględnienie wpływu zmian fizjologicznych zachodzących podczas ciąży na wyniki oznaczeń TSH oraz HT.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

1.2. **Rekomenduje się** odnoszenie wyników oznaczeń laboratoryjnych TSH i wolnych HT do stosownych wartości referencyjnych specyficznych dla poszczególnych trymestrów ciąży ustanowionych na podstawie badań w polskiej populacji i dla danego laboratorium.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

1.3. W czasie ciąży przy wskazaniach do oznaczenia stężenia HT **rekomenduje się** oznaczanie ich wolnych frakcji.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

1.4. Przy ocenie funkcji tarczycy i interpretacji wyników **rekomenduje się** uwzględnienie wpływu stosowanych leków, zwłaszcza w przypadku pacjentek korzystających z metod wspomaganego rozrodu.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

Tabela 1. Przedziały wartości referencyjnych dla stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej trijodotyroniny (FT3), wolnej tyroksyny (FT4) w poszczególnych trymestrach ciąży w populacji polskiej [8]

Trymestr*	I	II	III
TSH [mIU/l]	0,009–3,18	0,05–3,44	0,11–3,53
FT3 [pmol/l]	3,63–6,55	3,29–5,45	3,1–5,37
FT4 [pmol/l]	11,99–21,89	10,46–16,67	8,96–17,23

*Dla metody elektrochemiluminescencyjnej

2. Badania przesiewowe

Towarzystwa endokrynologiczne (m.in. ATA i *American Association of Clinical Endocrinologists*, AACE) w zaleceniach opublikowanych w 2017 r. nie rekomendowały przesiewowej oceny funkcji tarczycy u kobiet w ciąży. Badania te zalecano w sytuacjach dużego prawdopodobieństwa występowania zaburzeń czynności tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i w okresie poporodowym [dodatni wywiad w kierunku chorób tarczycy, objawy zaburzeń funkcji tarczycy, obecność przeciwciał przeciw tarczycowym, przebyte naświetlanie okolicy szyi, wiek > 30. rż., cukrzyca typu 1 lub inne choroby autoimmunizacyjne, obciążający wywiad położniczy, dodatni wywiad w kierunku niepłodności, przebyte ciąże mnogie, wskaźnik masy ciała (BMI) \geq 40 kg/m², stosowanie leków mogących mieć wpływ na funkcję tarczycy lub niedawne podawanie kontrastu jodowego] [2]. Wyniki badań opublikowanych w ostatnich latach sugerują, że powyższa strategia postępowania jest niewystarczająca, i wskazują na potrzebę rutynowej kontroli TSH w okresie ciąży w celu wykrycia zwłaszcza subklinicznych zaburzeń czynności tarczycy [4]. Kolejnymi argumentami przemawiającymi za koniecznością wdrożenia badań przesiewowych TSH w ciąży jest wysoka częstość występowania zarówno zaburzeń czynności tarczycy, jak i schorzeń autoimmunizacyjnych tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym oraz ich niekwestionowany niekorzystny wpływ na płodność, przebieg ciąży i rozwój dziecka. W badaniu ankietowym opublikowanym w 2012 r., przeprowadzonym w grupie 190 członków Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ETA, *European Thyroid Association*), 42% respondentów przyznało, iż przeprowadzają oni uniwersalne badania przesiewowe kobiet w ciąży pod kątem dysfunkcji tarczycy, 43% przeprowadzało badanie jedynie w grupach zwiększonego ryzyka, podczas gdy 17% nie prowadziło takich badań [9].

Rzeczywista częstość występowania zaburzeń czynności tarczycy w ciąży różni się znacząco w zależności od badanej populacji oraz od przyjętych kryteriów diagnostycznych. W opublikowanej w 2019 r. metaanalizie i w systematycznym przeglądzie literatury częstość występowania jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczy-

cy oceniono odpowiednio na 0,50% i 3,47%, a izolowanej hipotyroksynemii na 2,05% [10]. Częstość występowania nadczynności tarczycy odpowiednio w pierwszym i drugim trymestrze wynosiła 0,91% i 0,65% dla jawnej nadczynności oraz 2,18% i 0,98% dla jej subklinicznej postaci. W przeprowadzonym w latach 2013–2014 badaniu obejmującym 2198 zdrowych ciężarnych z rejonu o prawidłowym zaopatrzeniu w jod pacjentki w 12. tygodniu ciąży wypełniały kwestionariusz oceniający występowanie u nich typowych objawów niedoczynności tarczycy. Za osoby w eutyreozie uznano te, u których stężenia TSH i FT4 mieściły się pomiędzy 2,5.–97,5. centylem oraz z ujemnym mianem przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie tarczycowej (aTPO). Na podstawie badań biochemicznych zidentyfikowano 15 pacjentek z jawną oraz 68 z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Wysoka wartość punktowa w zakresie objawów na podstawie kwestionariusza nie korelowała jednak ze wskaźnikami biochemicznymi niedoczynności. Autorzy wnioskowali zatem, iż zalecenie ATA, aby identyfikować kobiety wymagające leczenia niedoczynności tarczycy na podstawie objawów, jest niesłuszne [11].

W innym badaniu przeprowadzonym w populacji hiszpańskiej, obejmującym grupę 100 kobiet, częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy zależała od przyjętego kryterium diagnostycznego i wynosiła odpowiednio:

- punkt odcięcia 2,5 mIU/l — kryteria Hiszpańskiego Towarzystwa Ginekologii i Położnictwa (*Spanish Society of Gynecology and Obstetrics*) — 37%;
- punkt odcięcia 4,0 mIU/l zgodnie z kryteriami ATA — 9,6%;
- punkt odcięcia 4,7 mIU/l (97,5. percentyl górnej wartości TSH dla lokalnego laboratorium jako zdaniem autorów pracy optymalnego punktu odcięcia do rozpoznania subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych) — 5%.

Nie obserwowano bezpośredniej korelacji pomiędzy wartościami TSH a stężeniem aTPO [12]. Prawidłowa wartość TSH nie wyklucza współistnienia wysokiego stężenia aTPO. W opinii autorów stosowanie jako punktu odcięcia wartości 2,5 mIU/l powoduje zakwalifikowanie do grupy z subkliniczną niedoczynnością tarczycy istotnego odsetka pacjentek zdrowych. Stąd podkreśla

się zasadność wyznaczenia wartości referencyjnych dla danej populacji. Przyjęcie odpowiedniego punktu odcięcia zmienia diametralnie liczbę pacjentek, u których diagnozuje się subkliniczną niedoczynność tarczycy i włącza leczenie. W badaniu przeprowadzonym w latach 2013–2015 w populacji tureckiej, obejmującej grupę 1416 ciężarnych poddawanych uniwersalnemu badaniu przesiewowemu w I trymestrze [13], oceniano stężenie TSH i FT4 podczas pierwszej wizyty położniczej (przed 12. tc.). Gdy zastosowano punkt odcięcia na poziomie 2,5 mIU/l, subkliniczną niedoczynność tarczycy diagnozowano u 22,3% ciężarnych, podczas gdy u 1,6% stwierdzano jawną niedoczynność. Gdy zastosowano jednak punkt odcięcia na poziomie 4 mIU/l, subkliniczną i jawną niedoczynność tarczycy diagnozowano odpowiednio u 2,3% i 0,6%. Autorzy wnioskuje, iż zastosowanie punktu odcięcia na poziomie 2,5 mIU/l spowodowałoby, że u jednej na cztery kobiety zdiagnozowano by niedoczynność tarczycy i potencjalnie włączono

leczenie substytucyjne. Stosowanie rygorystycznego i sztywno ustalonego kryterium 2,5 mIU/l pociąga więc za sobą ogromne koszty ekonomiczne i psychologiczne obciążenie diagnozą pacjentek.

Za zaleceniem przesiewowego badania w kierunku choroby autoimmunizacyjnej tarczycy przemawia fakt, iż w populacji kobiet ciężarnych częstość występowania podwyższonych wartości przeciwciał aTPO jest wysoka i wynosi 4–20%, podczas gdy u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku poronień i niepłodności — 14–33%. W metaanalizie autorów Prummel i Wiersinga wykazano, iż dodatnie aTPO wiążą się z dwukrotnie większym ryzykiem poronienia [14]. W najnowszej metaanalizie i systematycznym przeglądzie literatury z 2019 r. autorstwa Korevaar i wsp. oceniano związek pomiędzy zaburzeniami czynności tarczycy i wykładnikami autoimmunizacji tarczycowej a ryzykiem porodu przedwczesnego [15]. Analiza obejmowała 47 045 ciężarnych (mediana wieku ciążowego 12,9 tygodnia), spośród któ-

Badania przesiewowe — rekomendacje i zalecenia

2.1. Tyreotropina (TSH)

2.1.1 Zaleca się rutynowe oznaczanie TSH u kobiet planujących ciążę.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów (2; ●●○○)

2.1.1.1 Rekomenduje się ocenę funkcji tarczycy u planujących ciążę kobiet z grup ryzyka niedoczynności tarczycy (obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, stan po tyreoidotomii, stan po leczeniu radiojodem), zarówno leczonych L-tyroksyną przed ciążą, jak i niewymagających leczenia. Badania należy wykonać także u kobiet z niepowodzeniami prokreacyjnymi (zaburzenia płodności, powtarzające się poronienia samoistne), także przed planowanym przystąpieniem do technik wspomaganego rozrodu.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

2.1.2. Rekomenduje się kontrolę TSH przed koncepcją podczas stosowania u kobiet leków mających wpływ na stężenia HT, między innymi w leczeniu niepłodności za pomocą technik wspomaganego rozrodu.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów (1; ●●○○)

2.1.3. Rekomenduje się rutynowe oznaczanie TSH u kobiet w 4.–8. tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza).

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

2.2 FT3, FT4

2.2.1. Nie rekomenduje się przesiewowego oznaczania wolnych HT.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

2.3. Przeciwciała przeciw-tarczycowe

2.3.1. Aktualnie nie zaleca się przesiewowego oznaczania stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

2.3.2. Zaleca się oznaczanie stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych (aTPO, a jeżeli jest prawidłowe — aTg) u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę w następujących przypadkach:

- ze współwystępującymi chorobami autoimmunizacyjnymi, przede wszystkim cukrzycą typu 1;
- ze współwystępującym zespołem wielotorbielawatych jajników;
- z dodatnim wywiadem w kierunku chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie;
- w przypadku stężenia TSH > 2,5 mIU/l;
- z wynikiem badania ultrasonograficznego (USG) tarczycy sugerującym autoimmunizacyjną chorobę tarczycy (AITD, *autoimmune thyroid disorder*);
- z przebyłym poporodowym zapaleniem tarczycy;
- z zaburzeniami płodności;
- z dodatnim wywiadem w kierunku poronień i porodów przedwczesnych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

rych 1234 (3,1%) miało subkliniczną niedoczynność tarczycy, 904 (2,2%) — izolowaną hipotyroksynemię, 3043 (7,5%) — podwyższone stężenie przeciwciał aTPO. Do porodu przedwczesnego doszło u 2357 kobiet (5,0%). Zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu występowało u kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy w porównaniu z odnotowanym u kobiet w eutyreozy (6,1% vs. 5,0%). Co istotne, im wyższe TSH, tym ryzyko porodu przedwczesnego było większe. W grupie kobiet z izolowaną hipotyroksynemią ryzyko porodu przedwczesnego wynosiło 7,1%. Zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu odnotowano również w grupie pacjentek z podwyższonym stężeniem przeciwciał aTPO w porównaniu z kobietami bez wykładników autoimmunizacji tarczycowej (6,6% vs. 4,9%).

Za optymalny moment przeprowadzenia badań uznaje się pierwszą wizytę położniczą. Jeśli to możliwe, ocenę funkcji tarczycy należy zalecać również kobietom planującym ciążę.

Autorzy przychylają się do opinii zawartych w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej (*American Society for Reproductive Medicine*) [16] oraz ETA [17] zalecających rutynowe oznaczenie TSH i aTPO (wytyczne ETA) u kobiet diagnozowanych z powodu ograniczonej płodności. Badania te należy przeprowadzić przed przystąpieniem do leczenia niepłodności, zwłaszcza do kontrolowanej hiperstymulacji jajników.

3. Profilaktyka jodowa w czasie ciąży

Zapewnienie odpowiedniego spożycia jodu przez kobietę ciężarną jest kluczowe dla prawidłowego rozwoju płodu, zwłaszcza jego ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dzielne zapotrzebowanie na jod kobiety ciężarnej lub karmiącej piersią zostało określone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na 250 μg . Spożycie jodu nie powinno przekraczać 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ [18]. Niedobór jodu w tradycyjnej diecie większości mieszkańców naszego globu dał podstawę, zgodnie z zaleceniami WHO, do wprowadzania w wielu krajach programów profilaktyki jodowej opartych na jodowaniu żywności (głównie soli spożywczej) i/lub suplementacji jodem kobiet ciężarnych/w wieku rozrodczym [19]. Uniwersalne jodowanie soli prowadzone przez okres co najmniej 2 lat, z odsetkiem gospodarstw domowych stosujących sól jodowaną powyżej 90%, może zapewnić odpowiednie spożycie jodu w okresie ciąży [20]. W przypadku gdy model profilaktyki jodowej nie zapewnia odpowiedniej dostępności soli jodowanej, eksperci WHO rekomendują następujące podejście:

— kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć zapewnione dobowe spożycie jodu na poziomie

150 μg (pochodzącego łącznie z diety i suplementów) lub 400 mg w postaci jodowanego oleju (dawka powtarzana corocznie); w przypadku stosowania przez kobietę planującą ciążę diet restrykcyjnych (np. dieta wegańska) cała dzienna dawka jodu (150 μg) powinna być podawana w formie suplementów;

— kobiety ciężarne powinny stosować suplementy diety zawierające jod w ilości zapewniającej jego dobowe spożycie na poziomie 250 μg (co w polskich warunkach odpowiada 150–200 μg jodu w formie suplementów) lub jednorazowo 400 mg jodu w postaci jodowanego oleju;

— kobiety karmiące piersią powinny zażywać suplementy diety zawierające jod (wg zaleceń dla kobiet ciężarnych); podstawowym źródłem jodu dla noworodków i niemowląt do 6 miesiąca życia powinno być mleko matki [18].

Stosowany w Polsce model profilaktyki jodowej oparty na jodowaniu soli wykorzystywanej w gospodarstwach domowych nie zapewnia odpowiedniego zaopatrzenia w jod kobiet ciężarnych i karmiących piersią [21, 22], stąd konieczne jest stosowanie suplementów zawierających ten mikroelement. Jedną z przyczyn utrzymywania się niedoboru jodu w polskiej populacji kobiet ciężarnych i karmiących może być także nieprzestrzeżenie zaleceń dodatkowej suplementacji jodu lub rozpoczęcie jej w II bądź III trymestrze ciąży [23].

Skutki ciężkiego niedoboru jodu w ciąży (głównie różnie nasilone zaburzenia intelektualnego oraz neuro-motorycznego rozwoju potomstwa) są niekwestionowane [24]. Ciężki do umiarkowanego niedobór jodu w okresie pierwszych 1000 dni życia (włączając okres życia płodowego) wiąże się także z częstym występowaniem zaburzeń funkcji tarczycy u dzieci (głównie hipotyroksynemii) [25].

Więcej kontrowersji wzbudza wpływ umiarkowanego do lekkiego niedoboru jodu na przebieg ciąży i zdrowie potomstwa. Wyniki dotychczas przeprowadzanych badań bywają sprzeczne. Po 2000 r. ukazały się nowe doniesienia analizujące związek niedoboru jodu w ciąży z rozwojem neurologicznym potomstwa. Przeprowadzone na Tasmanii badania wskazały na zależność pomiędzy stężeniem jodu w moczu ciężarnych kobiet (UIC, *urinary iodine concentration*) < 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ a gorszymi wynikami szkolnymi dzieci w 9. rż., pomimo wprowadzenia po ich urodzeniu skutecznej profilaktyki jodowej [26]. Niekorzystny efekt niedoboru jodu w życiu płodowym na osiągnięcia szkolne utrzymywał się nadal w 15. rż. [27]. W badaniu holenderskim (przeprowadzonym w ramach *Generation R Study*) wykazano związek pomiędzy małym UIC ciężarnych a gorszym funkcjonowaniem wykonawczym dzieci w wieku 4 lat (głównie pamięci operacyjnej i hamowania ocenianych w skali BRIEF (*Behaviour Rating Inventory of Executive*

Function) [28]. W kohorcie ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) mały stosunek stężenia jodu do kreatyniny w moczu $< 150 \mu\text{g/g}$ wiązał się z niższym wskaźnikiem inteligencji werbalnej oraz gorszymi umiejętnościami czytania u dzieci 8–9-letnich [29]. W metaanalizie wyników trzech badań kohortowych, czyli *Generation R* (Holandia), INMA (Hiszpania) oraz ALSPAC (UK), wykazano dodatnią krzywoliniową zależność pomiędzy stosunkiem stężeń jodu do kreatyniny w moczu a średnim werbalnym ilorazem inteligencji (IQ, *intelligence quotient*). Związek ten stwierdzano do 14. tc., co wskazuje na konieczność jak najwcześniejszego rozpoczynania profilaktyki jodowej w ciąży [30]. Wspólna analiza tych danych nie dała natomiast podstaw do wiązania niedoboru jodu z zaburzeniami zachowania, zaburzeniami z kręgu autyzmu czy zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) [31]. Na taką zależność wskazywały natomiast wyniki badań norweskich, w których małe spożycie jodu w ciąży ($< 200 \mu\text{g}$ jodu z pożywienia/dobę), oceniane na podstawie kwestionariuszy żywieniowych, korelowało ze zwiększonym ryzykiem ADHD w 8. rz. [32]. Z kolei wyniki dużego badania kohortowego (*Born in Bradford*) nie potwierdziły związku pomiędzy rozwojem neurologicznym dzieci a niedoborem jodu u ich matek ocenianym na podstawie UIC [33].

Lekki do umiarkowanego niedobór jodu w okresie ciąży może wpływać na rozwój somatyczny płodu. W kohorcie *Born in Bradford*, obejmującej blisko 7000 ciężarnych, stwierdzono związek pomiędzy niedobo-

rem jodu u matki a małą masą urodzeniową i większym prawdopodobieństwem niedoboru masy urodzeniowej i/lub długości ciała noworodka (SGA, *small for gestational age*) [34]. W badaniach chińskich w grupie 2347 ciężarnych optymalne UIC w zakresie $150\text{--}249 \mu\text{g/l}$ wiązało się z rzadszym występowaniem stanu przedrzucawkowego, łożyska przodującego czy stanów zagrożenia życia płodu w porównaniu z grupą, w której UIC wynosiło $< 50 \mu\text{g/l}$ [35]). Z kolei w mniejszym badaniu brytyjskim będącym częścią projektu SCOPE (*Screening for Pregnancy End Points*), obejmującym 541 ciężarnych, nie wykazano związku pomiędzy UIC a masą urodzeniową, częstością występowania SGA i przedwczesnych urodzeń [36]. Związku pomiędzy UIC a wskaźnikami antropometrycznymi noworodków nie potwierdzono także w opublikowanej w 2020 r. metaanalizie 11 badań [37].

Zależności pomiędzy niedoborem jodu a zwiększonym ryzykiem niekorzystnego przebiegu ciąży nie wykazano między innymi w prospektywnym badaniu LIFE (*Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment*) [38] ani w kohorcie ALSPAC [39]. W badaniu LIFE natomiast niedobór jodu (stosunek stężenia jodu do kreatyniny w moczu $< 50 \mu\text{g/g}$) był niezależnym czynnikiem ryzyka upośledzenia płodności [40].

Skuteczność programów profilaktycznych w zapobieganiu/eliminowaniu skutków ciężkiego niedoboru jodu została jednoznacznie potwierdzona [24, 41, 42]. Wyniki ogłoszonego w 2020 r. przeprowadzonego w Etiopii, kohortowego randomizowanego badania z grupą kontrolną potwierdzają, że profilaktyka w po-

Profilaktyka jodowa w ciąży — rekomendacje i zalecenia

3.1. Rekomendacja: podstawową metodą zapewniającą odpowiednie spożycie jodu w ciąży oraz podczas laktacji jest uniwersalne jodowanie soli spożywczej.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●●)

3.2. Rekomendacja: Dzielne spożycie jodu przez kobiety w ciąży lub podczas laktacji powinno wynosić $250 \mu\text{g/dobę}$. W polskiej populacji kobiet ciężarnych spożycie takie można zapewnić, stosując suplementy diety zawierające $150\text{--}200 \mu\text{g}$ jodu.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●●○)

3.3. Rekomendacja: Dzielne spożycie jodu przez kobiety ciężarną nie powinno przekraczać $500 \mu\text{g/dobę}$.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●●○)

3.4. Rekomendacja: Dzielne spożycie jodu przez kobiety w wieku rozrodczym powinno wynosić 150

$\mu\text{g/dobę}$ (pochodzącego z diety i suplementów); w przypadku stosowania przez kobietę planującą ciążę diet restrykcyjnych (np. dieta wegańska) cała dzienna dawka jodu $150 \mu\text{g}$ powinna być podawana w formie suplementów.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●●○)

3.5. Rekomendacja: Konieczne jest regularne monitorowanie skuteczności programów profilaktyki jodowej w grupie kobiet ciężarnych na poziomie populacyjnym.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●●○)

3.6. Rekomendacja: Przeciwwskazana jest ocena zapotrzebowania w jod u poszczególnych kobiet ciężarnych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●●○)

Tabela 2. Różnicowanie pomiędzy chorobą Gravesa i Basedowa a tyreotoksykozą ciążową (za [54])

Choroba Gravesa i Basedowa	Tyreotoksykoza ciążowa
Podwyższone stężenie TRAb	Prawidłowe stężenie TRAb
Wysoka wartość stosunku stężeń T3/T4	Niska wartość stosunku stężeń T3/T4
Objawy oczne i/lub wole	Niepowsściągliwe wymioty ciężarnych lub ciąża mnoga
Obecność objawów tyreotoksykozy w okresie poprzedzającym ciążę	Nieobecność objawów tyreotoksykozy przed ciążą
Wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunizacyjnych	Ujemny wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunizacyjnych
Nieprzewidywalny przebieg	Tyreotoksykoza zwykle samoograniczająca

staci jodowania soli kuchennej nie tylko powoduje poprawę zaopatrzenia w jod ciężarnych i ich noworodków, ale też wiąże się z istotnym wzrostem IQ dzieci [43]. Jedyne opublikowane badanie randomizowane z grupą kontrolną, oceniające stosowanie suplementów jodu (200 μg) u ciężarnych z lekkim niedoborem jodu, nie wykazało wpływu tej interwencji na rozwój neurologiczny dzieci w 5.–6. rż. Badanie to nie pozwala jednak na wnioskowanie o braku skuteczności suplementacji jodu u kobiet ciężarnych, gdyż interwencję podejmowano po 10. tc., a w grupie pacjentek zamieszkujących Bangalor (35% uczestniczek badania) nie stwierdzono niedoboru jodu w I trymestrze ciąży [44].

Wprowadzenie powszechnej profilaktyki jodowej może wiązać się ze wzrostem częstości występowania podwyższonego stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych. Zjawisko takie zaobserwowano między innymi w Danii, ale nie prowadziło ono do zwiększonego ryzyka powikłań ciąży [45, 46]. Jednocześnie optymalne spożycie jodu w ciąży wiąże się z najniższym ryzykiem autoimmunizacyjnych zaburzeń tarczycy [47–49].

Nadmierne spożycie jodu w ciąży nie przynosi korzyści matce i dziecku, może natomiast wiązać się ze skutkami ubocznymi. W kohorcie *Generation R* matczyne UIC > 500 $\mu\text{g/l}$ wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadczynności tarczycy u noworodków [50]. Stężenie jodu w moczu u kobiet we wczesnej ciąży > 250 $\mu\text{g/l}$ koreluje ze zwiększonym ryzykiem subklinicznej niedoczynności tarczycy u matki, a > niż 500 $\mu\text{g/l}$ — ze zwiększonym ryzykiem izolowanej hipotyroksynemii [48].

4. Tyreotoksykoza w ciąży

Objawową tyreotoksykozę stwierdza się w 0,1–0,4% ciąż. Jej najczęstszymi przyczynami są tyreotoksykoza ciążowa i choroba Gravesa i Basedowa [51]. Ryzyko wystąpienia choroby Gravesa i Basedowa *de novo* w ciąży szacuje się na około 0,05% [51], wzrasta ono w I trymestrze ciąży, istotnie maleje w okresie ostatnich trzech miesięcy ciąży i jest największe 7–9 miesięcy po porodzie [52]. W pierwszym roku po porodzie wzrasta także ryzyko nawrotu choroby Gravesa i Basedowa [52].

Przemijająca tyreotoksykoza ciążowa, stwierdzana w 1–3% ciąż (czynnikiem ryzyka są ciążę mnogie oraz niepowsściągliwe wymioty ciężarnych), jest skutkiem stymulowania receptora TSH przez HhCG, wykazującą strukturalne podobieństwo do TSH. Tyreotoksykoza ciążowa, zazwyczaj bezobjawowa lub skąpoobjawowa, zwykle ulega spontanicznej remisji do 15. (normalizacja stężenia FT4) lub 19. (normalizacja stężenia TSH) tc. [53]. Zasady różnicowania pomiędzy tyreotoksykozą ciążową a chorobą Gravesa i Basedowa przedstawiono w tabeli 2 [54]. Pacjentki z tyreotoksykozą ciążową zazwyczaj nie wymagają leczenia. Rekomenduje się (jeżeli jest to konieczne) leczenie objawowe (β -adrenolityki, leczenie niepowsściągliwych wymiotów ciężarnych), zalecane jest unikanie leków przeciw-tarczycowych [51, 54].

Subkliniczna nadczynność tarczycy zazwyczaj odzwierciedla fizjologiczną adaptację organizmu kobiety do ciąży. W dużym badaniu retrospektywnym, obejmującym ponad 25 000 ciężarnych, wykazano, że subkliniczna nadczynność tarczycy nie wiąże się ze zwiększoną częstością powikłań ciąży ani zwiększoną umieralnością okołoporodową [55]. Według metaanalizy opublikowanej w 2019 r. nie wpływa ona na zwiększone ryzyko małej masy urodzeniowej noworodka (pomimo ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem FT4 a masą urodzeniową, nawet dla wartości FT4 mieszczących się w granicach normy) [56]. Z tego względu oraz z powodu potencjalnych działań niepożądanych leków przeciw-tarczycowych, przeciwwskazane jest leczenie subklinicznej nadczynności tarczycy w ciąży za pomocą tioamidów.

Wyniki badań kohortowych wskazują, że jawna nadczynność tarczycy zwiększa ryzyko hipotrofii wewnątrzmacicznej płodu oraz małej masy urodzeniowej noworodka [57], spontanicznego poronienia i martwych urodzeń [58]. Jest ona także czynnikiem ryzyka powikłań matczyńskich, takich jak nadciśnienie tętnicze w ciąży, stan przedrzucawkowy, zaburzenia rytmu serca czy niewydolność krążenia [59, 60]. Z tego powodu rozpoznana w ciąży jawna nadczynność tarczycy wymaga leczenia lekami przeciw-tarczycowymi, zgodnie z zasadami przedstawionymi poniżej.

Przedmiotem kontrowersji jest strategia leczenia kobiet z uprzednio rozpoznaną nadczynnością tar-

czyzy w okresie planowania ciąży i w trakcie samej ciąży. Stosowanie leków przeciwarczycowych w ciąży (zwłaszcza pomiędzy 6. a 10. tc.) wiąże się z nieznacznie, ale istotnie zwiększonym ryzykiem występowania wad wrodzonych [61]. Pierwotnie wzrost częstości malformacji wiązano jedynie ze stosowaniem tiamazolu [62, 63]. Związana z tiamazolem embriopatia (stwierdzana u 2–4% dzieci eksponowanych na tiamazol w okresie płodowym) obejmuje między innymi wrodzoną aplazję owłosionej skóry głowy, zarosnięcie nozdrzy tylnych i/lub przelyku, dysmorfie twarzy, ubytki przegrody międzykomorowej, przepuklinę pępowinową oraz wady w obrębie przewodu pępkowo-jelitowego [51]. W badaniach kohortowych wykazano jednak także działanie teratogenne propylotiouracylu (występujące u 2–3% eksponowanych płodów: przetoki lub torbiele przeduszne, torbiele skrzepochodne, czy stwierdzone u chłopców malformacje dróg moczowych — torbiele nerek i wodonercze) [64, 65], działania te występują jednak rzadziej i są uważane za mniej ciężkie niż związane ze stosowaniem tiamazolu [51, 66]. Ryzyko wystąpienia malformacji wzrasta wraz ze skumulowaną dawką tiamazolu zastosowaną w I trymestrze ciąży (> 495 mg) [65]. Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających protekcyjne — w stosunku do płodu — działanie zamiary tiamazolu na propylotiouracyl po rozpoznaniu ciąży [63, 67].

Zalecenia dotyczące ponownej zmiany propylotiouracylu na tiamazol po 16. tygodniu ciąży wiązały się z obawą przed wystąpieniem matczyńskich powikłań terapii propylotiouracylem, przede wszystkim gwałtownie postępującej niewydolności wątroby [67], ryzyko takie wydaje się jednak nieistotne w ciąży [68].

Z pacjentką z nadczynnością tarczycy należy przedyskutować opcje leczenia w okresie przedkoncepcyjnym. Biorąc pod uwagę powyższe dane dotyczące potencjalnego teratogennego działania tioamidów, wskazane jest unikanie stosowania leków przeciwarczycowych w okresie organogenezy (6.–10. tc.). Jeżeli jest to możliwe, a pacjentka zaakceptuje takie postępowanie, należy dążyć do radykalnego leczenia nadczynności tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym (leczenie radiojodem, leczenie operacyjne). Niezależnie od metody terapii wskazane jest uzyskanie stabilnej eutyreozy. W przypadku decyzji o utrzymaniu leczenia farmakologicznego optymalną strategią rozpoczęcia starań o ciążę jest poprzedzający je kilkumiesięczny okres stabilnej funkcji tarczycy przy możliwie niskiej dawce tioamidów (< 10 mg tiamazolu lub < 200 mg propylotiouracylu). Pacjentka powinna być poinformowana o konieczności szybkiego potwierdzenia ciąży w przypadku jej podejrzenia oraz mieć możliwość pilnej konsultacji z endokrynologiem. Po potwierdzeniu ciąży należy rozważyć możliwość odstawienia leków prze-

Tabela 3. Czynniki niskiego ryzyka nawrotu nadczynności tarczycy w ciąży w przypadku odstawienia leków przeciwarczycowych (wg [51])

Mała dzienna dawka leków przeciwarczycowych (tiamazol < 5–10 mg, propylotiouracyl < 50–200 mg)
Niewykrywalne lub niskie stężenie TRAb
Prawidłowe stężenie TSH
Okres stosowania leków przeciwarczycowych > 6 miesięcy poprzedzających ciążę
Brak objawów orbitopatii tarczycowej

ciwarczycowych (tab. 3), monitorując funkcję tarczycy w odstępach 1–2 tygodniowych (w przypadku stabilnej eutyreozy okres ten można wydłużyć do 4 tygodni). Jeżeli w pierwszym trymestrze ciąży konieczne jest stosowanie tioamidów — preferowanym lekiem jest propylotiouracyl (tiamazol należy zamienić na propylotiouracyl w stosunku dawek 1:20). Możliwe strategie leczenia przeciwarczycowego w ciąży przedstawiono w tabeli 4 [2, 51, 54, 69]. W trakcie terapii należy monitorować funkcję tarczycy u matki co 2–4 tygodnie, utrzymując stężenie FT4 w górnym zakresie wartości referencyjnych dla danego trymestru ciąży, a jeżeli takie normy nie są dostępne — w górnym zakresie normy dla populacji ogólnej. W ciąży przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie L-tyroksyny i tioamidów (zwiększa to ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy u płodu). Zdecydowanie przeciwwskazane jest leczenie radiojodem, a leczenie operacyjne należy zarezerwować dla sytuacji szczególnych (np. ciężkie powikłania leczenia tioamidami) i przeprowadzać je w II trymestrze ciąży [2]. Brak jest wystarczających danych, aby dla ciężarnych kobiet zamieszkujących Polskę rekomendować inne metody leczenia (np. zastąpienie leków przeciwarczycowych dużymi dawkami jodku potasu) [70].

Do kontroli objawów nadczynności tarczycy można wykorzystać β -adrenolityki (głównie propranolol lub metoprolol). Ich stosowanie nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia wad płodu, natomiast zwiększają one ryzyko bradykardii i hipoglikemii u noworodka, jeżeli są podawane w końcowym okresie ciąży. Propranolol w połączeniu z karbimazolem może zwiększać ryzyko poronienia (ale dane o takim działaniu pochodzą z opisów serii przypadków) [60].

Zasady leczenia przełomu tarczycowego (hipermetabolicznego) nie odbiegają od zasad leczenia tego zagrażającego życiu pacjentki nasilenia nadczynności tarczycy dla populacji ogólnej [60].

Stwierdzone w chorobie Gravesa i Basedowa przeciwciała przeciwko receptorom TSH (TRAb, *TSH receptor antibodies*) przekraczają łożysko i mogą, stymulując receptory TSH obecne na komórkach płodowej

Tabela 4. Strategie leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa w okresie przedkoncepcyjnym i w czasie ciąży — na podstawie [51, 54]

Okres ciąży	Strategia postępowania
Przed koncepcją	Zalecane leczenie radykalne
	Przy utrzymaniu leczenia tioamidami: <ul style="list-style-type: none"> leczenie tiamazolem: rozważ zamianę na PTU w stosunku 1:20 leczenie PTU: kontynuuj PTU
Pierwszy trymestr (do 16. tc.)	Rozważ odstawienie leków przeciwarczycowych (monitoruj funkcję tarczycy co 2 tygodnie)
	Przy utrzymaniu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> leczenie tiamazolem: zmień na PTU leczenie PTU: kontynuuj PTU
Po I trymestrze ciąży	Leczenie PTU: zmień na tiamazol lub kontynuuj PTU Leczenie tiamazolem: kontynuuj tiamazol W przypadku remisji: podejmij próbę odstawienia leków przeciwarczycowych

PTU — propylotiouracyl

tarczycy, wywołać nadczynność tarczycy u płodu i/lub noworodka. Podwyższone stężenie TRAb może się utrzymywać u kobiet także po uprzednim radykalnym leczeniu choroby Gravesa i Basedowa (zwykle dłużej po leczeniu radiojodem). Objawy płodowej nadczynności tarczycy obejmują: obecność wola, tachykardię, przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, niewydolność serca, obrzęk, a nawet śmierć płodu. Podejrzenie nadczynności tarczycy u płodu (a nawet zwiększone ryzyko jej wystąpienia) wymaga ścisłej współpracy endokrynologa z położnikiem oraz częstej kontroli dobrostanu płodu, między innymi za pomocą badań USG [71]. Nadczynność płodowa może być do pewnego stopnia kontrolowana przez leki przeciwarczycowe zażywane przez matkę. Okres półtrwania TRAb we krwi noworodków jest dłuższy niż okres półtrwania leków przeciwarczycowych, co może być przyczyną wystąpienia przejściowej nadczynności tarczycy u noworodka/niemowlęcia. Najniższe stężenie TRAb, przy którym wystąpiła nadczynność tarczycy u płodu/nowo-

Tyreotoksykoza w ciąży — rekomendacje i zalecenia

4.1. W przypadku tyreotoksykozy stwierdzonej w ciąży **rekomendowane** jest różnicowanie pomiędzy tyreotoksykozą ciążową a innymi jej przyczynami (w pierwszej kolejności chorobą Gravesa i Basedowa). Badaniem **rekomendowanym** w diagnostyce różnicowej jest oznaczenie stężenia TRAb w momencie rozpoznania tyreotoksykozy w ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

4.2. Rekomendacja: W ciąży przeciwwskazane jest wykonywanie badań z wykorzystaniem radioizotopów (scyntygrafii tarczycy).

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

4.3. W przypadku tyreotoksykozy ciążowej **rekomendowane** jest leczenie objawowe (leczenie niepowściągliwych wymiotów ciężarnych, ewentualnie propranolol) oraz unikanie leków przeciwarczycowych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

4.4. Nie rekomenduje się leczenia lekami przeciwarczycowymi subklinicznych postaci nadczynności tarczycy.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

4.5. Lekiem **rekomendowanym** w leczeniu nadczynności tarczycy rozpoznanej w pierwszym trymestrze ciąży, a wymagającej leczenia farmakologicznego, jest propylotiouracyl.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

4.6. U pacjentek z nadczynnością tarczycy rozpoznaną w okresie przedkoncepcyjnym **rekomendowane** jest uzyskanie trwałej eutyreozy (okres co najmniej 3 miesięcy) przed rozpoczęciem starań o ciążę.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

4.6.1. Rekomendowane jest omówienie z pacjentką planującą ciążę dostępnych metod leczenia nadczynności tarczycy i ich wpływu na przebieg ciąży oraz rozwój płodu.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

4.6.2. Zalecaną metodą uzyskania trwałej eutyreozy w okresie przedkoncepcyjnym jest leczenie operacyjne lub leczenie radiojodem. W przypadku leczenia radiojodem zalecany okres pomiędzy leczeniem a rozpoczęciem starań o ciążę powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy (optymalnie > 12 miesięcy).

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

4.6.3. U pacjentek z nadczynnością tarczycy rozpoznaną w okresie przedkoncepcyjnym, które nie zdecydowały się na leczenie radykalne, **rekomendowane** jest odłożenie rozpoczęcia starań o ciążę do momentu uzyskania stabilnej eutyreozy (co najmniej 3 miesiące) przy zastosowaniu możliwie niskich dawek leków przeciwarczycowych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

4.6.4. U pacjentek planujących ciążę, leczonych tiamazolem, **zalecane** jest rozważenie zamiany leku na propylotiouracyl.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów

(2; ●●○○)

4.7. **Rekomendacja:** W przypadku podejrzenia ciąży **konieczne jest** jak najwcześniejsze jej potwierdzenie i kontakt z prowadzącym endokrynologiem w celu modyfikacji stosowanego leczenia (optymalnie przed 6. tc.).

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

4.8. U pacjentki w I trymestrze ciąży, leczonej lekami przeciwarczycowymi, **zalecane** jest rozważenie odstawienia leków, jeśli ryzyko nawrotu nadczynności tarczycy jest małe.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów

(2; ●●○○)

4.9. U pacjentki w I trymestrze ciąży, leczonej tiamazolem, **zalecana** jest (jeśli występuje konieczność utrzymania leczenia przeciwarczycowego) zamiana leku na propylotiouracyl w stosunku dawki 1:20.

Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów

(2; ●●○○)

4.10. **Zalecenie:** Po ukończeniu I trymestru ciąży można utrzymać leczenie propylotiouracylem lub rozważyć powrót do tiamazolu.

Słaba rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów

(2; ●○○○)

4.11. **Rekomendacja:** Leczenie farmakologiczne nadczynności tarczycy w ciąży prowadzi się, utrzymując stężenie FT4 w górnym zakresie wartości referencyjnych (preferowane jest stosowanie wartości referencyjnych specyficznych dla każdego trymestru ciąży, a jeżeli nie są one dostępne — stosowanie wartości referencyjnych dla ogólnej populacji).

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

4.11.1. **Rekomendacja.** Wskazana jest kontrola TSH i FT4 co 2 tygodnie, a w przypadku stabilnych wyników badań — co 4 tygodnie.

Silna rekomendacja, niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

4.11.2. **Rekomendowane** jest stosowanie możliwie najniższych dawek leków przeciwarczycowych utrzymujących stężenie FT4 w docelowym zakresie.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

4.11.3. U kobiet w ciąży bezwzględnie **przeciwwskazane** jest stosowanie w leczeniu nadczynności tarczycy

metody „zablokuj i zastąp” (leków przeciwarczycowych w połączeniu z L-tyroksyną).

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

4.12. **Rekomendacja: Bezwzględnie przeciwwskazane** jest leczenie radiojodem nadczynności tarczycy u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

4.13. **Rekomendacja:** Należy unikać operacyjnego leczenia nadczynności tarczycy u kobiet w ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

4.14. U pacjentek leczonych aktualnie lub w przeszłości z powodu choroby Gravesa i Basedowa (niezależnie od zastosowanego leczenia), a także u pacjentek, które w przeszłości urodziły dziecko z noworodkową nadczynnością tarczycy, **rekomendowane** jest oznaczenie stężenia TRAb pomiędzy 18. a 22. tc. w celu oceny ryzyka płodowej nadczynności tarczycy. Jeżeli stężenie TRAb jest podwyższone lub ciężarna zażywa leki przeciwarczycowe, **rekomendowane** jest powtórzenie badania w 30.–34. tc. w celu oceny ryzyka noworodkowej nadczynności tarczycy.

Silna rekomendacja, średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

4.15. U kobiet ciężarnych leczonych z powodu choroby Gravesa i Basedowa (w ciąży lub przed ciążą) **rekomendowane** jest ściśle monitorowanie dobrostanu płodu i noworodka (w tym badania USG płodu) pod kątem objawów nadczynności tarczycy, zwłaszcza jeżeli stężenie TRAb u matki przekracza co najmniej 3-krotnie górny zakres wartości referencyjnej.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

4.16. Z uwagi na zwiększone ryzyko nawrotu choroby Gravesa i Basedowa w okresie poporodowym **rekomendowane** jest częstsze (co 6–12 tygodni) monitorowanie funkcji tarczycy u kobiet, u których w okresie ciąży lub przed ciążą odstawiono leki przeciwarczycowe.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

4.17. U kobiet leczonych z powodu nadczynności tarczycy **nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią**. **Zaleca się** karmienie piersią przez matki stosujące leki przeciwarczycowe, zwłaszcza jeżeli dawka tiamazolu nie przekracza 20 mg/dobę, a dawka propylotiouracylu nie przekracza 450 mg/dobę.

Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów

(2; ●●○○)

rodka, przekraczało górną granicę normy 3,7–krotnie [72]. Stężenie TSH poniżej $< 0,9$ mIU/l u noworodka w 3.–7. dobie życia może być uznane za czynnik ryzyka przedwczesnej noworodkowej nadczynności tarczycy [73].

Stosowanie leków przeciwtarczycowych w trakcie laktacji (rekomendowane jest zażycie leku bezpośrednio po karmieniu) nie wiąże się z ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy czy rozwoju intelektualnego dziecka, nie wymaga też monitorowania funkcji tarczycy niemowlęcia. Rekomenduje się jednak nieprzekraczanie następujących dawek dobowych: tiamazol — 20 mg, propylotiouracyl — 450 mg [74].

5. Niedoczynność tarczycy

U kobiet w ciąży, podobnie jak w całej populacji, wyróżnia się dwie postaci niedoczynności tarczycy (hipotyreozy): pełnoobjawową i subkliniczną. Wyodrębniono je na podstawie kryteriów biochemicznych. Stężenie TSH powyżej wartości referencyjnych przy prawidłowych stężeniach wolnych frakcji HT (FT4 i FT3) stanowi kryterium rozpoznania subklinicznej niedoczynności tarczycy, natomiast podwyższone stężenie TSH przy obniżonym stężeniu FT4 stanowi kryterium rozpoznania pełnoobjawowej niedoczynności tarczycy. Z kolei tak zwana izolowana hipotyroksynemia u ciężarnej definiowana jest jako obniżone stężenie FT4 [poniżej dolnych wartości zakresu referencyjnego ($< 2,5$ lub < 5 . percentyla zakresu referencyjnego) przy prawidłowym stężeniu TSH we krwi [75]. Powyższe nieprawidłowości interpretuje się w odniesieniu do wartości referencyjnych wyznaczonych dla poszczególnych trymestrów ciąży [76].

Podawana w piśmiennictwie częstość pierwotnej niedoczynności tarczycy u kobiet w wieku prokreacyjnym, a w szczególności u kobiet w ciąży, jest zróżnicowana ze względu na różne punkty odcięcia stężenia TSH dla jej rozpoznania. Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych u kobiet w wieku prokreacyjnym na obszarach o prawidłowej podaży jodu stwierdza się z częstością od kilkunastu do nawet 20% [77, 78], w tym u kobiet w ciąży z częstością około 15% [78]. Wiąże się ono z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia dysfunkcji tarczycy, głównie niedoczynności tego narządu. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami częstość subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet w wieku prokreacyjnym wynosi około 15% [79], a u kobiet w ciąży — do 18% [2,80]. Wykazano, że tak zwane wysokie–prawidłowe stężenia TSH u kobiet w wieku prokreacyjnym niebędących w ciąży występują z częstością około 25% [81–83]. Wiążą się one z podwyższoną częstością takich niekorzystnych zdarzeń, jak poronienia i przedwczesne porody [81], lub różnymi nieprawidłowościami metabolicznymi, które potencjalnie mogą przyczyniać się do niepowodzeń

prokreacyjnych [82, 83]. Częstość jawnej niedoczynności tarczycy w ciąży jest znacznie niższa, lecz jeszcze trudniejsza do precyzyjnego określenia, gdyż większość pacjentek ciężarnych otrzymujących L-tyroksynę otrzymywało to leczenie już przed ciążą.

Niedoczynność tarczycy ma najczęściej charakter niedoczynności pierwotnej. Wtórna niedoczynność tarczycy stwierdza się u ciężarnych rzadko. Występuje ona od początku ciąży (zwykle jako element wielohormonalnej niedoczynności przysadki), którą uzyskano w warunkach właściwego leczenia substytucyjnego [84], albo jest wynikiem zachorowania na niedoczynność (lub ujawnienia zmniejszonej rezerwy) przysadki już podczas trwania ciąży (limfocytowe zapalenie przysadki, guz, udar przysadki). Hormonalne terapie zastępcze w zakresie wszystkich osi przysadkowych powinny być w czasie ciąży zmodyfikowane w sposób uwzględniający zmiany fizjologiczne typowe dla ciąży. Z tego powodu u pacjentek z wtórną niedoczynnością tarczycy należy również odpowiednio zwiększyć dawkę L-tyroksyny [84].

Najczęstsze przyczyny niedoczynności tarczycy u kobiet ciężarnych (podobnie jak w populacji ogólnej) są następujące:

- przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, czyli choroba Hashimoto (*Hashimoto's thyroiditis*);
- stan po leczeniu radiojodem (^{131}I);
- stan po tyreoidektomii subtotalnej lub totalnej.

W zależności od początku choroby można wyodrębnić dwie sytuacje kliniczne:

- niedoczynność tarczycy, która rozpoczęła się przed ciążą i wymagała leczenia substytucyjnego w okresie przedkonceptyjnym; wówczas, po potwierdzeniu ciąży, postępowanie terapeutyczne sprowadza się do zmodyfikowania leczenia substytucyjnego, czyli zwykle zwiększenia dawki L-tyroksyny;
- niedoczynność tarczycy, która rozpoczęła się w ciąży lub stan ciąży ujawnił upośledzoną czynność tarczycy z powodu zwiększonego zapotrzebowania na HT (zwykle na podłożu AITD).

Następstwa jawnej i nieleczonej niedoczynności tarczycy w ciąży są dobrze znane i dotyczą nieprawidłowego rozwoju układu nerwowego u potomstwa, podwyższonego ryzyka utraty płodu, przedwczesnego porodu, małej masy urodzeniowej, nadciśnienia tętniczego ujawniającego się w ciąży, stanu przedrzucawkowego czy krwotoku poporodowego. Subkliniczna niedoczynność tarczycy w ciąży również wiąże się z podwyższonym ryzykiem pewnych niekorzystnych zdarzeń, które są odnotowywane już powyżej progu TSH $2,5$ mIU/l [85]).

Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przed 2017 r. (m.in. [1, 86–89]) przyjmuje się, że stężenie TSH u kobiet ciężarnych powinno wynosić poniżej $2,5$ mIU/l

w I trymestrze ciąży, a wartości wyższe, choć mieszczące się jeszcze w granicach wartości referencyjnych dla populacji ogólnej, powinny stanowić o rozpoznaniu niedoczynności tarczycy (zwykle subklinicznej) i — tym samym — o rozpoczęciu leczenia substytucyjnego. W powyższych zaleceniach w aspekcie wartości referencyjnych dla stężenia TSH w II i III trymestrze proponowano wartości w granicach 2,5–3,5 mIU/l.

Według najnowszych rekomendacji ATA z 2017 r. [2] próg TSH dla rozpoznania niedoczynności tarczycy uległ przesunięciu do wartości ~4,0 mIU/l, wywołując pewne kontrowersje. Szczegółowo wytyczne ATA przedstawiono poniżej:

- należy wyznaczyć wartości referencyjne stężeń TSH specyficzne dla określonej populacji i poszczególnych trymestrów ciąży;
- jeśli jednak nie są one dostępne, należy posługiwać się wartościami referencyjnymi wyznaczonymi dla podobnej populacji i przy użyciu podobnych testów diagnostycznych;
- w przypadku niedostępności w ogóle wartości referencyjnych stężeń TSH specyficznych dla ciąży ATA zaleca przyjęcie górnej wartości TSH na poziomie ~4,0 mIU/L (wychodząc z założenia, że wartości TSH dla kobiet ciężarnych są niższe o około 0,5 mIU/l niż w populacji ogólnej).

Zdaniem niektórych autorów próg TSH ~4,0 mIU/l jest zbyt wysoki i uniwersalne posługiwanie się nim, szczególnie pod koniec I trymestru, może wiązać się z ryzykiem przeoczenia części pacjentek wymagających leczenia L-tyroksyną. Warto wspomnieć, że w populacji ogólnej osób z prawidłowymi wynikami testów czynności tarczycy stężenie TSH > 2,5 mIU/l występuje z częstością tylko około 5% [90].

W polskich warunkach dostępne są wartości testów czynności tarczycy wyznaczone w grupie 172 zdrowych ciężarnych kobiet w poszczególnych trymestrach ciąży (wyniki badania wielośrodowego) [8]. Z wynikami tego badania wiąże się kilka istotnych aspektów. Po pierwsze, uzyskana w tym badaniu górna granica stężenia TSH w I trymestrze wynosi 3,18 mIU/l (a nie 4,0 mIU/l jak w rekomendacjach ATA 2017). Po drugie, odsetek pacjentek z TSH pomiędzy 2,5 mIU/l a 3,18 mIU/l wynosił tylko około 5%, co jest zgodne z rozkładem TSH w populacji zdrowych osób dorosłych [90]. W związku z takimi wynikami polskich badań można uznać, że stężenie TSH > 3,18 mIU/l w I trymestrze jest nieprawidłowe i świadczy o subklinicznej niedoczynności tarczycy, a tym samym stanowi wskazanie do leczenia L-tyroksyną. Z kolei stężenie TSH pomiędzy 2,5 mIU/l a 3,18 mIU/l w I trymestrze ciąży, po uwzględnieniu podwyższonego ryzyka choroby autoimmunizacyjnej tarczycy w grupie osób z tak zwanym wysokim–prawidłowym TSH, powinno nasuwać podejrzenie niedoboru

HT. Mimo że nie u wszystkich pacjentek ze stężeniem TSH pomiędzy 2,5 mIU/l a 3,18 mIU/l wymagane jest natychmiastowe wdrożenie L-tyroksyny, to konieczne jest wnikliwe monitorowanie. Decyzja o rozpoczęciu leczenia substytucyjnego powinna uwzględniać inne dane biochemiczne i kliniczne. Warto wspomnieć, że stężenie TSH we krwi nie jest stałe, co potwierdzono również u kobiet w I trymestrze ciąży [91]. Z tego powodu w przypadku wątpliwości dotyczących rozpoczęcia leczenia L-tyroksyną należy po prostu powtórzyć badanie.

Po opublikowaniu w 2017 r. rekomendacji ATA [2] wiele badań populacyjnych dotyczących wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na rozród przeprowadza się z uwzględnieniem progu TSH 4,0 mIU/l. Mimo tego nadal uzyskuje się potwierdzenie, że wysokie–prawidłowe (> 2,5 mIU/l) stężenie TSH w I trymestrze wiąże się ze zwiększoną częstością poronień i przedwczesnych porodów [92, 93]. Wykazano, że częstość niekorzystnych zdarzeń, takich jak wcześniactwo czy utrata płodu, jest podobna przy progu TSH 4,0 mIU/l i TSH 2,5 mIU/l [85] oraz że częstość poronień jest wyższa w grupie ciężarnych z TSH 2,5–4,08 mIU/l (mimo ujemnych przeciwciał przeciw-tarczycowych) w porównaniu z TSH < 2,5 mIU/l [94]. Ponadto, zastosowanie L-tyroksyny w grupie pacjentek z TSH 2,5–4,08 mIU/l zmniejszyło wskaźnik poronień w porównaniu z grupą nieleczoną [94].

Warto wspomnieć, że w badaniu kohortowym, obejmującym ponad 14 tys. duńskich ciężarnych kobiet, zarówno bez rozpoznanej uprzednio choroby tarczycy, jak i z wcześniej zdiagnozowaną oraz (w części przypadków) leczoną dysfunkcją tarczycy, we wczesnym okresie ciąży wykazano wysoką częstość nieprawidłowych wyników testów czynności tarczycy (15,2%) oraz dodatnich przeciwciał przeciw-tarczycowych, tj. aTPO i lub/aTg (przeciwciał przeciw tyreoglobulinie) (14,9%). W grupie pacjentek leczonych z powodu dysfunkcji tarczycy częstość nieprawidłowych wyników testów była bardzo wysoka i wynosiła 62,8%, w tym wskazujących na niedoczynność tarczycy — 40,7% [78]. Wyniki te, zgodnie z wnioskiem sformułowanym przez autorów badania [78], wskazują na bardzo wysoki odsetek nierozpoznanych i/lub niewłaściwie leczonych dysfunkcji tarczycy u ciężarnych w kraju podobnym do Polski pod względem podaży jodu i profilu chorób tarczycy.

W każdym przypadku niedoczynności tarczycy należy oznaczyć stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych. Biorąc pod uwagę, że nie tylko aTPO, ale również aTg, ma wartość predykcyjną dla wystąpienia dysfunkcji tarczycy, wydaje się wskazane oznaczenie także aTg u pacjentek z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy w celu potwierdzenia jej autoimmunizacyjnego podłoża [95].

Podwyższone stężenie przeciwciał TRAb jest typowe dla choroby Gravesa i Basedowa przebiegającej

z nadczynnością tarczycy, choć w pewnym odsetku przypadków dominującą pulę przeciwciał TRAb mogą stanowić przeciwciała blokujące (*TSH receptor blocking antibodies*), będące wówczas przyczyną niedoczynności tarczycy u matki. Pomiar stężenia TRAb rekomenduje się u wszystkich pacjentek z niedoczynnością tarczycy po przebytych leczeniu choroby Gravesa i Basedowa. Niektórzy autorzy sugerują pomiar specyficznych podtypów TRAb (pobudzających lub blokujących), gdyż mają one wartość predykcyjną dla płodowej lub noworodkowej dysfunkcji tarczycy (szczególnie gdy stężenie TRAb jest wyższe niż trzykrotna wartość górnej granicy referencyjnej) [96–98].

Badanie USG gruczołu tarczowego powinno być wykonane w każdym przypadku niedoczynności tarczycy, niezależnie od jej przyczyny. Jeśli wynik badania USG wykonanego przed ciążą i obecny wynik badania klinicznego nie budzą wątpliwości co do stabilnego i łagodnego przebiegu choroby (np. zanikowe zapalenie tarczycy, stan po tyreoidiektomii, stan po leczeniu radiojodem), nie ma konieczności powtarzania badania USG tarczycy w czasie trwania ciąży.

W przypadku pacjentek z niedoczynnością tarczycy otrzymujących L-tyroksynę i planujących ciążę istnieje konieczność oznaczenia stężenia TSH i ewentualnego zmodyfikowania dawki leku tak, aby stężenie TSH utrzymywało się pomiędzy dolną granicą wartości referencyjnych a 2,5 mIU/l [2]. Aktualnie brakuje danych klinicznych pozwalających na zmianę tego zalecenia.

Obecnie pewnym problemem może być podjęcie decyzji dotyczącej rozpoczęcia leczenia L-tyroksyną u pacjentek planujących ciążę. Stężenie TSH > 2,5 mIU/l przy podwyższonych stężeniach przeciwciał przeciw-tarczycowych, dodatnim wywiadzie w kierunku niepłodności, a także w kierunku jakichkolwiek chorób autoimmunizacyjnych, może stanowić wskazanie do leczenia L-tyroksyną. W przypadku niewdrożenia leczenia obowiązuje skrupulatne monitorowanie funkcji tarczycy.

U większości pacjentek leczonych L-tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy istnieje konieczność zwiększenia dawki substytucyjnej L-tyroksyny po uzyskaniu koncepcji. Lekarz prowadzący jest zobowiązany poinformować o tym pacjentkę już w okresie planowania ciąży. Zaleca się, aby w przypadku podejrzenia, a tym bardziej potwierdzenia ciąży, pacjentki zwiększyły dawkę przyjmowanej L-tyroksyny o 20–30% i natychmiast poinformowały lekarza prowadzącego w celu zaplanowania dalszego monitorowania [2]. Jednocześnie należy oznaczyć stężenie TSH w celu zweryfikowania, czy dawka L-tyroksyny została zwiększona w wystarczającym stopniu.

Biochemicznym wskaźnikiem optymalnego dawkowania L-tyroksyny jest stężenie TSH w dolnej połowie wartości referencyjnych specyficznych dla

poszczególnych trymestrów ciąży. Jeśli takie wartości referencyjne nie są dostępne, należy utrzymywać stężenie TSH < 2,5 mIU/l [2].

Stopień zwiększenia dawki substytucyjnej L-tyroksyny w ciąży zależy od etiologii niedoczynności tarczycy, a w konsekwencji od ilości czynnej hormonalnie tkanki tarczycy [99]. Pacjentki z niedoczynnością tarczycy na podłożu autoimmunizacyjnym, u których zwykle istnieje pewna ilość czynnej hormonalnie tkanki tarczycy, wymagają zwiększenia dawki substytucyjnej L-tyroksyny w niewielkim stopniu. Z kolei prawie całkowity lub całkowity brak tkanki tarczycy (np. po zabiegach operacyjnych) wiąże się z potrzebą istotnego zwiększenia dawki L-tyroksyny.

W leczeniu pacjentek ciężarnych z niedoczynnością tarczycy rozpoznaną w czasie trwania ciąży obowiązuje zasada jak najszybszego wyrównania niedoczynności tarczycy poprzez podanie natychmiast szacowanej dawki docelowej. Włączając L-tyroksynę u pacjentki ciężarnej z rozpoznaną w ciąży niedoczynnością tarczycy, można posłużyć się następującym zaleceniem [88]:

- stężenie TSH 5–10 mIU/l → początkowa dawka L-tyroksyny 25–50 µg/dobę;
- stężenie TSH 10–20 mIU/l → początkowa dawka L-tyroksyny 50–75 µg/dobę;
- stężenie TSH > 20 mIU/l → początkowa dawka L-tyroksyny 75–100 µg/dobę.

W dotychczasowych badaniach nie potwierdzono jednak jednoznacznie korzyści wynikających ze stosowania L-tyroksyny u ciężarnych w stanie eutyreozy z dodatnimi przeciwciałami przeciw-tarczycowymi [100, 101]. Jednakże pacjentki te są w grupie zagrożonej wystąpieniem subklinicznej lub pełnoobjawowej niedoczynności tarczycy po uzyskaniu ciąży [102]. Z tego powodu pacjentki te wymagają skrupulatnego monitorowania polegającego na oznaczaniu stężenia TSH co 4 tygodnie do połowy ciąży (a następnie jeden raz około 30. tc.), czyli z taką częstotliwością, jak w przypadku zdiagnozowanej niedoczynności tarczycy. Należy zwrócić także uwagę na podejmowany ostatnio aspekt ryzyka wiążącego się z podawaniem zbyt dużych dawek L-tyroksyny w leczeniu niedoczynności tarczycy mających wpływ na rozwój mózgu płodu [103, 104]. Na potencjalne niekorzystne efekty „przeleczenia” wskazują także wyniki analizy badania CATS-II, w którym u dzieci matek z wysokimi wartościami FT4 (> 97,5. percentyla dla kohorty) wykazywano częstsze występowanie ADHD i zaburzeń zachowania [6].

W leczeniu substytucyjnym niedoczynności tarczycy u kobiet w ciąży zaleca się wyłącznie preparaty L-tyroksyny. Nie wolno stosować preparatów liotyroniny (T_3), preparatów złożonych zawierających L-tyroksynę i liotyroninę oraz preparatów suszonej tarczycy zwierzęcej [2]. Wynika to z faktu, że OUN płodu jest względnie nie-

przepuszczalny dla T3, a większość płodowej T3 pochodzi z matczynej T4 aktywnie transportowanej do OUN płodu. Proporcja T4 do T3, zarówno w preparatach suszonej tarczycy zwierzęcej, jak i w syntetycznych preparatach złożonych zawierających oba hormony, jest znacznie niższa niż proporcja T4 do T3, w jakiej hormony te wydzielane są przez tarczycę w warunkach fizjologicznych. Względnie niskie stężenie tyroksyny we krwi matki będące wynikiem stosowania tychże preparatów zawierających T3 wiąże się z potencjalnym ryzykiem niewystarczającego transferu matczynej tyroksyny do mózgu płodu [105]. W przypadku trudności z normalizacją stężenia TSH u kobiet ciężarnych można zastosować płynną postać L-tyroksyny [106].

Monitorowanie leczenia niedoczynności tarczycy w ciąży polega na oznaczaniu stężenia TSH co 4 tygodnie w pierwszej połowie ciąży i przynajmniej jeden raz około 30. tc.

W okresie poporodowym u większości pacjentek należy zmniejszyć dawkę L-tyroksyny do stosowanej przed ciążą, szczególnie w przypadku niedoczynności tarczycy znacznego stopnia (brak czynnej hormonalnie tkanki tarczycy) [2]. U pacjentek z czynną hormonalnie tkanką tarczycy modyfikowanie dawki L-tyroksyny musi być bardziej ostrożne. Po pierwsze, duży odsetek pacjentek z chorobą Hashimoto (około 50%) wymaga przyjmowania po ciąży większej dawki L-tyroksyny w porównaniu z dawką stosowaną przed ciążą, co zapewne jest wynikiem pogłębienia niedoczynności tarczycy w związku z nasileniem procesu autoimmunizacyjnego w okresie poporodowym [2, 107]. Po drugie, obecność czynnej hormonalnie tkanki tarczycy może stać się przyczyną nowych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak poporodowe zapalenie tarczycy czy choroba Gravesa i Basedowa. Biorąc pod uwagę, że najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy w ciąży jest autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (typowo przebiegające z dodatnimi przeciwciałami aTPO) oraz że przeciwciała aTPO są głównym czynnikiem predykcyjnym dla zapalenia poporodowego tarczycy, należy założyć, że u dużego odsetka kobiet z chorobą Hashimoto wystąpi zapalenie poporodowe, co może wymagać okresowego odstawienia L-tyroksyny. Zapalenie poporodowe rozpoczyna się zwykle wcześniej niż choroba Gravesa i Basedowa, czyli w ciągu 3–4 miesięcy po porodzie.

U pacjentek, u których zmniejszono po porodzie dawkę L-tyroksyny do stosowanej przed ciążą, należy oznaczyć stężenie TSH po 6 tygodniach [2]. W przypadku podejrzenia nieprawidłowego stanu tyreometabolicznego testy czynności tarczycy należy wykonać odpowiednio wcześniej. U pacjentek, u których rozpoczęto leczenie L-tyroksyną w ciąży i u których stosowano nieduże dawki leku ($< 50 \mu\text{g}/\text{dobę}$), można rozważyć odstawienie tego leczenia po porodzie. Należy wówczas sprawdzić stężenie TSH po 6 tygodniach.

Izolowaną hipotyroksynemię (IH) w ciąży odnotowano z częstością od 1,3% do 23,9% w zależności od wartości odcięcia dla FT4, podaży jodu, wieku ciążowego, stosowania lub niestosowania specyficznych dla ciąży wartości referencyjnych testów czynności tarczycy i sposobu definiowania izolowanej hipotyroksynemii [108]. Stwierdzono związek IH z kilkoma czynnikami, takimi jak niedobór jodu, niedobór żelaza, ekspozycja na dysruptory środowiskowe, otyłość i zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami pro- i antyangiogennymi [108–110]. Niedobór jodu powoduje preferencyjne wytwarzanie T3 kosztem T4. Niedobór żelaza jest niezależnym czynnikiem ryzyka IH u kobiet w wieku prokreacyjnym, w tym u kobiet w ciąży [111]. Ponieważ niedokrwistość z niedoboru żelaza u kobiet w wieku prokreacyjnym występuje często, zaleca się przeprowadzanie oceny czynności tarczycy po uprzednim wykluczeniu niedoboru żelaza. Wykazano związek otyłości z hipotyroksynemią u ciężarnych, lecz mechanizmów tej zależności dokładnie dotąd nie zbadano. Nie wykazano, aby proces autoimmunizacyjny dotyczący gruczołu tarczowego przyczyniał się do IH. Częstość występowania IH w ciąży nie została w Polsce jednoznacznie określona.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących wpływu IH na przebieg ciąży i stan zdrowia potomstwa nie są zgodne. W niektórych badaniach wykazano jednak związek pomiędzy IH w ciąży a upośledzeniem rozwoju układu nerwowego, a także większą częstością porodów przedwczesnych, małej masy urodzeniowej, cukrzycy ciążowej, makrosomii i przedwczesnego oddzielenia łożyska [112]. Według ATA [2] IH u kobiet w ciąży nie powinna być leczona rutynowo. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne należy rozpocząć od ustalenia przyczyn hipotyroksynemii, a następnie je wyeliminować lub leczyć. Jeśli jednak stan hipotyroksynemii rozpoznano prawidłowo, szczególnie w I trymestrze ciąży, należy rozważyć leczenie L-tyroksyną i wdrożyć je najwcześniej jak to możliwe. Leczenie rozpoczyna się od małych dawek L-tyroksyny. W trakcie leczenia należy wykonywać testy czynności tarczycy przynajmniej co 4 tygodnie, aby nie dopuścić do zbyt wysokich stężeń tyroksyny we krwi [108].

Warto wspomnieć, że w dotychczas przeprowadzonych trzech dużych randomizowanych badaniach kontrolowanych nie potwierdzono jednoznacznie korzyści płynących z leczenia L-tyroksyną u kobiet ciężarnych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy lub z IH [113–115], podczas gdy w ostatnio opublikowanej metaanalizie obejmującej 13 badań wykazano korzystny wpływ L-tyroksyny na obniżenie ryzyka utraty ciąży i przedwczesnego porodu u ciężarnych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i/lub dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi [116].

Niedoczynność tarczycy — rekomendacje i zalecenia

5.1. Niedoczynność tarczycy u kobiety ciężarnej definiuje się jako stężenie TSH powyżej górnej granicy wartości referencyjnych specyficznych dla ciąży.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

5.2. Rozpoznanie niedoczynności tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym powinno być oparte na tych samych kryteriach, które są przyjęte dla ogólnej populacji.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.3. Aby ocenić stan tyreometaboliczny pacjentki ciężarnej lub planującej ciążę, u której podejrzewa się niedoczynność tarczycy, należy oznaczyć stężenia TSH i FT4. Jeśli testy czynności tarczycy wykonywane są w ramach badania przesiewowego, w większości przypadków wystarcza oznaczenie stężenia TSH.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.4. Należy rozważyć oznaczenie stężenia przeciwciał aTPO u wszystkich kobiet z niedoczynnością tarczycy w ciąży wraz z TSH, najlepiej na początku ciąży; u ciężarnych z rozpoznaną w okresie przedkoncepcyjnym chorobą Hashimoto nie ma potrzeby monitorowania stężenia przeciwciał aTPO i aTg w ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.5. Rekomenduje się oznaczenie stężenia przeciwciał TRAb u wszystkich ciężarnych z niedoczynnością tarczycy po radykalnym leczeniu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.6. W przypadku braku wartości referencyjnych opracowanych dla danej populacji lub dla podobnej populacji (przy użyciu podobnych metod oznaczania TSH) należy uznać stężenia TSH < 2,5 mIU/l za prawidłowe, natomiast stężenie TSH > 4,0 mIU/l za świadczące o niedoczynności tarczycy.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.6.1. Wartości TSH pomiędzy 2,5 a 4,0 mIU/l w I trymestrze ciąży lub pomiędzy 3,0 a 4,0 mIU/l w II i III trymestrze ciąży powinny nasuwać podejrzenie niedoboru HT; za wdrożeniem leczenia przemawiają dodatnie przeciwciała przeciwtruczycowe aTPO i/lub aTg oraz dodatni wywiad (również rodzinny) w kierunku chorób autoimmunizacyjnych. W przypadku niewdrożenia leczenia L-tyroksyną obowiązuje skrupulatne monitorowanie funkcji tarczycy.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.7. W związku z wynikami wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Polsce [8] w odniesieniu do polskich ciężarnych pacjentek (w przypadku pomiaru hormonów metodą elektrochemiluminescencji) uznaje się, że:

- stężenie TSH > 3,18 mIU/l w I trymestrze ciąży, > 3,44 mIU/l w II trymestrze ciąży oraz > 3,53 mIU/l w III trymestrze ciąży jest nieprawidłowe i świadczy o subklinicznej niedoczynności tarczycy wymagającej leczenia L-tyroksyną;
- stężenie TSH pomiędzy 2,5 mIU/l a 3,18 mIU/l w I trymestrze ciąży powinno nasuwać podejrzenie niedoboru HT; za wdrożeniem leczenia przemawiają dodatnie przeciwciała przeciwtruczycowe aTPO i/lub aTg oraz dodatni wywiad (również rodzinny) w kierunku chorób autoimmunizacyjnych. W przypadku niewdrożenia leczenia L-tyroksyną obowiązuje skrupulatne monitorowanie funkcji tarczycy.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.8. Zaleca się wykonanie USG tarczycy u ciężarnych z niedoczynnością tarczycy, u których nie wykonano tego badania przed ciążą. W przypadku wykonania USG tarczycy przed ciążą w czasie zapewniającym zachowanie jego klinicznej aktualności nie ma wskazań, aby je powtarzać u ciężarnych leczonych z powodu niedoczynności tarczycy.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.9. Rekomenduje się leczenie jawnej niedoczynności tarczycy w ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.10. W trakcie leczenia substytucyjnego L-tyroksyną docelowe stężenie TSH powinno znajdować się w dolnym przedziale wartości referencyjnych specyficznych dla poszczególnych trymestrów ciąży, a gdy nie są one dostępne, TSH powinno wynosić < 2,5 mIU/l.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.11. Zasada monitorowania pacjentek leczonych L-tyroksyną polega na oznaczaniu stężenia TSH co około 4 tygodnie do połowy ciąży, a następnie co najmniej jeden raz około 30. tc. W przypadku wątpliwości klinicznych bądź po zwiększeniu/zmniejszeniu dawki L-tyroksyny należy wykonać testy czynności tarczycy po około 3–4 tygodniach.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.12. Leczenie niedoczynności tarczycy w ciąży polega na podawaniu doustnie preparatów L-tyroksyny. Preparatów zawierających liothyroninę oraz preparatów suszonej tarczycy zwierzęcej **nie wolno** stosować w ciąży.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.13. Wszystkim kobietom leczonym z powodu niedoczynności tarczycy należy dodatkowo podawać preparaty zawierające jod, przy czym w przypadku nieznacznej niedoczynności tarczycy (a tym samym stosowania niewielkiej dawki L-tyroksyny) podawana dawka jodu może być podobna do stosowanej u zdrowych kobiet ciężarnych (około 150 $\mu\text{g}/\text{dobę}$). Nie wydaje się słuszne całkowite zrezygnowanie z profilaktyki jodowej u ciężarnych leczonych L-tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.14. Po porodzie rekomenduje się zmniejszenie dawki L-tyroksyny do dawki stosowanej przed ciążą. Niezależnie od decyzji o zmianie dawki L-tyroksyny należy oznaczyć stężenie TSH około 6 tygodni po porodzie.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.15. W niektórych przypadkach rozpoczęcia leczenia L-tyroksyną w czasie ciąży może nie istnieć potrzeba kontynuowania leczenia po porodzie. Dotyczy to głównie kobiet, u których zapotrzebowanie na egzogenną L-tyroksynę w ciąży nie było większe niż 50 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Po zaprzestaniu leczenia stężenie TSH należy oznaczyć po około 6 tygodniach.

Słaba rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.16. Kobiety w wieku prokreacyjnym leczone L-tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy powinny być poinformowane o zwiększonym zapotrzebowaniu na L-tyroksynę w ciąży oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym po potwierdzeniu koncepcji.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

5.17. U kobiet z niedoczynnością tarczycy leczonych L-tyroksyną i planujących ciążę należy oznaczyć stężenie TSH przed rozpoczęciem starań o ciążę, a następnie ewentualnie tak zmodyfikować dawkę L-tyroksyny, aby stężenie TSH znajdowało się pomiędzy dolną granicą wartości referencyjnych dla ogólnej populacji a 2,5 mIU/l.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.18. Pacjentki leczone z powodu niedoczynności tarczycy, u których planuje się zastosowanie metod wspomaganego zapłodnienia, powinny uzyskać optymalny stan tyreometaboliczny przynajmniej 4 tygodnie przed planowaną stymulacją jajników, przy czym docelowe stężenie TSH wynosi $< 2,5$ mIU/l.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.19. Po potwierdzeniu ciąży bądź w przypadku jej podejrzenia pacjentki z niedoczynnością tarczycy leczone L-tyroksyną powinny zwiększyć dawkę leku o około 20–30%. Może to polegać na zwiększeniu dobowej dawki L-tyroksyny (o około 20–30%) lub na zastosowaniu 2 dodatkowych tabletek w ciągu tygodnia (czyli 9 tabletek zamiast 7).

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów

(1; ●●●●)

5.20. W przypadku rozpoznania niedoczynności tarczycy w czasie ciąży należy dążyć jak najszybciej do uzyskania pełnej biochemicznej eutyreozy.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów

(1; ●●○○)

5.21. Izolowana hipotyroksynemia nie powinna być rutynowo leczona w ciąży.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów

(2; ●●○○)

5.21. U ciężarnych z izolowaną hipotyroksynemią w I trymestrze ciąży, po wykluczeniu niedoboru żelaza i upewnieniu się o przyjmowaniu suplementów jodu można rozważyć leczenie L-tyroksyną.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów

(2; ●●○○)

5.22. Izolowana obecność przeciwciał przeciwtruczycowych u kobiet w wieku prokreacyjnym nie jest wskazaniem do leczenia L-tyroksyną, ale jest czynnikiem ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy; TSH należy oznaczać co około 6 miesięcy, przed rozpoczęciem starań o ciążę oraz na początku ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

5.23. Izolowana obecność przeciwciał przeciwtruczycowych (szczególnie aTPO) u kobiet w ciąży nie jest wskazaniem do leczenia L-tyroksyną, ale jest czynnikiem ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy; TSH należy oznaczać, podobnie jak u osób leczonych L-tyroksyną, co 4 tygodnie aż do połowy ciąży, a następnie co najmniej jeden raz około 30. tc.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów

(1; ●●●○)

6. Przeciwciała przeciwtarczycowe — wpływ na prokreację

Przeciwciała przeciwtarczycowe (aTPO, aTg) są markerami AITD. Należy zaznaczyć, że przewlekłe autoimmunizacyjne (limfocytowe) zapalenie tarczycy jest najczęściej rozpoznawanym zapaleniem tarczycy w ciąży, ale u kobiet w wieku rozrodczym mogą również występować inne postacie AITD, w tym destrukcyjne zapalenia tarczycy o podłożu autoimmunizacyjnym (np. sporadyczne niebolesne zapalenie tarczycy, poporodowe zapalenie tarczycy). W diagnostyce AITD najważniejsze jest oznaczenie stężenia przeciwciał aTPO, oznaczenie stężenia przeciwciał aTg odgrywa natomiast rolę uzupełniającą (w niektórych badaniach klinicznych u ciężarnych nie uwzględniano ich stężeń). Przeciwciała TRAb są charakterystyczne dla choroby Gravesa i Basedowa i omówiono je w podrozdziale dotyczącym nadczynności tarczycy.

Choroby tarczycy o podłożu autoimmunizacyjnym występują często u kobiet w wieku rozrodczym. Zwiększone stężenie przeciwciał aTPO i/lub aTg u kobiet planujących ciążę i u ciężarnych bez zaburzeń czynności tarczycy stwierdza się w 5–10% przypadków (w niektórych badaniach do 18%), a u pacjentek z podwyższonymi stężeniami TSH w surowicy nawet w 40–65% przypadków [117]. Brakuje jednak jednoznacznych danych potwierdzających korzyści płynących z przesiewowego oznaczania stężenia przeciwciał aTPO. Częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych wiąże się z wiekiem, podażą jodu, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku AITD, współistnieniem innych chorób autoimmunizacyjnych (zwłaszcza cukrzycy typu 1) oraz z zespołem policystycznych jajników [47, 117, 118]. W trakcie ciąży stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych ulega zmniejszeniu, co wiąże się ze stanem immunotolerancji. Po porodzie natomiast obserwuje się gwałtowne zwiększenie stężenia przeciwciał [119, 120].

U kobiet w eutyreozy z dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi ryzyko rozwoju subklinicznej bądź jawnej niedoczynności tarczycy w trakcie ciąży jest zwiększone [47, 119]. Ponadto, u ciężarnych z podwyższonym stężeniem przeciwciał aTPO obserwowano większe stężenia TSH oraz zmniejszoną odpowiedź FT4 na stymulację hCG [121, 122]. Zwiększone stężenie przeciwciał aTPO wiąże się ze wzrostem ryzyka poporodowego zapalenia tarczycy, dotyczy to nawet kobiet z uprzednio rozpoznaną niedoczynnością tarczycy.

Oprócz zaburzeń czynności tarczycy w przebiegu AITD podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wielu powikłań położniczych i neonatologicznych. Najlepiej udokumentowany z nich jest związek pomiędzy AITD a zwiększonym ryzykiem poronienia samoistnego.

Częstość występowania poronień u kobiet w eutyreozy z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych jest około 2–3-krotnie wyższa niż u osób zdrowych [na podstawie metaanaliz, iloraz szans (OR, *odds ratio*) ~2,3] [123]. Choć wyniki badań prospektywnych i retrospektywnych nie są jednoznaczne, to na podstawie metaanaliz stwierdzono również znamienne związki pomiędzy podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwtarczycowych a ryzykiem poronienia nawrotowego (OR~1,8), porodu przedwczesnego (OR~1,4) i niepłodności (OR~1,5). Autoimmunizacyjna choroba tarczycy matki może być także niezależnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji noworodka na oddziale intensywnej terapii [124]. Przyczyn wzrostu ryzyka niepowodzeń położniczych u kobiet z AITD w okresie eutyreozy wciąż jednoznacznie nie poznano. Postuluje się między innymi bezpośredni, niekorzystny wpływ przeciwciał aTPO (w tym reakcje krzyżowe pomiędzy przeciwciałami aTPO i hCG, w dostępie do receptora dla hCG), zmniejszoną rezerwę tarczycową oraz jajnikową, starszy wiek pacjentek z chorobą Hashimoto, współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych oraz zaburzenia immunologiczne w przebiegu chorób z autoagresji (w tym zwiększony poziom cytokin endometrialnych) [125, 126].

Przeciwciała aTPO i aTg mogą przechodzić przez łożysko, nie wywierając negatywnego wpływu na czynność tarczycy płodu, a następnie noworodka. Istnieją jednakże badania sugerujące związek pomiędzy stężeniami przeciwciał aTPO i/lub aTg u matki z gorszym rozwojem motorycznym/intelektualnym, ryzykiem wystąpienia ADHD oraz pojawienia się otyłości i/lub zespołu metabolicznego u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym [56, 127–129].

Zasady postępowania u kobiet ze zwiększonym stężeniem przeciwciał aTPO i/lub aTg bez zaburzeń czynności tarczycy (ze stężeniem TSH w surowicy w zakresie 0,5–4,5 mIU/l) w okresie planowania ciąży, w jej trakcie i po porodzie, nie są jednoznaczne [3, 130]. Z uwagi na ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy istnieją konieczność ścisłego monitorowania czynności tarczycy w ciąży i po porodzie. Najwięcej badań klinicznych dotyczy leczenia preparatami L-tyroksyny (tab. 5) [131]. Wyniki pierwszego, prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego sugerowały, że leczenie L-tyroksyną kobiet ciężarnych z podwyższonym stężeniem przeciwciał aTPO w okresie eutyreozy może istotnie zmniejszyć ryzyko poronienia i porodu przedwczesnego [119]. Niestety, w kolejnych badaniach, obejmujących większe grupy pacjentek, nie wykazano korzyści ze stosowania L-tyroksyny w okresie przedkoncepcyjnym lub w ciąży w kwestii zapobiegania utracie ciąży i zwiększenia liczby żywych urodzeń [100, 132, 133]. Ponadto, nie zaobserwowano

Tabela 5. Leczenie lewotyroksyną (L-tyroksyną) ciężarnych w eutyreoze ze zwiększonym stężeniem przeciwciał aTPO — wyniki prospektywnych badań klinicznych z randomizacją

Badanie/kraj	Grupy badane (stan tyreometaboliczny — górna granica TSH)	Interwencja	Główne wyniki (grupa leczona vs. grupa kontrolna)
Negro i wsp. (2006) Włochy [119]	Grupa leczona: 57 osób Grupa nieleczona: 58 osób (TSH < 4,2 mIU/l)	Przy TSH < 1,0 mIU/l: L-tyroksyna w dawce 0,5 µg/kg/dzień Przy TSH 1,0–2,0 mIU/l: L-tyroksyna w dawce 0,75 µg/kg/dzień Przy TSH > 2,0 mIU/l albo przy aTPO > 1500 kIU/l: L-tyroksyna w dawce 1 µg/kg/dzień	Odsetek poronień: 3,5% vs. 13,8%* Porody przedwczesne: 7% vs. 22,4%*
Negro i wsp. (2016) Włochy [134]	Grupa leczona: 198 osób Grupa nieleczona: 195 osób (TSH < 2,5 mIU/l)	Przy TSH 0,5–1,5: L-tyroksyna w dawce 0,5 µg/kg/dzień Przy TSH 1,5–2,5 mIU/l: L-tyroksyna w dawce 1 µg/kg/dzień	Odsetek poronień: 11,6% vs. 14,9% Porody przedwczesne: 6,9% vs. 10,8%
Nazarpour i wsp. Iran [133]	Grupa leczona: 18 osób Grupa nieleczona: 24 osoby** (TSH < 4 mIU/l)	Przy TSH < 1,0 mIU/l: L-tyroksyna w dawce 0,5 µg/kg/dzień Przy TSH 1,0–2,0 mIU/l: L-tyroksyna w dawce 0,75 µg/kg/dzień Przy TSH > 2,0 mIU/l albo przy aTPO > 1500 kIU/l: L-tyroksyna w dawce 1 µg/kg/dzień	Porody przedwczesne: 11,1% vs. 16,7%
Wang i wsp. Chiny [132]	Grupa leczona: 300 osób Grupa nieleczona: 300 osób Kobiety poddane zapłodnieniu metodą <i>in vitro</i> (TSH < 4,78 mIU/l)	L-tyroksyna wstępnie 25–50 µg/dzień, następnie w zależności od TSH przed ciążą oraz w trakcie ciąży	Odsetek żywych urodzeń: 31,7% vs. 32,3% Odsetek uzyskanych ciąży: 35,7% vs. 37,7% Odsetek poronień: 10,3% vs. 10,6%
Dhillon-Smith i wsp. Wielka Brytania [100]	Grupa leczona: 476 osób Grupa placebo: 476 osób (TSH < 3,63 mIU/l)	L-tyroksyna w dawce 50 µg/dzień przed ciążą oraz w trakcie ciąży	Odsetek żywych urodzeń: 37,4% vs. 37,9% Odsetek ciąży: 56,6% vs. 58,3% Odsetek poronień: 28,2% vs. 29,6%

*p < 0,05; **do badania zakwalifikowano chorych z eutyrozą i subkliniczną niedoczynnością tarczycy, w tabeli przedstawiono analizę podgrup z TSH < 4 mIU/l

korzystnego efektu leczenia L-tyroksyną w poszczególnych podgrupach pacjentek podzielonych według ich wieku, stężenia TSH i przeciwciał aTPO, BMI, wywiadu niepowodzeń położniczych i leczenia niepłodności [100, 134]. Wyniki metaanalizy wskazują, że leczenie L-tyroksyną ciężarnych z podwyższonym stężeniem przeciwciał aTPO w eutyreoze nie wpływa na liczbę żywych urodzeń i częstość powikłań położniczych (poronienia, porody przedwczesne, przedwczesne oddzielenie łożyska) [101]. Zwrócono jednak uwagę na różnice w uzyskanych wynikach w zależności od schematu leczenia L-tyroksyną (stała dawka vs. dawka dostosowana do TSH) oraz czasu rozpoczęcia leczenia L-tyroksyną (przed planowaną ciążą vs. w I trymestrze). Powyższe obserwacje wymagają jednak dalszej analizy. Leczenie L-tyroksyną zapobiega ponadto rozwojowi subklinicznej i jawnej niedoczynności tarczycy w ciąży.

U kobiet ciężarnych z dodatnim stężeniem przeciwciał przeciw-tarczycowych nie zaleca się rutynowego leczenia immunomodulującego preparatami immunoglobulin, glikokortykosteroidami i preparatami selenu. Mimo że istnieją doniesienia sugerujące niedobór selenu w Polsce, to wyniki badań klinicznych z suplementacją selenu w ciąży pozostają niejednoznaczne (tab. 6) [120, 135–138]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że suplementacja selenem może zapobiec wzrostowi stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych po porodzie (patrz *Poporodowe zapalenie tarczycy*). Istnieją również pojedyncze doniesienia wskazujące na skuteczne próby dożylnego podawania immunoglobulin u kobiet z nawracającymi poronieniami z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciw-tarczycowych i/lub kardiolipinowych. Niestety ich interpretacja jest utrudniona z uwagi na brak badań z randomizacją i odpowiednią grupą kontrolną [139]. Glikokortykosteroidy podawane

Tabela 6. Leczenie preparatami selenu (Se) kobiet ciężarnych w eutyreozie ze zwiększonym stężeniem przeciwciał przeciw tarczycowym — wyniki prospektywnych badań klinicznych z randomizacją

Badanie/kraj	Grupy badane	Interwencja	Główne wyniki (grupa leczona vs. grupa kontrolna)
Negro i wsp. Włochy [120]	Grupa leczona: 77 osób Grupa placebo: 74 osób	L-selenometionina 200 µg/dzień w trakcie ciąży***	Brak wpływu na stężenia TSH, FT4, powikłania położnicze w trakcie ciąży Stężenie aTPO pod koniec ciąży było mniejsze w grupie leczonej vs. grupa placebo Suplementacja Se zapobiegała wzrostowi stężeń aTg i aTPO po porodzie, poporodowemu zapaleniu tarczycy i niedoczynności tarczycy
Mao i wsp. Wielka Brytania [136]	Grupa leczona: 10 osób** Grupa placebo: 15 osób	Drożdże wzbogacone selenem 60 µg/dzień w trakcie ciąży	Brak wpływu na stężenie aTPO w trakcie ciąży W trakcie ciąży stężenie TSH i FT4 było mniejsze "w grupie leczonej vs. placebo
Mantovani i wsp. Włochy [137]	Grupa leczona: 21 osób* Grupa placebo: 25 osób	L-selenometionina 83 µg/dzień w trakcie ciąży	Brak wpływu na stężenie aTg i aTPO w trakcie ciąży Zapobiegała wzrostowi stężeń aTg i aTPO po porodzie Brak wpływu na stężenia TSH, FT4, obraz USG tarczycy, jakość życia, powikłania położnicze

*p < 0,05; *większość ciężarnych przyjmowała również L-tyroksynę; **do badania zakwalifikowano 230 ciężarne. W tabeli przedstawiono analizę podgrup ze zwiększonym stężeniem aTPO; ***w trakcie ciąży 19,4% ciężarnych z grupy leczonej i 21,6% ciężarnych w grupie placebo wymagało leczenia L-tyroksyną

Przeciwciała przeciw tarczycowe: wpływ na prokreację — rekomendacje i zalecenia

6.1. Rutynowa diagnostyka serologiczna w kierunku AITD nie jest rekomendowana u kobiet planujących ciążę oraz w I trymestrze ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

6.2. Oznaczanie stężenia przeciwciał przeciw tarczycowych (aTPO, a jeżeli są one ujemne — aTg) jest rekomendowane u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę z grupy ryzyka, a w szczególności:

- ze współwystępującymi chorobami autoimmunizacyjnymi, przede wszystkim cukrzycą typu 1;
- ze współwystępującym zespołem wielotorbielowych jajników;
- z dodatnim wywiadem w kierunku autoimmunizacyjnych chorób w rodzinie;
- w przypadku stężenia TSH > 2,5 mIU/l;
- z wynikiem badania USG tarczycy sugerującym AITD;
- z przebyłym poporodowym zapaleniem tarczycy;
- z zaburzeniami płodności;
- z dodatnim wywiadem w kierunku poronień i porodów przedwczesnych.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

6.3. U kobiet planujących ciążę ze zwiększonym stężeniem aTPO i/lub aTg należy monitorować stężenie TSH w surowicy co 6 miesięcy.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

6.4. U kobiet ciężarnych ze zwiększonym stężeniem aTPO i/lub aTg rekomendowane jest monitorowanie stężenia TSH co 4 tygodnie aż do połowy ciąży, a następnie co najmniej jeden raz około 30. tc.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

6.5. U kobiet planujących ciążę i ciężarnych ze zwiększonym stężeniem aTPO i/lub aTg oraz ze stężeniem TSH > 4,0 mIU/l **rekomendowane jest** rozpoczęcie leczenia L-tyroksyną.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

6.6. U kobiet planujących ciążę i ciężarnych ze zwiększonym stężeniem aTPO i/lub aTg oraz ze stężeniem TSH mieszczącym się pomiędzy wartością 2,5 mIU/l a górnym zakresem wartości referencyjnej dla danego laboratorium **zalecane jest** rozważenie leczenia L-tyroksyną, uwzględniając wiek pacjentki, jej wywiad położniczy, stężenie TSH w surowicy oraz preferencje chorej.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów (2; ●●○○)

6.7. U kobiet planujących ciążę i ciężarnych ze zwiększonym stężeniem aTPO i/lub aTg **nie zaleca się** rutynowego leczenia immunomodulującego preparatami immunoglobulin, glikokortykosteroidami i preparatami selenu.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów (2; ●●○○)

w małej dawce kobietom z AITD przed zabiegami wspomaganego rozrodu mogą korzystnie wpływać na liczbę ciąż i żywych urodzeń oraz zmniejszać liczbę poronień. Powyższe wyniki wymagają potwierdzenia [140, 141].

7. Poporodowe zapalenie tarczycy

Poporodowe zapalenie tarczycy (PZT) jest wariantem choroby Hashimoto. Występuje w ciągu 12 miesięcy po porodzie lub przeżytym poronieniu u kobiet, które przed ciążą były w eutyreozie. Klinicznie charakteryzuje się występowaniem zaburzeń czynności tarczycy, zazwyczaj o charakterze fazowym [142]. Destrukcja komórek pęcherzykowych tarczycy prowadzi do przejściowej tyreotoksykozy ujawniającej się zazwyczaj w 1.–4. miesiącu po porodzie i trwającej około 1–2 miesiące. Przejściowa niedoczynność tarczycy jest kolejną fazą, która rozpoczyna się około 2.–6. miesiąca po porodzie i zazwyczaj ustępuje do roku po porodzie, ale u 10–20% pacjentek dochodzi do trwałej niedoczynności tarczycy. U niektórych chorych klinicznie występuje tylko faza przejściowej tyreotoksykozy lub tylko faza przejściowej hipotyreozy [1, 2].

Etiopatogeneza PZT wiąże się z tak zwanym „zjawiskiem odbicia” w układzie immunologicznym matki po okresie jego ciążowej supresji. Podkreśla się również, że rozwój PZT może być związany ze zjawiskiem mikročimeryzmu płodowego [143, 144].

Poporodowe zapalenie tarczycy stwierdza się u 5–10% kobiet, ale w piśmiennictwie częstość występowania PZT ocenia się na 1–22% kobiet po porodzie, co świadczy, że część przypadków tego zapalenia pozostaje nierozpoznana [142, 143]. Poporodowe zapalenie tarczycy występuje częściej u kobiet z wysokimi stężeniami przeciwciał przeciw tarczycowym, głównie aTPO w I trymestrze ciąży, u kobiet, które przeżyły to zapalenie w poprzednich ciążach, a także u kobiet z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi takim jak cukrzyca typu 1, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane, czy u pacjentek z dodatnimi przeciwciałami przeciwprzysadkowymi [2, 145].

Przebieg kliniczny PZT jest podobny do podostrego zapalenia tarczycy, ale bez zgłaszanego przez pacjentkę bólu szyi i bolesności tarczycy w badaniu palpacyjnym [146]. Objawy tyreotoksykozy mają charakter przejściowy i są znacznie mniej nasilone niż w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa. Najczęstszymi objawami w tej fazie są osłabienie i nerwowość. Objawy w fazie hipotyreozy mogą mieć różny stopień nasilenia, od pełnoobjawowej niedoczynności tarczycy z obecnością braku energii, bólów stawowych, osłabionej pamięci, suchej skóry, parestezji i nietolerancji zimna, do występowania jedynie depresji poporodowej. Przebieg PZT może być także bezobjawowy [142, 143, 145]. Wystąpienie trwałej

niedoczynności tarczycy u kobiet z PZT jest szczególnie częste, gdy faza niedoczynności tarczycy trwa powyżej 6 miesięcy, objawy niedoczynności są silnie wyrażone, stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym są wysokie, a także jest częstsze u matek starszych, wieloródek, z wywiadem utraty ciąży i dużą hipoechogenicznością tarczycy w badaniu USG [145, 146]. Jeśli nawet nie dojdzie do trwałej niedoczynności tarczycy, to ryzyko nawrotu PZT po kolejnych ciążach wzrasta do 70% po pierwszym epizodzie zapalenia, a do 25% u kobiet bez objawów dysfunkcji tarczycy tylko z podwyższonymi stężeniami przeciwciał aTPO w okresie poporodowym po pierwszej ciąży [146].

Rozpoznanie PZT opiera się na stwierdzeniu klinicznych objawów tyreotoksykozy lub niedoczynności tarczycy, podwyższonych stężeń w surowicy przeciwciał aTPO i/lub aTg, prawidłowych stężeń przeciwciał TRAb i hipoechogenicznej struktury gruczołu tarczowego u pacjentki w ciągu 12 miesięcy po porodzie lub poronieniu [2, 142, 143]. Diagnostyka różnicowa PZT polega głównie na wykluczeniu choroby Gravesa i Basedowa. W PZT objawy tyreotoksykozy występują przeważnie do 3. miesiąca po porodzie, podczas gdy w chorobie Gravesa i Basedowa objawy nadczynności tarczycy występują później, nawet po 6 miesiącach od porodu. W chorobie Gravesa i Basedowa objawy nadczynności tarczycy są silniej wyrażone niż w PZT. W badaniu fizykalnym u kobiet z chorobą Gravesa i Basedowa występują objawy, które są nieobecne u pacjentek z PZT, takie jak wole ze słyszalnym szmerem naczyniowym i orbitopatia tarczycowa. W badaniach laboratoryjnych u pacjentek z PZT nie są obecne przeciwciała TRAb i podwyższony jest stosunek stężeń w surowicy T4 do T3. W badaniu USG Doppler zwiększony przepływ naczyniowy przemawia za chorobą Gravesa i Basedowa, podobnie jak zwiększony wychwyty izotopu w badaniu scyntygraficznym tarczycy (możliwym do wykonania jedynie u pacjentek niekarmiących piersią) [69, 144, 145].

Leczenie PZT zależy od fazy choroby. W fazie tyreotoksykozy stosowanie leków przeciw tarczycowym (tionamidów) nie jest wskazane, ponieważ nadmiar HT w surowicy krwi pacjentek z PZT zależy nie od ich nadmiernej syntezy w gruczole tarczycowym, ale od ich nadmiernego uwalniania z uszkodzonego mięszu tarczycy. Leczenie PZT w tej fazie polega na stosowaniu β -adrenolityków, głównie propranololu w dawce 30–120 mg/dobę lub atenololu w dawce 25–50 mg/dobę. Mniejsze dawki β -adrenolityków stosuje się u kobiet karmiących piersią [2, 69, 143, 145]. W fazie hipotyreozy PZT należy włączyć leczenie L-tyroksyną w dawce normalizującej stężenie wolnych HT w surowicy, tak aby stężenie TSH wynosiło $< 2,5$ mIU/l, szczególnie u kobiet planujących kolejną ciążę. Leczenie L-tyroksyną należy kontynuować do roku po porodzie, a następnie

Poporodowe zapalenie tarczycy — rekomendacje i zalecenia

7.1. Rekomenduje się kontrolę (w aspekcie wystąpienia PZT) u kobiet z wysokimi stężeniami przeciwciał przeciw-tarczycowych, szczególnie w I trymestrze ciąży, u kobiet z wywiadem PZT po poprzednich ciążach, a także u kobiet ze współistniejącymi innymi chorobami autoimmunizacyjnymi.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

7.2. W grupie kobiet predysponowanych do wystąpienia PZT **zaleca się** wykonywanie kontrolnych testów tarczycowych w okresie 6 tygodni, 3, 6 i 12 miesięcy po porodzie lub poronieniu.

Słaba rekomendacja; średnia jakość dowodów (2; ●●●○)

7.3. W fazie tyreotoksykozy PZT leczenie lekami przeciw-tarczycowymi jest niewskazane; należy wykluczyć nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów (1; ●●●●)

7.4. W fazie hipotyreozy należy zastosować leczenie L-tyroksyną w dawce obniżającej stężenie TSH w surowicy < 2,5 mIU/l, szczególnie u kobiet karmiących piersią lub planujących kolejną ciążę. Próbę odstawienia leczenia L-tyroksyną można podjąć 12 miesięcy po porodzie.

Słaba rekomendacja; średnia jakość dowodów (2; ●●●○)

7.5. Obecnie brakuje wskazań do stosowania selenu u kobiet w ciąży z wysokimi stężeniami przeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy w celu zapobiegania rozwojowi PZT.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów (2; ●●○○)

podjąć próbę stopniowego odstawiania leku, szczególnie u kobiet bez czynników ryzyka rozwoju trwałej hipotyreozy. Jeżeli leczenie L-tyroksyną w fazie hipotyreozy PZT nie zostało wdrożone, należy kontrolować stężenie TSH w surowicy co 4–8 tygodni. U pacjentek po przebytych PZT należy kontrolować stężenie TSH w surowicy co 6–12 miesięcy [1, 2, 143, 145].

Poporodowemu zapaleniu tarczycy nie zapobiegały stosowane w czasie ciąży lub okresie poporodowym preparaty L-tyroksyny lub jodu. Wyniki małego badania (obejmującego łącznie 54 kobiety) wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i okresie poporodowym L-selenometioniny w dawce 83 µg/dobę. Leczenie selenem prowadziło do obniżenia stężeń przeciwciał przeciw-tarczycowych w surowicy oraz zapobiegało rozwojowi PZT [137]. Dane te są jednak niewystarczające, by zalecić suplementowanie selenu w okresie ciąży oraz przez kobiety w wieku rozrodczym [147]. Podkreśla się także możliwe dobroczynne działanie witaminy D w zapobieganiu rozwojowi PZT, choć mechanizm tego działania pozostaje niewyjaśniony [145].

8. Wole guzkowe

Częstość występowania wola guzkowego w czasie ciąży w zależności od badanej populacji sięga około 3–30% [148]. 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 [2, 149]. Istotny jest wywiad i ocena czynników ryzyka obejmujących między innymi rodzinne występowanie raka tarczycy (rdzeniastego i nierdzeniastego), ekspozycja na promieniowanie jonizujące w okolicy szyi i głowy czy obecność powiększonych węzłów chłonnych. Należy przeprowadzić badanie fizykalne, ocenić funkcję tarczycy (TSH, FT4), w przypadku niedoczynności tarczycy wskazane jest oznaczenie przeciwciał przeciw-tarczycowych, a przy podejrzeniu raka rdzeniastego — kalcytoniny. Nie ma wskazań do rutynowej oceny stężenia kalcytoniny, podobnie nie rekomenduje się oznaczania stężenia tyreoglobuliny [2]. Podstawowe badania diagnostyczne obejmują USG i biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) pod kontrolą USG. Wskazania do BAC nie odbiegają od ogólnie przyjętych zasad [149, 150]. Ocena cytologiczna oparta jest na *Bethesda System for Reporting of Thyroid Cytopathology* [151]. Klasyfikacja Bethesda wyróżnia 6 kategorii rozpoznaw: I — biopsja niediagnostyczna, II — zmiana łagodna, III — zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS/AUS), IV — podejrzenie nowotworu pęcherzykowego, V — podejrzenie złośliwości, VI — zmiana złośliwa. Kategorie te różnią się ryzykiem złośliwości wynoszącym w populacji polskiej odpowiednio I: 5–10%, II: 1%, III: 2,4–5,2%, IV: 8,2–19%, V: 75% i VI: 95–100% [149]. Uważa się, że ciąża nie wpływa na obraz cytologiczny biopsji tarczycy, ale dotychczas nie opublikowano wyników badań prospektywnych, które porównywałyby wyniki badań

cytologicznych u kobiet ciężarnych i nieciężarnych. Podobnie, nie ma opublikowanych danych odnośnie stosowania uzupełniających badań molekularnych w diagnostyce guzków tarczycy u kobiet w ciąży. Uważa się za niewykluczony wpływ ciąży na ekspresję genów, co może oddziaływać na wiarygodność testów molekularnych wykorzystujących badanie RNA. Mniej prawdopodobny jest wpływ na wynik testu opartego na badaniu DNA. Z tego powodu ATA nie rekomenduje testów molekularnych w przedoperacyjnej diagnostyce guzków tarczycy w ciąży [2]. Badania radioizotopowe są bezwzględnie przeciwwskazane podczas ciąży.

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 przy-

padku bezwzględnych wskazań do operacyjnego leczenia wola guzkowego. Ze względu na stosunkowo niskie ryzyko nowotworu złośliwego, gdy wynik badania cytologicznego wskazuje na guzek nieokreślony (*indeterminate nodule*; Bethesda III AUS/FLUS; Bethesda IV lub Bethesda V), nie jest wymagane skierowanie do leczenia operacyjnego w czasie ciąży, o ile nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych lub objawów sugerujących przerzuty odległe. Nie ma też wskazań do rutynowego leczenia kobiet z nietoksycznym wolem guzkowym L-tyroksyną [2].

Doświadczenia polskie

W przeprowadzonych w latach 2007–2009 badaniach (dane niepublikowane, udostępnione za zgodą i dzięki uprzejmości Prof. Z. Szybińskiego), obejmujących

Wole guzkowe — rekomendacje i zalecenia

8.1. Wskazania do wykonania BAC guzka tarczycy oraz kryteria wyboru guzka do BAC u kobiet ciężarnych są takie same jak u ogólnej populacji. Biopsję aspiracyjną cienkoigłową tarczycy można wykonać niezależnie od okresu ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów
(1; ●●●○)

8.2. U kobiet, u których supresja TSH utrzymuje się powyżej 16. tc., BAC guzka tarczycy może być odroczone do okresu poporodowego.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów
(1; ●●○○)

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

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów
(1; ●●●○)

8.4. Nie ma dowodów na konieczność rutynowego oznaczania kalcytoniny u kobiet ciężarnych z guzkiem tarczycy.

Brak rekomendacji; niewystarczająca jakość dowodów
(○○○○)

8.5. Badania izotopowe są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów
(1; ●●●●)

8.6. U pacjentek w ciąży z niepodejrzonym onkologicznie wynikiem BAC tarczycy (Bethesda II, Bethesda III, Bethesda IV) nie ma wskazań do stosowania L-tyroksyny.

Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów
(2; ●●○○)

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

Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów
(1; ●●●●)

8.8. Ciężarne z guzkiem tarczycy cytologicznie łagodnym (Bethesda II) powinny być monitorowane według ogólnie przyjętych zasad.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów
(1; ●●●○)

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

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów
(1; ●●○○)

8.10. Ciężarne z nieokreślonym guzkiem (*indeterminate nodule*) w BAC (Bethesda III AUS/FLUS; Bethesda IV lub Bethesda V) rutynowo nie wymagają leczenia operacyjnego w czasie ciąży, o ile nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych lub objawów sugerujących przerzuty odległe.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów
(1; ●●●○)

8.11. U ciężarnych z rozpoznaniem guzka nieokreślonego w BAC (Bethesda III AUS/FLUS; Bethesda IV lub Bethesda V), u których istnieje kliniczne podejrzenie agresywnego przebiegu choroby, można rozważyć leczenie operacyjne w II trymestrze ciąży.

Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów
(2; ●●○○)

8.12. W kobiet w ciąży nie rekomenduje się badań molekularnych w uzupełnieniu diagnostyki guzków tarczycy cytologicznie nieokreślonych.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów
(1; ●●○○)

ponad 500 kobiet zamieszkujących obszary Polski południowo-wschodniej, wykazano powiększenie gruczołu tarczowego u około 9%, zaś wole guzkowe u 13% ciężarnych [1].

9. Rak tarczycy

Dane na temat częstości występowania raka tarczycy w guzkach wykrytych podczas ciąży są skąpe i sprzeczne — waha się ona w zakresie 8–43%, co wynika najpewniej z małej liczebności i preselekcji badanych grup kobiet [2, 148, 152].

Gdy wynik badania cytologicznego bioptatu tarczycy wskazuje na nowotwór złośliwy, można rozważyć zabieg operacyjny. Decyzja o czasie leczenia zależy od typu histologicznego nowotworu, stopnia jego zaawansowania, wieku ciążowego i preferencji pacjentki. Optymalnym okresem do przeprowadzenia tyreoidektomii — w przypadku raka zróżnicowanego lub rdzeniastego — jest II trymestr ciąży (poniżej 24. tc.). Operacja w I trymestrze może wiązać się z ryzykiem uszkodzenia płodu (wpływ na organogenezę), natomiast operacja w III trymestrze — z ryzykiem przedwczesnego porodu [2]. W przypadku raka brodawkowego tarczycy, rozpoznanego we wczesnej ciąży, gdy wymiary guzka są stabilne i nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych, operację można odroczyć do okresu poporodowego. W sytuacji, gdy stwierdza się istotny wzrost guza (> 50% objętość i > 20% w co najmniej 2 wymiarach), dane kliniczne sugerują agresywny przebieg choroby lub obecne są potwierdzone cytologicznie przerzuty do węzłów chłonnych, należy rozważyć leczenie operacyjne w II trymestrze ciąży [150].

W przypadku raka rdzeniastego tarczycy rozpoznanego we wczesnej ciąży, zaleca się leczenie operacyjne w II trymestrze ciąży. Należy pamiętać o badaniu w kierunku mutacji protoonkogenu *RET* w celu wykluczenia postaci rodzinnej choroby, a u osób z postacią rodzinną choroby — o wykluczeniu guza chromochłonnego przed operacją tarczycy.

W przypadku rozpoznania raka anaplastycznego tarczycy, z uwagi na agresywny przebieg i złe rokowanie, leczenie operacyjne powinno być przeprowadzone niezależnie od czasu trwania 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

niż w ogólnej populacji, niezależnie od przyczyny zabiegu operacyjnego. Zgodnie z wynikami amerykańskiego badania populacyjnego z 2009 r. u chorych poddanych operacji w trakcie ciąży ryzyko powikłań endokrynologicznych (niedoczynność przytarczyc, tężyczka, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego) i ogólnych jest większe, pacjentki dłużej przebywają w szpitalu, a hospitalizacja wiąże się z większym obciążeniem budżetu płatnika. Ryzyko powikłań dla matki i płodu wynosi odpowiednio 4,5% i 5,5% [153]. Inne dane, pochodzące z badań obejmujących mniejszą liczbę chorych, których większość poddano leczeniu operacyjnemu w II trymestrze ciąży, nie wskazują jednak na zwiększone ryzyko ani u matki, ani u płodu [150, 154–156].

W przypadku decyzji o przesunięciu terminu leczenia operacyjnego z powodu zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) na okres poporodowy, pacjentki, u których stężenie TSH wynosi ≥ 2 mIU/l, powinny otrzymać L-tyroksynę w dawce powodującej obniżenie TSH do poziomu 0,3–2,0 mIU/l [2]. Wyższe dawki L-tyroksyny, powodujące pełną supresję TSH, nie są rekomendowane ze względu na ryzyko wywołania jatrogennej tyreotoksykozy [2, 150].

U kobiet uprzednio leczonych z powodu ZRT kontynuuje się terapię L-tyroksyną według ogólnie ustalonych zasad [149, 150], utrzymując stężenie FT4 w górnym zakresie wartości referencyjnych dla ciąży. Wymaga to zwykle zwiększenia dotychczas stosowanej dawki L-tyroksyny od około 10% (w I trymestrze ciąży) do około 25–30% (w III trymestrze) [99, 157].

U chorych z niepełną strukturalną i niepełną biochemiczną odpowiedzią na leczenie oraz u chorych z grupy wysokiego ryzyka stężenie TSH należy utrzymywać < 0,1 mIU/l. U pacjentek z grupy niskiego ryzyka, u których uzyskano doskonałą odpowiedź na leczenie z nieoznaczalnym stężeniem tyreoglobuliny, przeciwciał aTg oraz prawidłowymi wynikami badań obrazowych, oraz u pozostałych chorych, u których kryteria doskonałej odpowiedzi na leczenie są spełnione przez co najmniej 5 lat, można zrezygnować z leczenia supresyjnego i utrzymywać wartości TSH w dolnej połowie normy. U pozostałych chorych należy utrzymywać stężenie TSH między 0,1 a 0,4 mIU/l.

U noworodka matki leczonej w czasie ciąży supresyjnymi dawkami L-tyroksyny z powodu ZRT 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).

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 radiojodem nie zwiększa ryzyka niepłodności [158], nie wpływa na przebieg ciąży, sposób rozwiązania i czas porodu, ryzyko poronienia czy przedwczesnego porodu, częstość występowania wad wrodzonych, martwych urodzeń czy śmiertelność noworodków [159, 160]. Zaleca się odroczenie koncepcji o co najmniej 6 miesięcy od leczenia radiojodem [2], ponieważ po tym okresie czasu leczenie radiojodem nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych lub poronienia [161].

Leczenie radiojodem w okresie ciąży i karmienia piersią jest bezwzględnie przeciwwskazane. Postępowanie zalecane przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej (IAEA, *International Atomic Energy Agency*) w przypadkach nieumyślnego podania radiojodu ciężarnej zależy od czasu trwania ciąży. Jeżeli radiojod został przyjęty po 12.–13. tc., jest on pochłonięty przez tarczycę płodu, co skutkuje płodową/novorodkową niedoczynnością tarczycy. Podanie ciężarnej 60–130 mg jodku potasu jest rekomendowane jedynie, gdy ciążę potwierdzono w okresie krótszym niż 12 godzin od przyjęcia radiojodu. Takie postępowanie częściowo blokuje wychwyt radiojodu przez tarczycę płodu. Jeżeli ciężarna otrzymała radiojod przed 12. tc., nie ma ryzyka uszkodzenia tarczycy płodu. W takim przypadku ryzyko dla płodu wiąże się z napromienieniem całego ciała wynikającym z emisji promieniowania gamma przez mocz zalegający w pęcherzu (50–100 mGy/GBq podanej aktywności ¹³¹I). Konieczne jest wówczas odpowiednie nawodnienie chorej i zalecenie częstego oddawania moczu [2].

Laktację należy zakończyć na około 1–2 miesiące przed planowanym terminem terapii radiojodem z uwagi na zwiększoną dawkę pochłoniętą promieniowania dla gruczołu piersiowego.

Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) stosuje się jedynie w przypadkach zaawansowanego ZRT opornego na leczenie radiojodem (sorafenib, lenwatynib) lub zaawansowanego raka rdzeniastego (wandetanib, kabozantynib) w wąskiej grupie chorych, u których stwierdzono progresję choroby w badaniach obrazowych. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano działanie teratogenne tych leków, brakuje jednak danych dotyczących ludzi. W kazuistycznym doniesieniu z 2018 r. nie opisano istotnych powikłań dla płodu wynikających ze stosowania wandetanibu w ciąży u chorej z rozpoznaniem zespołu MEN 2B (*multiple endocrine neoplasia*) [162]. Zgodnie z rekomendacjami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) kobiety stosujące te leki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku dla płodu. Agencja poleca unikać ciąży u chorych otrzymujących sorafenib, a jednoznacznie re-

komenduje stosowanie antykoncepcji u kobiet otrzymujących lenwatynib, ponieważ lek powoduje uszkodzenie płodu. Wandetanib i kabozantynib są traktowane jako leki kategorii D (stanowią ryzyko dla płodu, ale dodatni bilans korzyści do ryzyka może uzasadniać kontynuację terapii w ciąży). Sorafenib również należy do kategorii D, ale FDA zaleca unikać stosowania go u kobiet w ciąży. Nie ma żadnych informacji wskazujących, że dodatni bilans korzyści do ryzyka mógłby uzasadniać podawanie tego leku ciężarnym. Ciąża stanowi przeciwwskazanie dla stosowania lenwatynibu. Nie zaleca się leczenia z zastosowaniem TKI w trakcie laktacji.

Wyniki ostatnio opublikowanej analizy wykazały, że u chorych na raka tarczycy ryzyko cięcia cesarskiego, przedterminowego porodu, urodzenia dziecka z małą lub dużą masą urodzeniową, urodzenia martwego dziecka, odklejenia łożyska lub łożyska przoduującego nie jest większe niż u kobiet, które nie przeżyły raka tarczycy. U chorych z rakiem tarczycy w wywiadzie występuje jednak znamienne wyższe ryzyko krwotoku poporodowego [163], krwawienia w trakcie ciąży [164], zakrzepicy żyłnej [165], pacjentki te częściej wymagają transfuzji krwi, mają nieprawidłowe stężenie glukozy lub chorują na cukrzycę ciążową [164]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że kobiety z rakiem tarczycy w wywiadzie są starsze, częściej występuje u nich nadciśnienie i cukrzyca rozpoznane przed ciążą niż kobiety, które nie zachorowały na raka tarczycy [166].

Wpływ ciąży na przebieg raka tarczycy

Pytanie, czy ciąża wpływa na progresję i prognozę świeżo wykrytego w jej trakcie raka tarczycy oraz czy zwiększa ryzyko progresji lub nawrotu raka rozpoznanego przed ciążą jest w dalszym ciągu otwarte, ponieważ liczba opublikowanych danych jest niewielka, pochodzi głównie z analiz retrospektywnych [167–173], a brakuje badań prospektywnych. Istniejące publikacje należy rozpatrywać w zależności od typu histologicznego raka. W odniesieniu do najczęstszego ZRT w analizach obejmujących duże grupy chorych nie obserwowano różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bezobjawowego pomiędzy kobietami, u których raka tarczycy wykryto w ciąży lub w pierwszym roku po porodzie, w porównaniu z kobietami, u których raka tarczycy rozpoznano bez związku z ciążą [168–170, 172]. Nie jest to zaskakujące, ponieważ u zdecydowanej większości kobiet (99% wg ATA [2]), zarówno ciężarnych, jak i nieciężarnych, rozpoznanie jest stawiane w najniższym stadium choroby (stopień pierwszy wg TNM). Co ważniejsze, żadne z powyższych badań nie wskazuje, że odroczenie terminu operacji na okres po porodzie ma negatywny wpływ na przeżycie. Nie stwierdzono również wpływu niedawno przebytej ciąży na obecność cech wysokiego ryzyka, w tym na

wielkość guza, obecność nacieku pozataarczycowego, stopień zaawansowania choroby (przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty odległe) oraz stan choroby w chwili ostatniej wizyty i 5-letnie przeżycie zależne od raka u kobiet, u których raka tarczycy rozpoznano w okresie 5 lat przed do 9 miesięcy po ciąży [174]. Jednak dostępne są również wyniki analiz, w których ryzyko nawrotu lub przetrwałej choroby jest istotnie wyższe w grupie chorych, u których raka tarczycy rozpoznano w ciąży, niż w grupie pozostałych chorych na raka tarczycy [167, 171]. Należy jednak podkreślić, że obie analizy jako nawrót/przetrwałą chorobę traktowały również podwyższone stężenie tyreoglobuliny i stężenie przeciwciał aTg bez obecności choroby strukturalnej.

Nie udokumentowano niekorzystnego wpływu ciąży na przebieg ZRT rozpoznanego przed ciążą [148, 173, 175–177]. W grupie 235 kobiet z ZRT leczonych jeszcze przed zajściem w ciążę, u których ocenę dynamiki

choroby przeprowadzono 3–12 miesięcy po porodzie, nie obserwowano progresji choroby u żadnej z osób z doskonałą, nieokreśloną i niepełną biochemiczną odpowiedzią na leczenie. Progresję ZRT pod postacią wzrostu ognisk choroby o co najmniej 3 mm lub pojawienia się nowych ognisk raka stwierdzono u 11 spośród 38 chorych z niepełną strukturalną odpowiedzią na leczenie, ale jedynie 3 osoby z tej grupy wymagały dalszej terapii z tego powodu [173]. Podobne wyniki przedstawiono w innych analizach obejmujących mniejsze grupy chorych [176, 177].

Dane dotyczące wpływu ciąży na przebieg raka rdzeniastego i anaplastycznego nie są znane [2].

Doświadczenia polskie

U kobiet leczonych supresyjnymi dawkami L-tyroksyny z powodu ZRT konieczne jest zwiększenie dawki L-tyroksyny o około 30% [157].

Rak tarczycy — rekomendacje i zalecenia

9.1. Rak tarczycy rozpoznany na podstawie BAC w czasie ciąży

9.1.1. Rak brodawkowaty tarczycy wykryty we wczesnej ciąży powinien być monitorowany ultrasonograficznie. Postępowanie zależy od zaawansowania choroby — wielkości wykrytego guzka. Jeżeli obserwuje się istotny wzrost guzka przed 24.–26. tc. lub obecne są potwierdzone cytologicznie przerzuty do węzłów chłonnych, należy rozważyć zabieg operacyjny w II trymestrze ciąży. Jeżeli wymiary guzka są stabilne lub raka tarczycy rozpoznano w drugiej połowie ciąży, operację można odłożyć na okres poporodowy.

Słaba rekomendacja; niska jakość dowodów (2; ●●○○)

9.1.2. U chorych leczonych zachowawczo, u których stężenie TSH wynosi ≥ 2 mIU/l, można rozważyć włączenie L-tyroksyny w dawce pozwalającej na utrzymanie stężenia TSH w granicach 0,3–2,0 mIU/l.

Słaba rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów (2; ●○○○)

9.1.3. Niskoźródnicowany rak tarczycy — ponieważ opóźnienie leczenia może wiązać się z niekorzystnym wpływem na przebieg choroby, należy rozważyć leczenie operacyjne w II trymestrze ciąży, po uwzględnieniu wszystkich czynników klinicznych.

Silna rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów (1; ●○○○)

9.1.4. Rak rdzeniasty tarczycy — ponieważ opóźnienie leczenia może wiązać się z niekorzystnym wpływem na przebieg choroby, należy rozważyć leczenie

operacyjne w II trymestrze ciąży, po uwzględnieniu wszystkich czynników klinicznych.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów (1; ●●○○)

9.1.5. Rak anaplastyczny tarczycy — tyreoidectomię należy przeprowadzić niezależnie od wieku ciążowego.

Silna rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów (1; ●○○○)

9.2. Rak tarczycy rozpoznany przed ciążą

9.2.1. Monitorowanie przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy

9.2.1.1. U chorych, u których uzyskano doskonałą odpowiedź na leczenie (nieoznaczalne stężenie tyreoglobuliny, nieobecne przeciwciała aTg, brak cech choroby strukturalnej w badaniach obrazowych), nie ma potrzeby wykonywania USG szyi i monitorowania stężenia tyreoglobuliny w trakcie ciąży.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

9.2.1.2. Chore, u których uzyskano niepełną biochemiczną lub niepełną strukturalną odpowiedź na leczenie, oraz chore z przetrwałą lub nawrotową chorobą powinny być monitorowane poprzez USG szyi i oznaczenie stężenia tyreoglobuliny.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

9.2.2. Leczenie L-tyroksyną

9.2.2.1. U pacjentek uprzednio leczonych z powodu ZRT należy kontynuować leczenie L-tyroksyną.

Wartość docelowego stężenia TSH, uzależniona od zaawansowania choroby, ryzyka nawrotu i odpowiedzi na leczenie, powinna być taka sama jak w okresie przed ciążą, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami [2, 149]. Dawki supresyjne L-tyroksyny w czasie ciąży wymagają zwykle zwiększenia o 10–30%. Stężenie TSH należy oznaczać co około 4 tygodnie do 24.–26. tc. i co najmniej raz pomiędzy 26. a 32. tc.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

9.2.2.2. U chorych z rozpoznaniem ZRT z niepełną strukturalną i biochemiczną odpowiedzią na leczenie oraz u chorych z grupy wysokiego ryzyka stężenie TSH należy utrzymywać < 0,1 mIU/l.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

9.2.2.3. U chorych z grupy niskiego ryzyka z rozpoznaniem ZRT, u których uzyskano doskonałą odpowiedź na leczenie z nieznaczalnym stężeniem tyreoglobuliny, przeciwciał aTg oraz prawidłowymi wynikami badań obrazowych oraz u pozostałych chorych, u których kryteria doskonałej odpowiedzi na leczenie są spełnione przez co najmniej 5 lat, można zrezygnować z leczenia supresyjnego

go i utrzymywać wartości TSH w dolnej połowie normy.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

9.2.2.4. U pozostałych chorych z rozpoznaniem ZRT należy utrzymywać stężenie TSH w przedziale 0,1–0,4 mIU/l.

Silna rekomendacja; niska jakość dowodów (1; ●●○○)

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

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

9.3. Leczenie radiojodem ZRT można przeprowadzić dopiero 1–2 miesiące po zakończeniu laktacji.

Silna rekomendacja; średnia jakość dowodów (1; ●●●○)

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

Słaba rekomendacja; bardzo niska jakość dowodów (2; ●○○○)

10. Czynność tarczycy a zaburzenia płodności

Niepłodność definiuje się jako niemożność zajścia w ciążę w ciągu 12 miesięcy regularnego współżycia seksualnego bez zabezpieczenia. Dotyczy ona 7–15,5% kobiet w wieku reprodukcyjnym [178].

Związek zaburzeń funkcji tarczycy z ograniczoną płodnością jest tematem osobnych wytycznych ETA opublikowanych w 2021 r. [17]. Eksperti PTE również uznali, że waga problemu i obszerność zagadnienia wymaga przygotowania osobnego dokumentu poświęconego tej tematyce (Gietka-Czernel M. i wsp.; w przygotowaniu).

Podsumowanie wytycznych dotyczących postępowania w chorobach tarczycy w ciąży

Przygotowane przez polskich ekspertów wytyczne dotyczące postępowania w chorobach tarczycy w ciąży powstały na podstawie rekomendacji towarzystw międzynarodowych opublikowanych w latach 2007–2017 [2, 86–89] oraz wyników najnowszych badań klinicznych czy metaanaliz, które — ze względu na ich niedawną datę publikacji — nie wpłynęły jeszcze na treść wytycznych międzynarodowych. Obecne wytyczne stanowią jednocześnie aktualizację poprzednich polskich wytycznych sprzed 10 lat [1].

Istotna wartość obecnych rekomendacji wynika z uwzględnienia znaczącego wpływu chorób tarczycy na mechanizmy prokreacji oraz faktu, że choroby te, głównie dysfunkcje tarczycy i przeciwciała przeciw-tarczycowe w podwyższonym stężeniu, stwierdza się u kobiet w wieku prokreacyjnym szczególnie często.

Najważniejsze rekomendacje i wytyczne dotyczące poszczególnych zagadnień omawianych w obecnym opracowaniu:

Interpretacja badań laboratoryjnych czynności tarczycy w ciąży

— Przy interpretacji wyników badań hormonalnych dotyczących tarczycy u kobiet ciężarnych i następczym podejmowaniu decyzji terapeutycznych rekomenduje się oznaczenia stężenia TSH i wolnych HT,

z uwzględnieniem wpływu zmian fizjologicznych związanych z przebiegiem ciąży, a także wpływu stosowanych leków.

Zalecenia dotyczące badań przesiewowych wykonywanych w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy

- Zaleca się rutynowe oznaczanie stężenia TSH u kobiet planujących ciążę, a także w I trymestrze ciąży oraz u pacjentek leczonych z powodu niepłodności. Choć większość autorów nie rekomenduje oznaczania wolnych HT jako badania przesiewowego, znajomość stężenia FT4 i FT3 u kobiet ciężarnych może okazać się w wielu przypadkach bardzo przydatna.
- Jakkolwiek aktualne rekomendacje nie zalecają przesiewowego oznaczania stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym, tym niemniej u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę występuje wiele przypadków, w których takie oznaczenie może okazać się korzystne. Obejmuje to także przeciwciała TRAb, których oznaczanie u kobiet w pierwszej połowie ciąży jest przydatne do różnicowania przejściowej tyreotoksykozy ciężarnych z chorobą Gravesa i Basedowa. Przede wszystkim jednak świadomość występowania przeciwciał TRAb oraz ich charakteru (pobudzającego bądź hamującego receptor) może okazać się niezwykle pomocna w ocenie stanu hormonalnego tarczycy płodu, a następnie noworodka. Niestety, nadal oznaczanie rodzaju przeciwciał TRAb nie jest szeroko dostępne.

Profilaktyka jodowa

- Rekomenduje się, aby wszystkie zamieszkujące Polskę kobiety planujące ciążę, ciężarne oraz w okresie laktacji przyjmowały leki albo suplementy zawierające jod w dawce dobowej 150 μg . W przypadku pacjentek z niedoczynnością tarczycy leczonych L-tyroksyną można rozważyć mniejsze dawki jodu. Wynika to z faktu, iż zawartość jodu w odniesieniu do masy cząsteczki soli sodowej L-tyroksyny wynosi w przybliżeniu 64%. Oznacza to, że każda przyjęta tabletkę L-tyroksyny zawierająca 100 μg leku dostarcza 64 μg jodu.

Niedoczynność tarczycy

- Badania oceniające czynność tarczycy należy wykonywać u każdej kobiety w ciąży przynajmniej jeden raz, najlepiej na początku ciąży. Bezwzględnie konieczna jest ocena funkcji tarczycy u kobiet z podwyższonym ryzykiem ujawnienia się w ciąży niedoczynności tarczycy.
- Leczenie z zastosowaniem L-tyroksyny w ciąży należy rozpocząć w przypadku stężenia TSH powyżej górnej granicy wartości referencyjnych (obecnie szacowana dla populacji polskich kobiet na poziomie 3,18 mIU/l). Jeśli stężenie TSH w I trymestrze ciąży mieści się w przedziale pomiędzy 2,5 mIU/l a 3,18 mIU/l i nie podjęto leczenia L-tyroksyną — pacjentka wymaga skrupulatnego monitorowania.
- Jednoznacznie rekomenduje się leczenie w ciąży pełnoobjawowej niedoczynności tarczycy.
- W trakcie leczenia substytucyjnego L-tyroksyną docelowe stężenie TSH powinno znajdować w dolnym przedziale wartości referencyjnych specyficznych dla ciąży. Jeśli takie wartości nie są wyznaczone, stężenie TSH powinno wynosić zawsze $< 2,5$ mIU/l.
- Leczenie niedoczynności tarczycy w ciąży polega na podawaniu doustnie preparatów L-tyroksyny jako jedyne leku (w monoterapii).
- W przypadku podejrzenia ciąży, a zwłaszcza od momentu jej potwierdzenia, pacjentki z niedoczynnością tarczycy leczone L-tyroksyną powinny zwiększyć dawkę leku o około 20–30%.
- Jeśli do leczenia niedoczynności tarczycy stosuje się płynną formę L-tyroksyny (lek w tej postaci jest również dostępny od niedawna w Polsce), należy pamiętać, iż wartości stężeń TSH i FT4 odpowiadające optymalnej terapii substytucyjnej osiąga się mniejszą dawką L-tyroksyny niż ta, która musi zostać zastosowana w przypadku użycia tego hormonu w postaci tabletek. Wiąże się to z ominięciem fazy rozpuszczania tabletki poprzedzającej fazę wchłaniania samego leku.
- Jeśli niedoczynność tarczycy rozpoznano w trakcie trwania ciąży, należy natychmiast zastosować szacowane dawki docelowe L-tyroksyny (nie zaleca się stopniowego dochodzenia do dawki docelowej). W tym przypadku szczególne zastosowanie może mieć płynna postać L-tyroksyny, której wchłanianie przebiega szybciej niż wchłanianie leku w postaci tabletek.

Nadczynność tarczycy

- U pacjentek z nadczynnością tarczycy rozpoznaną w okresie przedkoncepcyjnym rekomenduje się uzyskanie trwałej eutyreozy przed rozpoczęciem starań o ciążę.
- Zaleca się dokładne omówienie z pacjentką planującą ciążę dostępnych metod leczenia nadczynności tarczycy i ich wpływu na przebieg ciąży oraz rozwój płodu.
- W przypadku podejrzenia ciąży należy dążyć do jak najwcześniejszego jej potwierdzenia i kontaktu z prowadzącym endokrynologiem w celu zmodyfikowania stosowanego leczenia.
- U pacjentek z niskim ryzykiem nawrotu nadczynności tarczycy zaleca się rozważenie odstawienia leków przeciwtarczycowych w I trymestrze ciąży.
- Rekomenduje się stosowanie możliwie najniższych dawek leków przeciwtarczycowych, które utrzymują stężenie FT4 w docelowym zakresie, czyli w zakresie górnych wartości przedziału referencyjnego, ale poniżej górnej granicy normy.
- Leczenie radiojodem nadczynności tarczycy w ciąży oraz podczas okresu karmienia piersią jest bezwzględnie przeciwwskazane.
- U pacjentek leczonych aktualnie lub w przeszłości z powodu choroby Gravesa i Basedowa, a także pacjentek, które w przeszłości urodziły dziecko z noworodkową nadczynnością tarczycy, rekomenduje się monitorowanie w ciąży stężenia TRAb oraz ocenę dobrostanu płodu za pomocą USG.

Przeciwciała przeciwtarczycowe — wpływ na prokreację

- Oznaczenie przeciwciał aTPO rekomenduje się u kobiet w ciąży lub planujących ciążę, u których stwierdza się podwyższone ryzyko choroby autoimmunizacyjnej tarczycy (np. wynikające z wywiadu rodzinnego) lub ryzyko wystąpienia dysfunkcji tarczycy (np. z powodu zastosowanego wcześniej leczenia jodem radioaktywnym albo leczenia chirurgicznego).
- U kobiet planujących ciążę z izolowanym podwyższonym stężeniem aTPO i/lub aTg (czyli u kobiet ze stężeniami wolnych HT i TSH mieszczących się w przedziale referencyjnym) rekomenduje się oznaczanie stężenia TSH co 6 miesięcy, a u kobiet ciężarnych — według schematu zalecanego dla niedoczynności tarczycy.
- U kobiet ciężarnych z granicznym stężeniem TSH podwyższone stężenie aTPO i/lub aTg przemawia za włączeniem leczenia L-tyroksyną.

Wole guzkowe i nowotwory tarczycy

- U ciężarnych z wolem guzkowym wskazania do wykonania badania USG i BAC tarczycy są takie same jak w populacji ogólnej.
- Ciężarne z guzkiem tarczycy/ogniskiem w badaniu USG, które okazało się w badaniu cytologicznym zmianą łagodną, powinny być monitorowane według ogólnie przyjętych zasad.
- Leczenie operacyjne wola guzkowego w czasie ciąży można przeprowadzić w II trymestrze ciąży jedynie w przypadku bezwzględnych wskazań do tego typu terapii.
- Rozpoznanie raka brodawkowatego tarczycy w ciąży wymaga monitorowania ultrasonograficznego i — w przypadku progresji choroby nowotworowej — rozważenia leczenia operacyjnego w II trymestrze ciąży, bądź — u chorych z TSH > 2 mIU/l leczonych zachowawczo — rozważenia podawania L-tyroksyny.
- U pacjentek leczonych z powodu ZRT przed ciążą, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie, w czasie ciąży konieczne jest monitorowanie ultrasonograficzne i oznaczanie stężenia tyreoglobuliny.
- U pacjentek uprzednio leczonych z powodu raka zróżnicowanego tarczycy dawkę L-tyroksyny należy zwiększyć o 10–30% po potwierdzeniu ciąży, przyjmując założenie, że wartość docelowego stężenia TSH uzależniona od zaawansowania choroby, ryzyka nawrotu i odpowiedzi na leczenie powinna być taka sama, jaką stwierdzano przed ciążą.

Poporodowe zapalenie tarczycy

- Czynniki ryzyka poporodowego zapalenia tarczycy są: obecność przeciwciał przeciwtarczycowych (głównie aTPO), potwierdzone w wywiadzie występowanie poporodowego zapalenia tarczycy po poprzednich ciążach oraz inne choroby autoimmunizacyjne.

- U pacjentek z czynnikami ryzyka poporodowego zapalenia tarczycy obowiązuje monitorowanie w kierunku dysfunkcji tarczycy w okresie poporodowym.
- Faza tyreotoksykozy wymaga wykluczenia choroby Gravesa i Basedowa, a w fazie hipotyreozy często konieczne jest leczenie L-tyroksyną.

Kierunki przyszłych badań, które pomogą zoptymalizować postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u kobiet z chorobą tarczycy w okresie planowania ciąży, w ciąży i w okresie poporodowym

Choć wiedza dotycząca niekorzystnego wpływu chorób tarczycy na prokreację jest ogromna, to nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia wielu badań, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, które pomogą zoptymalizować postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u kobiet z chorobą tarczycy w okresie przed-koncepcyjnym, w ciąży i w okresie poporodowym.

Główne kierunki badawcze, które powinny być podjęte w najbliższych latach, zaproponowane przez autorów ostatnich rekomendacji ATA z 2017 r. [2] oraz przez autorów obecnych wytycznych, są następujące:

- określenie wpływu suplementacji jodu u ciężarnych z prawidłową/nieprawidłową czynnością tarczycy na organizm matki i płodu;
- określenie wpływu suplementacji jodu w czasie laktacji na funkcję tarczycy niemowlęcia i funkcje poznawcze dziecka;
- określenie bezpiecznej górnej granicy ilości jodu spożywanego przez kobiety w okresie ciąży i laktacji;
- regularne monitorowanie stanu zaopatrzenia w jod kobiet ciężarnych i karmiących w Polsce;
- określenie czynników pomocnych w podjęciu decyzji o wdrożeniu lub niewdrożeniu leczenia L-tyroksyną w przypadku „kontrowersyjnych” wartości TSH (zbliżonych do wartości 2,5 mIU/l bądź zbliżonych do górnej granicy wartości referencyjnych specyficznych dla ciąży);
- określenie wpływu L-tyroksyny stosowanej we wczesnym okresie ciąży u kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy bądź z tak zwanym wysokim prawidłowym TSH lub z izolowaną hipotyroksynemią na iloraz inteligencji potomstwa;
- określenie (w prospektywnych badaniach randomizowanych), czy stosowanie L-tyroksyny u ciężarnych z tak zwanym izolowanym procesem autoimmunizacyjnym (z dodatnimi przeciwciałami aTPO i/lub aTg, w stanie eutyreozy) może zapobiec poronieniom i przedwczesnym porodom;
- określenie czy stosowanie L-tyroksyny u kobiet w wieku reprodukcyjnym z izolowanym procesem autoimmunizacyjnym może mieć korzystny wpływ na płodność;
- określenie mechanizmów odpowiedzialnych za niekorzystne zdarzenia dotyczące ciąży u kobiet z dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi (badania doświadczalne i kliniczne);
- określenie wpływu dodatnich przeciwciał aTg na prokreację;
- precyzyjne określenie wskazań do oznaczania przeciwciał TRAb w ciąży;
- precyzyjne określenie wskazań do leczenia L-tyroksyną u ciężarnych z izolowaną hipotyroksynemią;
- określenie optymalnych docelowych wartości FT4 u ciężarnych w trakcie leczenia farmakologicznego nadczynności tarczycy;
- ustalenie precyzyjnych kryteriów pozwalających na odstąpienie od leczenia z użyciem leków przeciwtarczycowych w pierwszym tryestrze ciąży u kobiet z nadczynnością tarczycy;
- zoptymalizowanie schematu stosowania leków przeciwtarczycowych u ciężarnych z nadczynnością tarczycy (wybór preparatu w zależności od etapu ciąży, częstość podawania i dawki);
- opracowanie sposobów różnicowania płodowej nadczynności i niedoczynności tarczycy w przypadku obecności wola u płodu;
- pozyskanie nowych dowodów w badaniach klinicznych i doświadczalnych potwierdzających ewentualną potrzebę rozszerzenia panelu testów ujętych w uniwersalnym skriningu w kierunku dysfunkcji tarczycy w ciąży.

Uwzględniając skalę zjawiska, za najważniejsze zagadnienia należy uznać zdefiniowanie czynników biochemicznych stanowiących wskazanie do rozpoczęcia leczenia L-tyroksyną i określenie wskazań do oznaczania stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych u kobiet w wieku prokreacyjnym.