
Choroby tarczycy jedną z podejrzanych przyczyn niepowodzeń położniczych

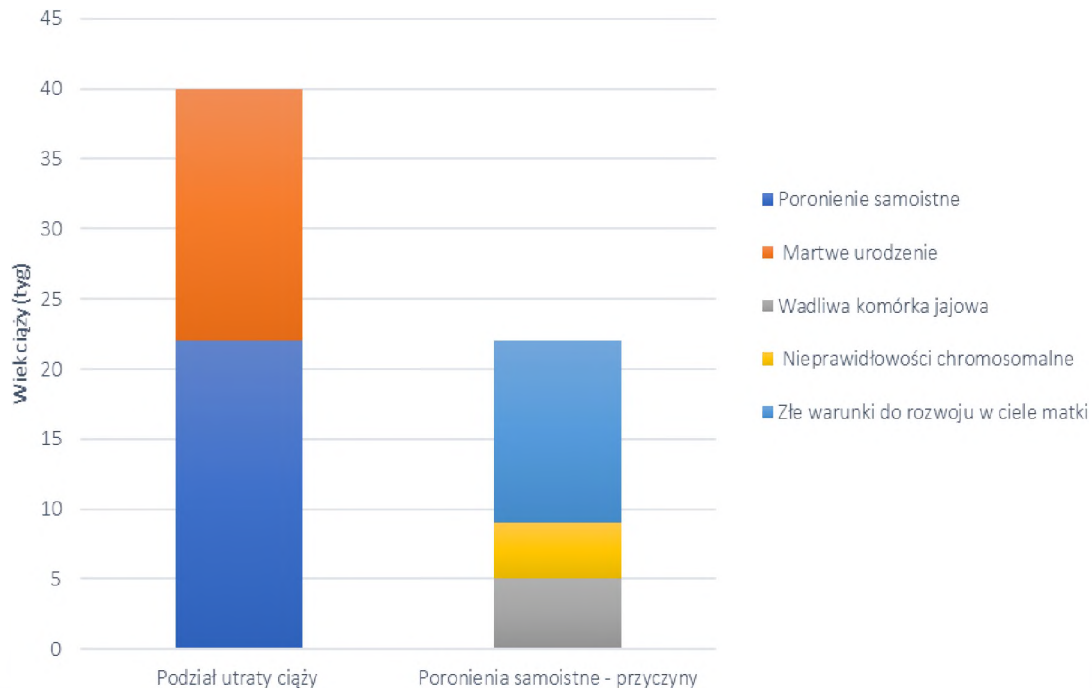
— Anna Kołodziej, Elżbieta Trzyna —

Definicja

Poronienie, najczęstsze powikłanie ciąży, to samoistna utrata ciąży przed osiągnięciem przez płód zdolności do przeżycia. Termin ten obejmuje zatem wszystkie straty ciąży od momentu poczęcia **do 22 tygodnia ciąży**.

Poronienie nawracające, definiowane jako **3 lub więcej kolejnych strat ciąży**, dotyka około 1% par; gdy definiuje się je jako 2 lub więcej strat, skala problemu wzrasta do 5% wszystkich par starających się o poczęcie.

Podział utraty ciąży i najbardziej prawdopodobne przyczyny poronienia samoistnego w zależności od wieku ciąży



Epidemiologia

Przeglądając epidemiologię nawracających poronień (RAB), konieczne jest rozważenie epidemiologii spontanicznych poronień (SAB), ponieważ **nawet pojedyncza utrata ciąży zwiększa ryzyko kolejnego poronienia**. Ryzyko poronienia w przyszłej ciąży wynosi około 20% po 1 poronieniu, 28% po 2 kolejnych poronieniach i 43% po 3 lub więcej kolejnych poronieniach. Uznaję się, że **co najmniej 50% SAB jest związanych z nieprawidłowościami genetycznymi**. Inne prawdopodobne przyczyny to:

- zaawansowany wiek matki - u kobiet w wieku od 20 do 30 lat ryzyko poronienia w okresie poniżej 20 tygodnia ciąży wynosi 8,9%. U kobiet w wieku powyżej 40 lat ryzyko to wzrasta do 74,7%,
- mutacje pojedynczych genów,
- nieprawidłowości anatomiczne macicy,
- nieprawidłowości cytogenetyczne u rodziców lub płodu,
- zaburzenia trofoblastu,
- trombofilie np. zespół antyfosfolipidowy,
- źle kontrolowana cukrzyca,
- palenie tytoniu,
- czynniki immunologiczne lub endokrynologiczne,
- czynniki środowiskowe lub zakaźne,
- stres.

Zaburzenia endokrynologiczne a rozród

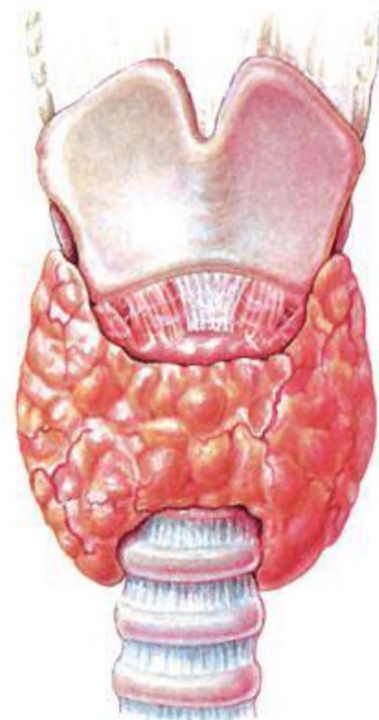
Utrzymanie ciąży po implantacji jest uzależnione od wielu czynników endokrynologicznych, które ostatecznie przyczyniają się do prawidłowego wzrostu i rozwoju płodu. **Szacuje się, że około 8-12% wszystkich przypadków utraty ciąży jest spowodowanych czynnikami endokrynologicznymi.**

Istnieje silny związek między chorobami tarczycy, a niepłodnością, poronieniami i zaburzeniami czynności tarczycy w ciąży i po porodzie. Nawet minimalna niedoczynność tarczycy może zwiększać częstość poronień i śmierci płodu, a także wpływać niekorzystnie na późniejszy rozwój poznawczy potomstwa. Nadczynność tarczycy w czasie ciąży również może mieć niekorzystne następstwa.

Niedoczynność tarczycy a niepłodność

Związek między niedoczynnością tarczycy, a niepłodnością jest nadal przedmiotem dyskusji. Niedoczynność tarczycy może powodować zaburzenia cyklu, takie jak oligomenorrhea i krwawienia czynnościowe. Hormony tarczycy są odpowiedzialne za rozwój jaja płodowego i prawidłową czynność wydzielniczą jajników.

W badaniach nad niepłodnością przesiewowe badanie czynności tarczycy powinno być szczególnie zalecane u kobiet z **kliniczną niedoczynnością tarczycy**, z **wywiadem rodzinnym w kierunku chorób tarczycy** lub **innych chorób autoimmunologicznych** (takich jak cukrzyca typu I), a także u kobiet z **niewyjaśnioną anowulacją** lub **krwawieniami czynnościowymi**.



<https://bi.im-g.pl/im/8/9742/z9742038IH,Gruczol-tarczycowy--ilustracja-przedstawia-budowe-.jpg>

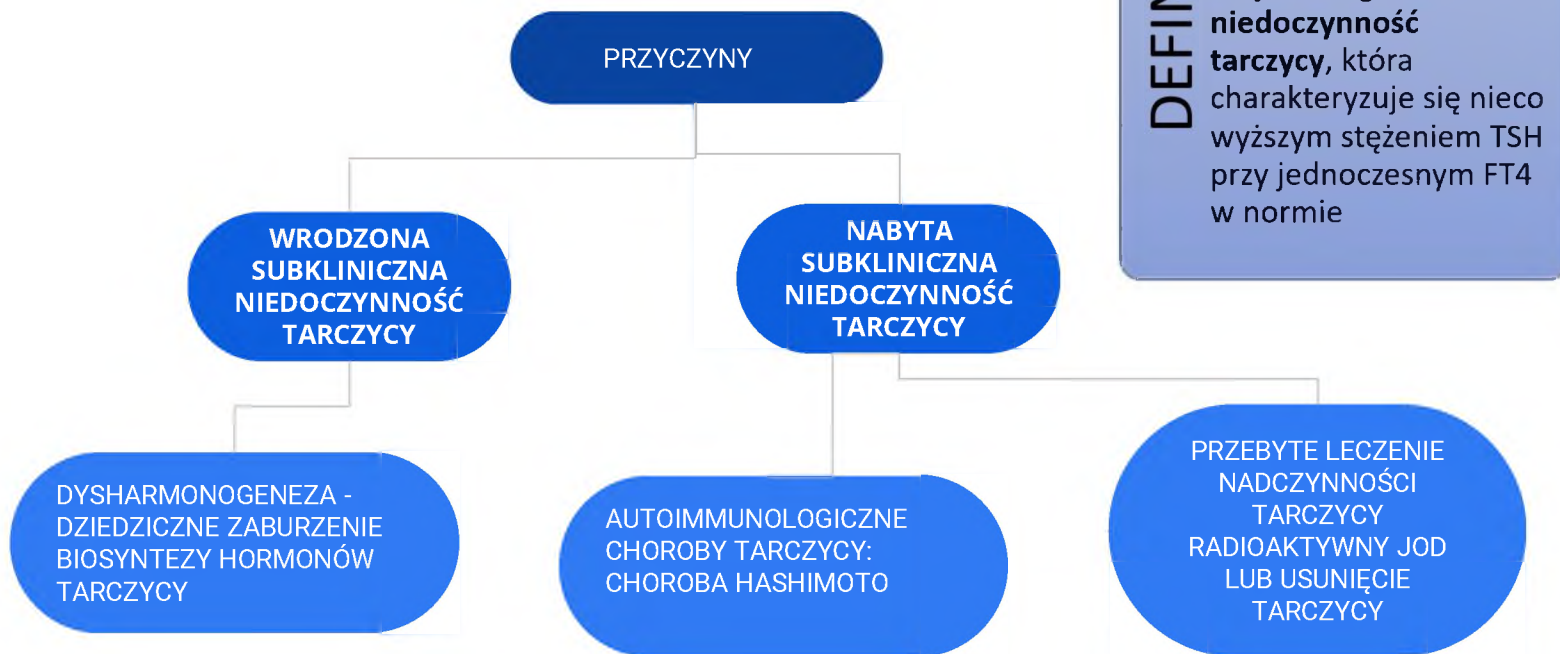
Niedoczynność tarczycy u kobiet w ciąży

U kobiet w ciąży ocena czynności tarczycy wydaje się szczególnie istotna dla zapewnienia prawidłowego rozwoju płodu. Nieleczona niedoczynność tarczycy u matki może wiązać się z **zaburzeniami rozwoju mózgu i niskim ilorazem inteligencji**.

Większość badań wykazała, że dzieci ciężarnych z niedoczynnością tarczycy (niewyrównaną podczas ciąży) miały znacznie niższe wyniki w testach neuropsychologicznych (inteligencja, uwaga, język, umiejętność czytania, wyniki w szkole, i sprawność motoryczna).

Ponadto u kobiet z nieleczoną niedoczynnością tarczycy obserwowano również inne powikłania u płodu (**niedobór wzrostu, przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa, noworodkowy zespół zaburzeń oddechowych, zwiększone ryzyko zgonu płodu i noworodka**) oraz u matki (**nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, anemię, przedwczesne oddzielenie łożyska, nasilone krwawienia poporodowe**).

Subkliniczna niedoczynność tarczycy - definicja, podział i przyczyny



W niektórych przypadkach choroba może być związana z NIEDOBOREM JODU, CUKRZYCĄ TYPU 1, ZESPOŁEM DOWNA lub przebyłą RADIOTERAPIĄ głowy lub szyi.

Normy TSH dla kobiet w ciąży

	I trymestr	II trymestr	III trymestr
TSH (mIU/l)	0,1- 2,5	0,2- 3,0	0,3- 3,0

Podwyższone TSH zwiększa prawdopodobieństwo poronienia. Im poziom jest wyższy, tym prawdopodobieństwo rośnie.

→ Przy TSH powyżej 2,5 ale poniżej wartości 4,28-5,2 ryzyko wystąpienia poronienia było 1,5 raza wyższe niż u kobiet z niższym TSH.

→ W grupie z TSH jeszcze wyższym niż wspomniany zakres wartości ryzyko jeszcze bardziej wzrastało (było dwukrotnie wyższe).

Celem badań przesiewowych u kobiet ciężarnych jest takie dostosowanie suplementacji L-tyroksyną, aby stężenie TSH w surowicy utrzymywało się **poniżej wartości progowej 2,5 mUI/l**

Czy leczenie lewotyroksyną jest skuteczne w leczeniu RM u kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy ?

Problem: Związek między subkliniczną niedoczynnością tarczycy (subclinical hypothyroidism - SCH) a nawracającą utratą ciąży (recurrent pregnancy loss - RPL) pozostaje niejasny. Oceniono, czy SCH ma wpływ na późniejsze żywe urodzenia i czy lewotyroksyna jest skuteczna w poprawie wskaźnika żywych urodzeń u pacjentek z RPL.

Metoda badania: Obserwacyjne badanie kohortowe obejmowało 1418 ciąż 1014 pacjentek z 2 lub więcej utratami ciąży w wywiadzie, u których występowała eutyreoza lub niedoczynność tarczycy i które miały co najmniej jeden wynik kolejnej ciąży. Niektóre pacjentki z SCH, zdefiniowanym jako TSH >2,5 mIU/L, były leczone lewotyroksyną i stanowiły one grupę otrzymującą lewotyroksynę. Porównano częstość występowania SCH, liczbę kolejnych żywych urodzeń na pacjentkę i na ciążę wśród pacjentek z SCH leczonych lewotyroksyną i bez niej oraz wśród pacjentek z eutyreozą.

Wyniki: Częstość występowania SCH wynosiła 14,4%. Odsetek kolejnych żywych urodzeń wynosił 75,0% w grupie leczonej lewotyroksyną, 68,6% w grupie nieleczonej SCH i 70,1% w grupie z eutyreozą. Po wykluczeniu poronień z nieprawidłowymi karyotypami, wskaźniki żywych urodzeń wynosiły 89,2%, 90,0% i 91,1%. Skorygowany iloraz szans (95%CI) wynosił 0,95 (0,23-3,83) po kontroli zmiennych podczas porównywania pacjentek z SCH z leczeniem i bez leczenia. Współczynniki żywych urodzeń na ciążę wynosiły odpowiednio 93,1%, 85,7% i 90,9%. Skorygowany OR wynosił 0,95 (0,23-3,83).

Wnioski: **Lewotyroksyna nie ma wpływu na poprawę wskaźnika żywych urodzeń u pacjentek z RPL współistniejącym z SCH. Leczenie u pacjentek z RPL i SCH podwyższonym stężeniem TSH (2,5-10 mIU/L) może nie być korzystne w poprawie wskaźnika żywych urodzeń.**

Autoimmunizacja tarczycy a poronienia

Autoimmunizacja Tarczycy (TAI) - choroba zapalna, związana z naciekami limfocytowymi w obrębie gruczołu. Układ immunologiczny produkuje autoprzeciwciała tarczycowe, co przyczynia się do destrukcji gruczołu.

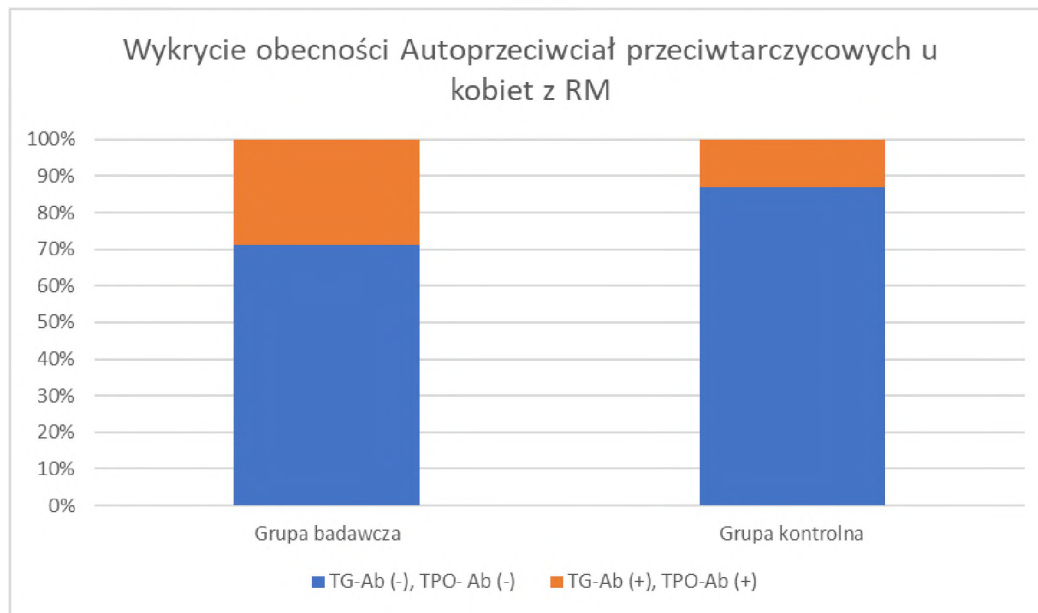
W kilku badaniach wykazano, że autoimmunizacja tarczycy może być przyczyną powtarzających się poronień.

Autoimmunologiczna choroba tarczycy występuje u około 4% młodych kobiet, a do 15% jest narażonych na ryzyko z powodu dodatnich przeciwciał tarczycowych.

Postuluje się, że obecność autoprzeciwciał tarczycowych odzwierciedla uogólnioną **aktywację układu odpornościowego i ogólnie zwiększoną reaktywność autoimmunologiczną przeciwko jednostce płodowo-łożyskowej**. W większości, ale nie we wszystkich badaniach wykazano istotny związek między obecnością przeciwciał tarczycowych, a wyższym odsetkiem poronień.

Problem: Zbadanie roli autoprzeciwciał przeciwarczycowych (ATA) w poronieniach nawracających (RM).

W tym badaniu kliniczno-kontrolnym 160 kobiet z RM i 100 zdrowych kobiet badano pod kątem obecności w surowicy ATA skierowanych przeciwko tyreoglobulinie (TG-Ab), peroksydazie tarczycowej (TPO-Ab)



Wnioski: Przeciwciała przeciw tarczycy, zwłaszcza TG-Ab, są związane z RM i mogą być wyrazem bardziej ogólnego układu odpornościowego matki prowadzącego do RM. ATA może odgrywać rolę w badaniu RM niezależnie od poziomu hormonów tarczycy.

Cel : Czy leczenie lewotyroksyną jest skuteczne w leczeniu RM u kobiet z autoimmunizacją tarczycy ?

Metoda badania: Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie piśmiennictwa w bazach PubMed, Embase, Cochrane i Web of Science. Oceniano związek między występowaniem RM a obecnością przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO-Ab) lub przeciwciał przeciw tarczycy (ATA) oraz oceniano stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) u kobiet z RM TPO-Ab-dodatnich. Obserwowano również efekt leczenia lewotyroksyną (LT4) w RM.

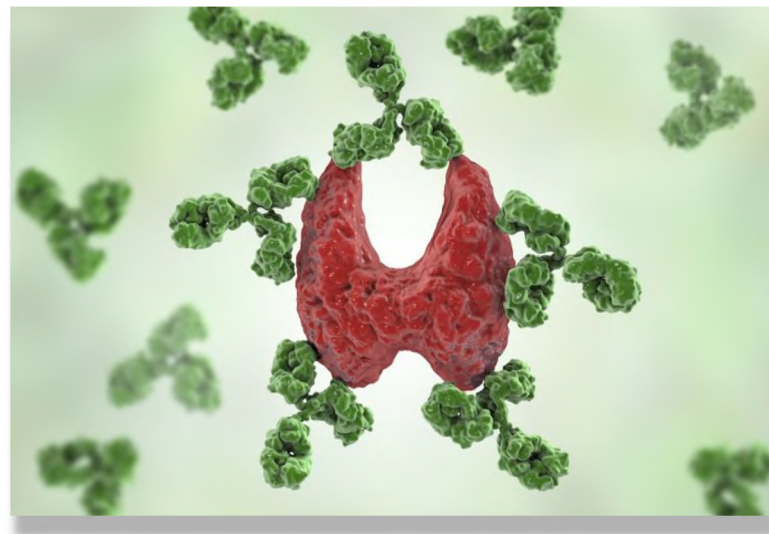
Wyniki:

- Analiza 22 zakwalifikowanych badań wykazała istotny związek między TPO-Ab a częstością występowania RM.
- Kobiety z ATA + miały wyższe ryzyko wystąpienia RM.
- Kobiety RM z TPO-Ab miały wyższy poziom TSH w porównaniu z tymi, u których nie stwierdzono obecności TPO-Ab.
- Stwierdzono również korzystny wpływ suplementacji LT4 na wynik wskaźnika żywych urodzeń (LBR) wśród kobiet ciężarnych z TPO-Ab.

Wnioski: **Obecność przeciwciał przeciw tarczycy w surowicy krwi jest szkodliwa dla kobiet, a nawet może prowadzić do poronień nawracających; leczenie LT4 może mieć korzystny wpływ na kobiety z RM.**

Autoimmunizacja tarczycy a poronienia

Wykrywanie **przeciwciał tarczycowych** wydaje się więc być przydatne w ocenie poronień nawracających, ze względu na potencjalne korzyści z suplementacji tarczycy lewotyroksyną. A więc należy badać czynność tarczycy u kobiet z utratą płodu lub zaburzeniami miesiączkowania.



<https://ktomalek.pl/blog/zdjecie/przeciwciala-tarczycowe.jpg>

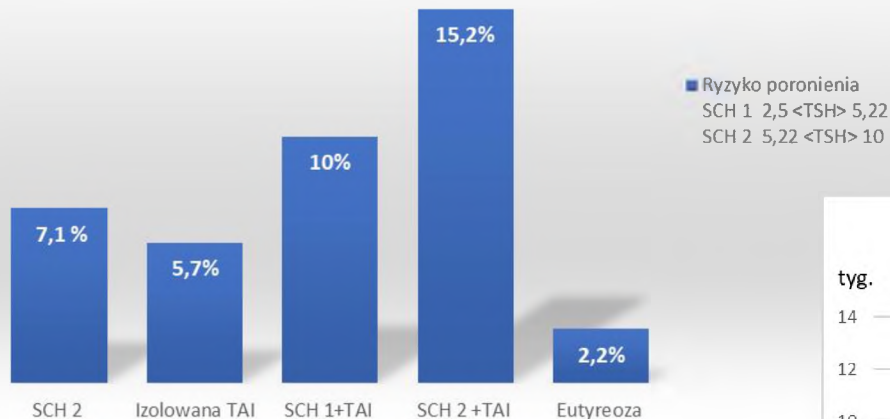
Czy subkliniczna niedoczynność tarczycy i autoimmunizacja tarczycy ma wpływ na poronienia ?

Problem: Zbadanie czy **subkliniczna niedoczynność tarczycy** (subclinical hypothyroidism - SCH) i **autoimmunizacja tarczycy** (thyroid autoimmunity - TAI) wiążą się z niekorzystnymi wynikami ciąży.

Metody: W tym prospektywnym badaniu kohortowym, między styczniem 2012 a wrześniem 2012 roku, przebadaliśmy **3315 kobiet** z niskim ryzykiem zaburzeń czynności tarczycy **w 4-8 tygodniu ciąży** z obszarów Chin o niewystarczającej ilości jodu. Zmierzono stężenie → tyreotropiny (TSH), → wolnej tyroksyny (fT4) oraz → autoprzeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (TPOAb) i → przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (TgAb).

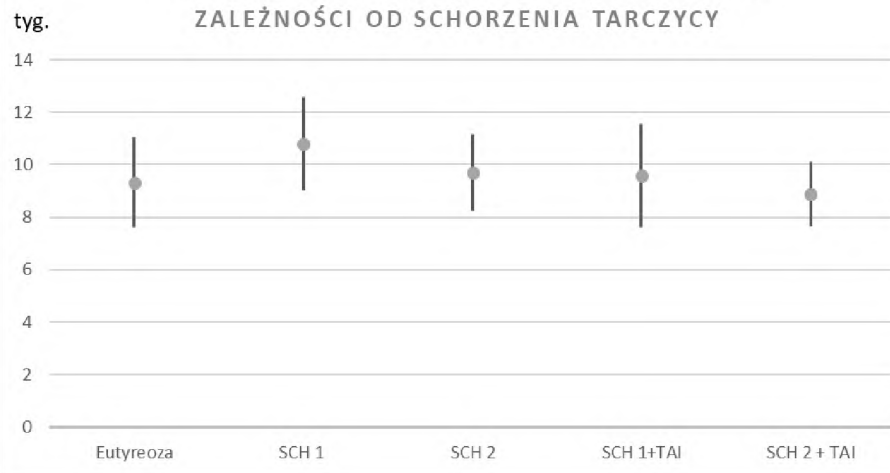
Przedmiotem zainteresowania było poronienie, zdefiniowane jako spontaniczna utrata ciąży przed 20 tygodniem.

Subkliniczna niedoczynność tarczycy (subclinical hypothyroidism - SCH) i autoimmunizacja tarczycy (thyroid autoimmunity - TAI) a niekorzystne wyniki ciąży



Study or sub-category	Abnormalities n/N	Control n/N
SCH1	22/628	43/1961
SCH2	9/127	43/1961
Isolated TAI	13/227	43/1961
SCH + TAI 1	17/170	43/1961
SCH + TAI 2	6/34	43/1961

WIEK CIĄŻOWY W MOMENCIE PORONIENIA W ZALEŻNOŚCI OD SCHORZENIA TARCZYCY



Wnioski: Kobiety z SCH i TAI są narażone na zwiększone ryzyko poronienia w porównaniu do izolowanej TAI czy SCH. U kobiet z kombinacją SCH i TAI stwierdzono najwyższe ryzyko poronienia we wcześniejszym wieku ciążowym.

Leczenie niedoczynności tarczycy

U kobiet w wieku rozrodczym niedoczynność tarczycy można odwrócić za pomocą terapii lewotyroksyną, co poprawia płodność i pozwala uniknąć stosowania technik wspomaganego rozrodu. Dlatego też oznaczenie TSH jest wskazane u wszystkich kobiet planujących ciążę lub już będących w ciąży.

Kobiety z zaburzeniami czynności tarczycy we wczesnym okresie ciąży powinny być leczone L-tyroksyną, aby uniknąć powikłań ciąży. Jednak według ostatnich badań w przypadku kobiet z subkliniczną niedoczynnością tarczycy leczenie lewotyroksyną nie ma wpływu na poprawę wskaźnika żywych urodzeń u pacjentek z RM.

Kontrowersyjne pozostaje to, czy hormony tarczycy powinny być podawane przed ciążą lub w jej trakcie u kobiet z AITD w stanie eutyreozy. Wykazano, że podawanie lewotyroksyny ciężarnym z dodatnimi autoprzeciwciałami tarczycowymi i nawracającymi poronieniami w wywiadzie może poprawić końcowy wynik ciąży.

Nadczynność tarczycy kilka - podstawowych informacji

Częstość występowania nadczynności tarczycy waha się wg różnych autorów od 0,1% do 1% (0,4% dla postaci jawnej klinicznie i 0,6% dla hipertyreozы subklinicznej).

Najczęstszą przyczyną hipertyreozы w ciąży jest choroba Gravesa-Basedowa.

Jednak w pierwszym trymestrze jeszcze częściej mamy do czynienia z tzw. przejściową nadczynnością tarczycy, powodowaną obecnością hCG o właściwościach tyreotropowych. Do innych przyczyn nadczynności tarczycy należą: wole guzkowe toksyczne czy podostre zapalenie tarczycy

Nadczynność tarczycy u kobiet w ciąży

- Nadczynność tarczycy w okresie ciąży zwykle przebiega w sposób dość łagodny ze względu na fizjologiczne zmiany w układzie immunologicznym kobiety (supresja) oraz zwiększenie stężenia białek wiążących hormony tarczycy w osoczu.
- Po porodzie w mechanizmie „z odbicia” dochodzi najczęściej do **zaostżenia objawów nadczynności**.
- Ponieważ łożysko jest nieprzepuszczalne dla matczynego TSH oraz w dużym zakresie dla hormonów tarczycy, ale nie jest barierą dla **przeciwciał przeciw-tarczycowych**, dlatego niekiedy dochodzi do nadczynności tarczycy płodu w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u matki. Objawia się to u płodu m.in. tachykardią czy zwiększoną ruchliwością.
- U pacjentek ciężarnych ze źle kontrolowaną nadczynnością tarczycy istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia wielu powikłań, takich jak: **poronienie czy śmierć płodu, przełom tyreotoksyczny, stan przedrzucawkowy, poród przedwczesny czy mała masa urodzeniowa dziecka**



Autoimmune thyroid diseases and pregnancy

Mariacarla Moleti, Giacomo Sturniolo, Maria Di Mauro, Marco Russo, Francesco Vermiglio

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy

Contributions: (I) Conception and design: F Vermiglio, M Moleti; (II) Administrative support: None; (III) Provision of study materials or patients: All

> Arch Gynecol Obstet. 2011 Feb;283(2):243-7. doi: 10.1007/s00404-010-1362-z. Epub 2010 Jan 20. All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII)

Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study

Suchaya Luewan¹, Patom Chakkabut, Theera Tongsong

Affiliations + expand

PMID: 20087627 DOI: 10.1007/s00404-010-1362-z

> J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):E2591-8. doi: 10.1210/jc.2014-1505.

Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorder in pregnancy: the generation R study

Marco Medici¹, Tim I M Korevaar, Sarah Schalekamp-Timmermans, Romy Gaillard, Yolanda B de Rijke, W Edward Visser, Willy Visser, Sabine M P F de Muinck Keizer-Schrama, Albert Hofman, Herbert Hooijkaas, Jacoba J Bongers-Schokking, Henning Tiemeier, Vincent W V Jaddoe, Theo J Visser, Robin P Peeters, Eric A P Steegers

W badaniach wykazano, że kobiety z nadczynnością tarczycy nie są odpowiednio leczone przed zajściem w ciążę.

Niekontrolowana jawna nadczynność tarczycy również niekorzystnie wpływa na zdrowie płodu. Ponieważ obecność autoprzeciwciał przeciwtarczycowych wiąże się ze zwiększonym odsetkiem powikłań położniczych. Badanie porównujące wyniki u kobiet z opornością na hormon tarczycy (RTH) oraz u zdrowych matek kontrolnych wykazało znacznie wyższy odsetek poronień u tych pierwszych.

O patogennym znaczeniu nadczynności tarczycy w występowaniu powikłań położniczych świadczą także badania wykazujące najwyższą częstość występowania powikłań wśród kobiet z najłabszą kontrolą nadczynności tarczycy, a najniższą wśród odpowiednio leczonych. Dane z studiów przypadków oraz badań dużych populacji, wspólnie wykazują, że nadczynność tarczycy w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty płodu, ograniczenia wzrostu płodu, porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej.

Nadczynność tarczycy

- kilka przykładów badań

CLINICAL ENDOCRINOLOGY

Original Article  Free Access

Hypothyroidism and pregnancy loss: comparison with hyperthyroidism and diabetes in a Danish population-based study

Stine Linding Andersen  Jørn Olsen, Peter Laurberg

First published: 17 June 2016 | <https://doi.org/10.1111/cen.13136> | Citations: 7

Kryteria włączenia: Wszystkie ciążę w Danii w latach 1997–2008, które zakończyły się żywym urodzeniem ($n = 732\ 533$), poronieniami samoistnymi ($n = 112\ 487$) lub urodzeniem martwego dziecka ($n = 2937$) zostały zidentyfikowane wraz z informacjami o niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i cukrzycy u matki.

Wyniki: Zidentyfikowaliśmy 4951 ciąż, w których niedoczynność tarczycy u matki rozpoznano przed ciążą (grupa 1) oraz 2464 ciążę, w których niedoczynność tarczycy u matki rozpoznano w okresie 2 lat po ciąży (grupa 2). W grupie 1 825 ciąż (16,7%) spowodowało poronienie samoistne, które było częstsze niż w grupie nienarażonej (13,2%),) oraz tej samej wielkości jak w nadczynności tarczycy (17,2%, $p = 0,5$) i cukrzycy (17,5%, $p = 0,2$) rozpoznanej przed ciążą.

W grupie 2 częstotliwość wyniosła 12,2% (aHR 0,92 (0,84–1,02)). W grupie 2 16 ciąż (0,65%) spowodowało urodzenie martwego dziecka, które było częstsze niż w grupie nienarażonej (0,36%), (aHR 1,81 (1,11–2,97)), tej samej wielkości co w nadczynności tarczycy (0,82%, $P = 0,5$) i rzadziej niż w cukrzycy (2,9%, $P < 0,001$) rozpoznanej po ciąży. W grupie 1 częstotliwość wynosiła 0,40% (aHR 1,11 (0,68–1,82))

Wnioski: Wskaźniki narażenia w ciąży i porównanie z nadczynnością tarczycy i cukrzycą sugerują, że niewystarczająco leczona lub niewykryta choroba matki w ciąży może być jednym z kilku mechanizmów leżących u podstaw. Potrzebne są badania z rzeczywistym pomiarem czynności tarczycy u matki w ciąży.

Przejęciowa nadczynność tarczycy u kobiet w ciąży

Na czym polega?

Pod koniec pierwszego trymestru mamy do czynienia u 2–3% ciężarnych z tzw. przejęciową nadczynnością tarczycy. W tym czasie ciąży następuje szczyt wydzielania gonadotropiny kosmówkowej hCG o słabych właściwościach tyreotropowych.

Czym się charakteryzuje?

Przyjmuje się, że mogą się one manifestować przy stężeniach 75 000–100 000 IU/l gonadotropiny. Tak duże stężenia hCG działające na tyreocyty przez pewien okres mogą doprowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia TSH – nawet poniżej 0,1 mIU/l oraz zauważalnego wzrostu stężeń wolnej tyroksyny i trijodotyroniny. Często takiej konstelacji hormonalnej towarzyszą uciążliwe wymioty.

Co należy zrobić ?

Należy w takim momencie przeprowadzić diagnostykę różnicową.

Eksperti w takich przypadkach zalecają oznaczenie TSH, FT4, FT3, a jeżeli to nie daje jasnej diagnozy, należy rozszerzyć diagnostykę o badanie ultrasonograficzne tarczycy i oznaczenie przeciwciał przeciw tarczycowym (thyroid stimulating hormone receptor antibody – TRAb)

Źródła

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11355791/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623997/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623997/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321188/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603072/>
- <https://doktormagda.pl/2020/03/utrata-ciazy-czy-zawinila-tarczyca.html>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25087688/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198952/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312058/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9534033/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349844/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157540/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20087627/>