

## **Zaburzenia morfologiczne i czynnościowe tarczycy, a powikłania w okresie ciąży**

Tadeusz Oleszczuk<sup>1</sup>, Elżbieta Krajewska- Kulak<sup>2</sup>

1. Instytut Medyczny, PWSliP w Łomży
2. Zakład Zintegrowanej Opieki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### **Wprowadzenie**

Tarczyca jest gruczołem wewnątrzwydzielniczym produkującym i wydzielającym hormony, odpowiedzialnym za szeroko rozumianą regulację metabolizmu [1].

W zależności od etapu rozwoju osobniczego człowieka tarczyca bierze udział [1]:

- w życiu płodowym - w rozwoju układu nerwowego (odpowiedzialność za rozwój intelektualno-umysłowy)
- w wieku dziecięcym - w rozwoju funkcji mózgowych oraz w procesie wzrastania
- w wieku młodzieńczym - w procesie dojrzewania płciowego
- u osób dorosłych - w regulacji w zakresie układów krążenia (tętno, ciśnienie tętnicze krwi), pokarmowego (praca żołądka, jelit), rozrodczego (cykl menstruacyjny, płodność), termoregulującego (podstawowa temperatura ciała) oraz funkcjonowania skóry i mięśni szkieletowych
- we wszystkich okresach - w sferze psychicznej człowieka.

Na każdym etapie życia, a szczególnie w okresie reprodukcyjnym, może dojść do zaburzeń morfologicznych i czynnościowych tarczycy, a dysfunkcja ta może [1,2,3,4,5,6]:

- w okresie dziecięco-młodzieńczym - zaburzać proces wzrostu oraz dojrzewania płciowego, doprowadzając do karłowactwa, bezpłodności oraz pogłębiającego się upośledzenia umysłowego
- u kobiet w okresie rozrodczym oraz w ciąży - utrudniać zajście w ciążę oraz jej utrzymanie
- w okresie życia dorosłego - powodować stany bezpośredniego zagrożenia życia
- u osób starszych, ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi - przyczynić się do ich zaostrzenia i przez to zwiększa ryzyko zawału serca, udaru mózgu, zatoru płucnego
- niezależnie od wieku pacjenta - stanowić zagrożenie zdrowia, a nawet życia.

### **Anatomia, fizjologia, patofizjologia**

Tarczycyca jest gruczołem o wadze od 30 do 60 gramów, ale u kobiet jej wielkość zmienia się wraz z cyklem miesięcznym, w tym może się powiększać w czasie ciąży [1,7]. Powyższe, za Bartel [7], może być powiązane ze zwiększonym zapotrzebowaniem kobiet ciężarnych na jodki, ich zwiększonym klirensom nerkowym i produkcją hormonów tarczycy, a także działaniem tarczycy płodu i łożyskowego czynnika tyreotropowego.

W okresie ciąży tarczycyca zwiększa swoją objętość i produkcję tyroksyny o 50% oraz o ok. 50% wzrasta jej zapotrzebowanie na jod [8,9,10]. W konsekwencji, w przypadku gdy w diecie będzie zbyt mało jodu, może to doprowadzić do niedoczynności tarczycy w ostatnich miesiącach ciąży i po porodzie [8,9,10]. Pomimo eutyreozy w pierwszym tryestrze ciąży, może więc dochodzić do niedoczynności tarczycy w kolejnych miesiącach, co związane jest ze zmniejszoną ilością jodu w diecie oraz zmniejszonymi rezerwami pracy tarczycy w sytuacji wzrostu zapotrzebowania na tyroksynę w tym okresie [8,9,10].

Tarczycyca dziennie wydziela ok. 90 mikrogramów T4 (tyroksyny) i 8 mikrogramów T3 (trójjodotyroniny) [1,11]. W tarczycy znajdują się także komórki C produkujące hormon kalcytoninę [1,11].

T4 krążąca we krwi prawie całkowicie związana jest z białkami i tylko 0,05% występuje w postaci wolnej [11]. Ilość wolnej T3 wynosi 0,5%. T4 w 60% wiąże się z globuliną, która wiąże tyroksynę (TBG), w 30% z prealbuminą, która wiąże tyroksynę (TBPA) oraz w 10% z albuminami [11]. Okres półtrwania T4 w osoczu wynosi około 7 dni, a T3 tylko 1-2 dni [11].

Wydzielanie hormonów tarczycy jest regulowane poprzez układ podwzgórze-przysadka [1,11]. W zależności od stężenia hormonów tarczycy w osoczu wydzielana jest w odpowiedniej ilości tyreoliberyna (TRH), a pod jej wpływem - tyreotropina [1,11]. TSH pobudza tarczycę do uwalniania do krwi T4 oraz w mniejszym stopniu T3, które zwrótnie wpływają na przysadkę i podwzgórze na zasadzie ujemnego sprzężenia [1,11].

Zmiany występujące u kobiety po implantacji blastocysty, za Łacka i Łakoma [12] zapewniają stan eutyreozy, zarówno u matki, jak i u płodu, a funkcja tarczycy adaptuje się do wzmożonego zapotrzebowania na jod i energię, rośnie klirens nerkowy jodu, produkcja hormonów tarczycy (HT) oraz wychwyt jodu przez łożysko.

W wyniku zwiększonej produkcji TBG przez wątrobę, w następstwie hiperestrogenizacji oraz zwolnionego jego klirensu, w surowicy ciężarnych rośnie stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), głównego białka odpowiedzialnego za transport hormonów tarczycy, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej syntezy hormonów

tarczycy o 25-50% oraz wzrostu stężenia całkowitych hormonów tarczycy (TT4 i TT3) w surowicy [13].

Na czynność tarczycy kobiety ciężarnej ma wpływ także ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) produkowana przez łożysko [1], wykazująca aktywność tyreotropową (hCT), odpowiadającą mniej więcej ok. 0,02% aktywności TSH [12]. Pod wpływem hCT tarczyca rozrasta się, zwiększa się jej ukrwienie i wychwyt jodu. Zbadano [cyt. za 13], że podjednostka p w TSH i hCG wykazuje bardzo duże podobieństwo i w związku z tym znaczny wzrost stężenia hCG, głównie w I trymestrze ciąży pobudza tarczycę.

Wykazano [12], że w ciąży wzrasta hCT, a spada wydzielanie TSH, przy jednoczesnym wzroście stężenia wolnej tyroksyny FT4. W I trymestrze ciąży stwierdza się wysoki poziom hCG, a w II i III trymestrze obniża się on, podobnie jak poziom FT4 [12].

W literaturze fachowej [12] podkreśla się, że dochodzi także do zmienionego metabolizmu jodu w wyniku zwiększonej syntezy hormonów tarczycy, klirensu nerkowego oraz przechodzenia jodków i jodotyronin przez łożysko do płodu, w konsekwencji do spadku stężenia jodu w surowicy i zwiększonej jodochwytności. Obserwuje się także wysoką aktywność dejodazy typu III, co sprzyja odjodowaniu tyroksyny do nieaktywnej odwrotnej trijodotyroniny rT3 i jej wzrost stężenia w surowicy [12].

Łožysko to narząd biorący udział w transporcie i metabolizmie hormonów tarczycy oraz substancji wpływających na rozwój i czynność tarczycy w okresie płodowym [14]. Jod jest wykorzystywany w tarczycy płodowej do syntezy jodotyronin i w tym celu jest wychwytywany z krążenia matczynego przez łożysko i płód [14]. W przypadku niedoboru jodu, u kobiety rozwija się hipotyroksynemia i wole, a przy dużym jego deficycie - uszkodzenie mózgu i rozwój hipotyreozy u płodu [14].

Hormony tarczycy matki przechodzą przez łożysko w ilościach zapewniających prawidłowy rozwój płodu, zwłaszcza w I trymestrze ciąży, zaś w II i III trymestrze płód jest już zaopatrzony w hormony pochodzące z własnego gruczołu [14].

Łožysko jest nieprzepuszczalne dla TSH, ale TRH przenika całkowicie do krążenia płodu, chociaż nie odgrywa żadnej roli w stymulacji tarczycy u płodu [14].

W literaturze przedmiotu [15-21] do najważniejszych zmian fizjologicznych zachodzących w okresie ciąży i wpływających na wyniki badań hormonalnych, zalicza się:

- wzrost stężenia białek wiążących hormony tarczycy (głównie TBG - *thyroxine-binding globulin*, globuliny wiążącej tyroksynę), co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia jej klirensu, wzrostu stężenia całkowitych HT, w niewielkim stopniu sprzyja niedoborowi jodu i może być przyczyną relatywnej hipotyroksynemii w

drugiej połowie ciąży (w przypadku gdy stężenie wolnych hormonów oznacza się metodami immunologicznymi)

- wzrost stężenia gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*), z maksymalnymi stężeniami osiąganymi pod koniec I trymestru ciąży (10.–12. tydzień), która w dużym stężeniu może oddziaływać na komórkę pęcherzykową tarczycy (tyreocyt) podobnie jak TSH, obniżając w konsekwencji stężenia TSH, nawet poniżej 0,1 mIU/l lub powodując u części ciężarnych wzrost stężenia wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trijodotyroniny (FT3)
- zwiększone wydalanie jodu z moczem w skutek zwiększenia filtracji kłębkowej (o około 50% w 15. tygodniu ciąży)
- zwiększony klirens tarczycowy jodu i jego przechodzenie do jednostki płodowo-łożyskowej na zasadzie dyfuzji biernej
- w okresie życia płodowego wzrost do ekstremalnie wysokiej aktywności łożyskowej 5'-monodejodynazy typu 3, która katalizuje przekształcenie T4 do odwrotnej trijodotyroniny (rT3, *reverse T3*) oraz T3 do diiodotyroniny (T2)
- obniżenie stężenia TSH oraz hamowanie konwersji T4 do T3 przez glikokortykosteroidy
- wypieranie T4 z połączeń z białkami wiążącymi przez heparynę (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa), co prowadzi do wzrostu FT4 przy możliwym prawidłowym poziomie TSH.

U kobiety ciężarnej z niedostatecznym dziennym spożyciem jodu, za Hubalewska-Dydejczyk i wsp. [13] dochodzi do:

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

Orito i wsp. [22] zwracają uwagę na możliwość wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy u ciężarnej w związku z nadmiernym spożyciem jodu, czego konsekwencją może być rozwój nadczynności oraz niedoczynność tarczycy u matki.

Lewiński i wsp. [23] podkreślają, że nadmiar podawanego jodu może doprowadzić do wola i rozwoju niedoczynności tarczycy u płodu (niedojrzały mechanizm ucieczki od zjawiska Wolffa-Chaikoffa).

Gołkowski i wsp. [24] oraz Sobieszczęńska-Jabłońska i wsp. [25] obserwowali typowe cechy adaptacji do niedoboru jodu (wzrost objętości tarczycy matki, większą objętość tarczycy u noworodków oraz wzrost stosunku molarnego T3 do T4), u kobiet, u których nie stosowano suplementacji preparatami jodu w czasie ciąży (z L-tyroksyną lub bez niej).

Badania Gietki-Czernel i wsp. [26], którymi objęli 100 kobiet ciężarnych z obszaru województwa mazowieckiego, wykazały łagodne utrzymywanie się niedoboru jodu w tej grupie. Stężenie TSH, FT3 i stosunek molarny FT3/FT4 wzrastały znamienne w czasie trwania ciąży, podczas gdy stężenie FT4 malało. U 28% ciężarnych stwierdzano wole [26].

W pierwszym trymestrze ciąży, w związku ze wzrostem stężenia hCG można oczekiwać przejściowego obniżenia stężenia TSH, nawet do wartości poniżej 0,1 mIU/l, któremu może towarzyszyć wzrost stężenia FT4 powyżej górnego zakresu wartości referencyjnych [cyt. za 13].

W ciąży wzrasta poziom estrogenów i hCG, to wpływa z kolei na regulację wydzielania tyroksyny przez tarczycę i różnorodność pojawiających się patologii mogących świadczyć o zaburzonej funkcji tarczycy [3,5,6].

Hershman [27] wykazał, że w przebiegu ciąży zmiany stężenia gonadotropiny kosmówkowej (hCG) i hormonu tyreotropowego (TSH) przedstawiają się jak lustrzane odbicia - hCG najwyższe jest na początku ciąży, następnie maleje, TSH – najniższe stężenie uzyskuje w pierwszych tygodniach ciąży, a później wzrasta.

Łożyisko jest przepuszczalne dla tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) oraz immunoglobulin swoistych dla autoimmunizacyjnych chorób tarczycy (w tym dla TRAb), mogących powodować zaburzenia czynności tarczycy u dziecka [cyt. za 13]. Nie zbadano natomiast [cyt. za 13], w jakim stopniu matczyną T4 i T3 przechodzą przez łożysko do płodu, ale wykazano że łożyskowa 5'-monodejodynaza typu 3 przekształca T4 do rT3 i T3 do T2, stanowiąc mechanizm ochronny płodu przed wystąpieniem tyreotoksykozy wynikającej z transferu hormonów matki.

Przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH mogą jednakże powodować płodową nadczynność lub niedoczynność tarczycy (przeciwciała stymulujące/hamujące) [cyt. za 13].

Obecnie, za Burrow [28] panuje przekonanie, że tylko poważna dysfunkcja czynności tarczycy powoduje trudności w zapłodnieniu, poprzez zaburzenia miesiączkowania i zahamowanie owulacji. Większość badań [13,29,30,31] sugeruje także związek pomiędzy

częstością poronień, a obecnością przeciwciał przeciwarczycowych pomimo eutyreozy. W literaturze przedmiotu [13,29,30,31] sugeruje się, że podwyższone miano przeciwciał przeciwarczycowych powiązane jest z około 2-krotnie częstszym występowaniem niepłodności u kobiet z prawidłową funkcją tarczycy, zaś u kobiet z endometriozą, względne ryzyko niepłodności związane z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy wynosi 3,5 oraz, że nie wpływa na implantację zarodka. Z kolei autoimmunizacyjna choroba tarczycy wiązana jest z 2-3-krotnym wzrostem częstości poronień, mimo iż dokładnie nie poznano patomechanizmu tego zjawiska.

La Marca i wsp. [32] przebadali 44 kobiety leczone z powodu zagrażającego poronienia i stwierdzili, że u pacjentek, u których w końcowym efekcie poronienie się dokonało, w porównaniu z pozostałymi, zaobserwowano wyższy poziom TSH oraz niższe stężenie hCG i fT4, jednakże różnica stężeń fT3 w obydwu grupach nie była statystycznie znamienne [32].

Maruo i wsp. [33] przebadali 32 ciężarne z zagrażającym poronieniem. Okazało się, że u 11 kobiet, u których nie doszło do utraty ciąży, wzrost poziomu całkowitych stężeń T3 i T4, w porównaniu z okresem sprzed ciąży, był dużo większy niż u pacjentek, które poroniły [33].

Poppe i Glinoe [34] uważają że, jako istotną przyczyną poronień, należy brać pod uwagę niedoczynność tarczycy, charakteryzującą się obecnością przeciwciał przeciwarczycowych, nie powodujących zmian w stężeniach hormonów.

Appierto i wsp. [35] oceniali funkcję tarczycy u kobiet z zagrażającym poronieniem i wykazali u nich wyższy poziom fT4 i niższy TSH, niż w grupie kontrolnej. Różnice istotne dotyczyły zwłaszcza kobiet z nudnościami i wymiotami. Po zmniejszeniu ryzyka poronienia w dalszym przebiegu ciąży, poziom hormonów wracał w ciągu 7 - 10 dni do poziomu prawidłowego dla zdrowych ciężarnych [33].

### **Etiologia i epidemiologia**

Szacuje się [1,2,36,37], że choroby tarczycy przebiegające z nadczynnością występują 10-krotnie zaś niedoczynności - 5-krotnie częściej wśród kobiet, niż mężczyzn, dzieci chorują ponad 10 razy rzadziej niż dorośli, a liczba chorych w ostatnich latach stopniowo zwiększa się.

Choroby tarczycy stwierdza się również częściej wśród osób cierpiących na depresję [1,2], a w piśmiennictwie [38] opisywana jest depresja poporodowa związana z niedoczynnością gruczołu tarczowego.

Częstość występowania nadczynności tarczycy w ciąży określa się na 0,05–0,4% (1% ciężarnych leczących się przed lub w czasie ciąży), z czego 85% przypadków to pacjentki z

chorobą Gravesa i Basedowa (MBG, *morbus Graves-Basedow*), a niedoczynności – u 0,3 – 2,5% [Lazarus 2002, 13,36,37,39].

Okolo 70% przypadków nadczynności tarczycy rozpoznanej w pierwszym trymestrze ciąży stanowi przejściowa tyreotoksykoza związana z tyreotropowymi właściwościami hCG [cyt. za 13].

Przyczyną 85% przypadków nadczynności tarczycy w czasie ciąży jest choroba Gravesa-Basedowa, w której własny układ immunologiczny niszczy komórki tarczycy, dochodzi do powiększenia się gruczołu, zaburzenia regulacji i wytwarzania nadmiernej ilości tyroksyny [40].

W literaturze przedmiotu [3,5,6] podkreśla się, że u 30%- 50% ciężarnych, u których w pierwszym trymestrze stwierdza się przeciwciała przeciwarczycowe anty-TPO, i/lub anty-TG rozwinie się poporodowe zapalenie tarczycy.

Bardziej podatne na zaburzenia funkcji tarczycy są także kobiety w okresie dojrzewania, menopauzy, w czasie ciąży oraz w ciągu pierwszych 6 miesięcy po porodzie [1,2].

W przypadku tzw. jawnej niedoczynności tarczycy szansa na zajście w ciążę jest niewielka, a w przypadku sukcesu ryzyko poronienia jest bardzo duże. Jawną niedoczynność tarczycy stwierdza się u około 0,5% kobiet w ciąży [2,41].

Postać utajona (subkliniczna), która poprzedza rozwój jawnej niedoczynności tarczycy, występuje u 2–3% ciężarnych [2]. Wpływ subklinicznej niedoczynności lub subklinicznej nadczynności na zdrowie matki i płodu, w stanie kiedy poziom tyreotropiny i tyroksyny jest prawidłowy, może objawić się w postaci poronień lub porodu przedwczesnego, a w dłuższym okresie czasu wystąpić, jako poporodowe zapalenie tarczycy [5].

Abalovich i wsp. [15] analizując przebieg ciąży u niewłaściwie leczonych kobiet z niedoczynnością tarczycy wykazali, że u ponad 60% ciąża zakończyła się poronieniem, a u około 20% porodem przedwczesnym.

Mestman [42] zwraca uwagę, że na obszarach niedoboru jodu lub w krótkim okresie czasu po wprowadzeniu profilaktyki jodowej, przyczyną nadczynności tarczycy u kobiety ciężarnej może być wole guzkowe toksyczne. W literaturze przedmiotu [30,43] szacuje się, iż w czasie ciąży częstość występowania wola guzkowego sięga od ok. 20 do 30%, a pod koniec trwania ciąży, nowe zmiany ogniskowe wykrywa się u około 10-20% kobiet. Uważa się, iż [30,43] częstość występowania wola guzkowego wzrasta około 2,5-krotnie u kobiet, które rodziły w porównaniu z nieródkami.

Doniesienia na temat raka tarczycy w guzkach wykrytych podczas ciąży są skąpe i sprzeczne i ich częstotliwość waha się w zakresie 15-50% [cyt. za 13].

### **Obraz kliniczny**

Uważa się [44], że 0,04% kobiet zachodzi w ciążę, mając nie rozpoznaną nadczynność tarczycy.

Männistö i wsp. [8] dokonali w latach 2002-2008 w USA analizy danych ponad 220 tysięcy pojedynczych ciąż i wykazali, że zaburzenia funkcji tarczycy związane są z częstszym występowaniem: poronień, stanów przedrzucawkowych, rzucawek, cukrzycy ciężarnych, porodów przedwczesnych, porodów po terminie. W części tych powikłań poród musiał być zakończony drogą cięcia cesarskiego. Analiza nie wyszczególniała, czy ciężarne były w ciąży leczone z powodu choroby tarczycy. Zdaniem autorów [8], odpowiednio wcześniej przeprowadzona diagnostyka, wykluczenie zaburzeń morfologicznych i czynnościowych tarczycy mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczniczych w położnictwie i ginekologii.

Nadczynność tarczycy rzadko występuje u kobiet ciężarnych, jednakże nieleczona może stwarzać zagrożenie zarówno dla matki, jak i jej dziecka [40]. Objawy kliniczne w momencie wystąpienia zaburzeń tarczycowych ujawniają się w wielu narządach i przejawiają się [1,2]: uczuciem szybkiego i/lub nierównego bicia serca, nietolerancją wysokich temperatur, poceniem się, drżeniem rąk, mniejszą tolerancją wysiłku, uczuciem zmęczenia, biegunkami, utratą masy ciała, zaburzeniami miesiączkowania, drażliwością, płaczliwością i zaburzeniami koncentracji.

Najczęstszym powikłaniem nadczynności tarczycy u kobiety w ciąży jest nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą [13], a częstość ciężkiego stanu przedrzucawkowego u kobiet ze źle kontrolowaną nadczynnością tarczycy jest około 2–5-krotnie wyższa niż u kobiet odpowiednio leczonych. W przypadku noworodków matek ze źle kontrolowaną nadczynnością tarczycy powikłania obejmują: wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania (IUGR, *intrauterine growth restriction*), przedwczesne porody, niską masę urodzeniową, martwe urodzenia i zwiększoną śmiertelność noworodków, wady wrodzone [13].

Objawy charakterystyczne dla niedoczynności tarczycy to [1,2]: niskie tętno, uczucie ciągłego osłabienia, sucha, łuszcząca się skóra, łamliwość włosów i paznokci, obrzęk twarzy i powiek, chrypka, zaparcia, wzrost masy ciała, obniżenie nastroju, stany depresyjne oraz zaburzenia cyklu menstruacyjnego (łącznie z zanikiem miesiączkowania). Niedoczynność tarczycy może być przyczyną niepłodności wśród kobiet oraz zwiększać ryzyko poronienia, porodów przedwczesnych, odklejenia się łożyska, rozwoju niedokrwistości, nadciśnienia ciążowego i krwawienia poporodowego oraz powstania wad wrodzonych lub trwałego



niedorozwoju umysłowego dziecka, czy mniejszych szans na prawidłowy rozwój potomstwa w przyszłości [2].

Najbardziej niebezpieczna jest niedoczynność tarczycy matki w pierwszych dwunastu tygodniach ciąży, ponieważ wówczas tarczyca płodu nie produkuje jeszcze własnych hormonów i „pobiera je od matki” [2,45]. W I trymestrze ciąży, hormony tarczycy są niezbędne dla prawidłowo przebiegającego procesu organogenezy (kształtowania się ważnych dla życia narządów, w tym OUN) [2,45].

Niewłaściwie lub nieleczona niedoczynność tarczycy w ciąży grozi dla płodu i noworodka powikłaniami takimi jak: niska masa urodzeniowa, zaburzenia oddechowe, zwiększone ryzyko obumarcia płodu lub zgonu noworodka [2,45]. U dzieci matek z niedoczynnością tarczycy w ciąży często stwierdza się obniżenie ilorazu inteligencji, zaburzenia neuropsychologiczne i trudności z nauką [2,45]. Noworodki kobiet z prawidłowo leczoną w okresie ciąży niedoczynnością tarczycy, nie wykazują żadnych zaburzeń rozwojowych [45].

Pamiętać należy, iż część zaburzeń może przebiegać subklinicznie i dopiero ocena całego przebiegu profilu hormonalnego uzupełniona o bardzo dokładne badanie USG tarczycy może pomóc w zapobieganiu, czy leczeniu pojawiających się powikłań. Jak podkreśla Korzeniowska i wsp. [46], sam przebieg autoimmunologicznej choroby tarczycy może być bardzo zróżnicowany: od stanu subklinicznej niedoczynności w limfocytarnym zapaleniu, poprzez łagodnie przebiegającą fazę nadczynną choroby Hashimoto do pełnoobjawowej nadczynności w chorobie Gravesa- Basedowa. Subkliniczna nadczynność tarczycy nie wiąże się z powikłaniami ciążowymi [47], ale cechuje ją podwyższone stężenie tyreotropiny (TSH), przy prawidłowych stężeniach hormonów tarczycy [2].

Ryzyko zachorowania na chorobę Hashimoto jest duże wśród kobiet, które cierpią na zaburzenia autoimmunologiczne, np. bielactwo czy niedokrwistość złośliwą, lub które są obciążone rodzinnie [2].

Warto zwrócić uwagę na kobiety ciężarne, u których w rodzinie występuje choroba tarczycy, niezależnie od jej uwarunkowań środowiskowych, jak np. stres, sposób odżywiania, czy nałogi [8,10,48]. Za szczególnie szkodliwe uważa się palenie papierosów, gdyż jest to czynnik mający destrukcyjny wpływ na zdrowie i osłabiający układ odpornościowy. U kobiet, u których w rodzinie występuje lub występowało zapalenie tarczycy, powinno się wykonać badanie tyreotropiny i przeciwciał przeciw-tarczycowych [8,10,48].

Wśród kobiet z zaburzeniami płodności częstość podwyższonego stężenia TSH wynosi około 2-4% i jest największa, bo u około 6%, u osób z zaburzeniami owulacji [cyt. za

13]. Zaburzenia miesiączkowania dotyczą kobiet z nadczynnością tarczycy około 2,5-krotnie częściej, niż w eutyreozie [cyt. za 13].

### **Diagnostyka**

Hipertyreozę u kobiety spodziewającej się dziecka, za De Groot [40] trudno jest rozpoznać, ponieważ w przebiegu prawidłowej ciąży występują objawy niepożądane, do złudzenia podobne do symptomów nadczynności tarczycy, takie jak np. uczucie gorąca, nadmierne pocenie się, wymioty, przyspieszone bicie serca. W związku z tym spadek wagi kobiety ciężarnej z czynnością serca powyżej 100 uderzeń na minutę powinien być sygnałem do natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza [40]. Podobnie można z łatwością pomylić objawy niedoczynności tarczycy z niepożądanymi objawami, występującymi w przebiegu prawidłowej ciąży, jak: zwiększenie wagi ciała, uczucie zmęczenia, czy obrzęki, a niestety może mieć poważne konsekwencje, np. w postaci wzrostu ryzyka nawykowych poronień i porodów przedwczesnych, powstania wad wrodzonych lub trwałego niedorozwoju umysłowego dziecka, czy mniejszych szans na prawidłowy rozwój potomstwa w przyszłości. W związku z tym u kobiet spodziewających się dziecka należy kontrolować stężenie hormonów tarczycy. Niestety w opiece nad ciężarną najwięcej problemów stwarza ustalenie właściwych wartości referencyjnych stężeń TSH oraz wolnych i całkowitych HT w poszczególnych trymestrach ciąży i izolowanej hipotyroksynemii w II i III trymestrze ciąży [40].

Poziomy wybranych hormonów w czasie prawidłowej ciąży, za Miśkiewicz [45], kształtują się następująco:

- I trymestr -TSH - zmniejszony lub norma; FT4 – wolna tyroksyna - norma, FT3 – wolna trijodotyronina - norma, TT4 – całkowita tyroksyna - zwiększony, TT3 – całkowita trijodotyronina -zwiększony
- II trymestr -TSH - norma; FT4 – wolna tyroksyna - norma, FT3 – wolna trijodotyronina - norma, TT4 – całkowita tyroksyna - zwiększony, TT3 – całkowita trijodotyronina -zwiększony
- III trymestr -TSH - norma; FT4 – wolna tyroksyna - zmniejszona lub norma, FT3 – wolna trijodotyronina - norma, TT4 – całkowita tyroksyna - zwiększony, TT3 – całkowita trijodotyronina -zwiększony.

Przyjęto [5,9,48], że górna granica normy poziomu TSH w pierwszym trymestrze ciąży powinna wynosić najwyżej 2,5mIU/L [5,9,48]. Tyreotropowa aktywność HCG powoduje często obserwowany spadek poziomu TSH szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży. Niższe stężenie TSH może utrzymywać się przez całą ciążę, a często jest nawet poniżej

dolnej granicy normy 0,4 mIU/L [49,50]. Pomiary stężenia wolnej tyroksyny (fT4) są trudne do oceny ze względu na wzrost w ciąży globulin wiążących tyroksynę oraz spadek albumin i zmiany w układzie immunologicznym towarzyszące ciąży. W związku z tym najlepiej jest oceniać pracę tarczycy w sytuacji, gdy ma się świadomość występowania prawidłowego składu diety zawierającej wymagany poziom jodu [49,50]. Dieta taka powinna być budowana na owocach morza, zawierać śledzie, czy sardynki. Utrzymanie prawidłowej substytucji jodu w diecie umożliwia tarczycy prawidłową syntezę tyroksyny. Drugim warunkiem jest sprawny układ immunologiczny. Niestety na predyspozycje genetyczne nie ma się wpływu. Każda ciężarna powinna być poinformowana o konieczności badań wykluczających zaburzenia tarczycy, ale też zachęcana do prawidłowej diety, aktywności fizycznej szczególnie na świeżym powietrzu, czy rezygnacji z nałogów [49,50].

Oszacowane wartości referencyjne dla TSH, FT4, FT3 dla poszczególnych trymestrów ciąży przy aktualnym, opracowane w ośrodku krakowskim, za Hubalewska-Dydejczyk [13] wynoszą:

- I trymestr ciąży (2,5-97,5 percentyl) - TSH- 0,01-2,23 (mIU/l), FT4 - 11,6-20,96 (pmol/l), FT3 - 3,71-6,62 (pmol/l)
- II trymestr ciąży (2,5-97,5 percentyl) - TSH- 0,1-2,35 (mIU/l), FT4 - 10,64-18,12 (pmol/l), FT3 - 3,52-5,89 (pmol/l)
- III trymestr ciąży (2,5-97,5 percentyl) - TSH- 0,1-2,65 (mIU/l), FT4 - 9,15-15,88 (pmol/l), FT3 - 3,08-5,42 (pmol/l)

Badanie USG i ewentualna biopsja umożliwia postawienie diagnozy, ale przede wszystkim pozwala wykluczyć lub potwierdzić obecność raka tarczycy, gdzie 10% raków tarczycy jest stwierdzanych w ciąży lub we wczesnym okresie po porodzie [51]. Zróżnicowany rak tarczycy jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u kobiet w wieku rozrodczym, dlatego też zaliczane są do najczęściej występujących w ciąży, (3,6 – 14 na 100 000 żywych urodzeń) [52].

Podkreśla się [13] istnienie odwrotnej zależności pomiędzy stężeniem TSH i hCG oraz wprost proporcjonalnej zależności pomiędzy hCG a stężeniem FT4 w I trymestrze ciąży. U około 20% kobiet ciężarnych, zwłaszcza w ciąży mnogiej, TSH obniża się jednak poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnych przyjętych dla populacji ogólnej, a u połowy z nich TSH jest niewykrywalne [13]. Obniżenie stężenia TSH obserwuje się z reguły do około 18. tygodnia, jednakże może utrzymywać się dłużej i występować u około 4% i 1,5% ciężarnych odpowiednio w II i III trymestrze ciąży [13].

Wartości FT4 normalizują się z reguły około 15. tygodnia ciąży, a TSH około 19.–20.

tygodnia ciąży [13]. Spadek TSH występuje u 60% kobiet z niepowściągliwymi wymiotami, a u połowy z nich obserwuje się wzrost FT4, natomiast stężenie FT3 jest podwyższone jedynie u 12% ciężarnych [13].

Rozpoznanie nadczynności tarczycy w ciąży opiera się na stwierdzeniu supresji TSH z podwyższonym stężeniem wolnych HT [13].

Rozpoznanie MGB (*morbis Graves-Basedow*) powinno się potwierdzić oznaczeniem poziomu TRAb [13]. U pacjentek z MGB oznacza się go także pod koniec II trymestru ciąży (przed 22. tygodniem ciąży) wtedy gdy w wywiadzie jest [13]:

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

W przypadku, gdy miano TRAb pod koniec II trymestru ciąży przekracza 5-krotnie górny zakres normy, znacznie wzrasta ryzyko wystąpienia noworodkowej nadczynności tarczycy [13].

Badania radioizotopowe są bezwzględnie przeciwwskazane podczas ciąży [13].

### **Profilaktyka jodowa**

Zaleca się, za ATA (*American Thyroid Association*) [53], aby wszystkie kobiety spodziewające się dziecka lub karmiące piersią przyjmowały codziennie suplement diety zawierający jod. W przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, średnie spożycie tego pierwiastka powinno wynosić 150 mikro-gramów na dobę, a w okresie ciąży i karmienia piersią należy je zwiększyć do ok. 250 mikro-gramów [15,54].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [cyt. za 13] rekomenduje codzienne spożycie jodu dla kobiet ciężarnych i karmiących jako 250  $\mu\text{g}/\text{d}$ , co zapewnia codzienne spożycie jodowanej soli kuchennej oraz dodatkowa suplementacja 150–200  $\mu\text{g}$  jodu w postaci jodku potasu (KI) lub preparatów wielowitaminowych zawierających KI. Codzienne spożycie jodu w okresie ciąży i karmienia przez kobiety powyżej 19 lat zamieszkujące Europę nie powinno przekraczać 600  $\mu\text{g}/\text{d}$ ., a według danych amerykańskich - nawet 1100  $\text{Mg}/\text{d}$ . [cyt. za 13]. Preferowane jest także zapewnienie odpowiedniego dobowego spożycia jodu przekraczającego 150  $\mu\text{g}/\text{d}$ . przynajmniej na kilka miesięcy przed planowaną

ciążą [cyt. za 13].

Kamiński i wsp. [55] sugeruje, że wprowadzenie w roku 1997 obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej (jodowanie soli kuchennej), spowodowało na poziomie populacyjnym wzrost jodurii, jednak nie do wartości rekomendowanych przez WHO co wskazuje, że w okresie ciąży jest na terenie Polski niezbędne jest dodatkowe stosowanie preparatów zawierających KI.

Kobiety w okresie ciąży i karmienia powinny spożywać 250 *fig* jodu/dziennie, ale nie powinno przekraczać 600  $\mu\text{g}$ /dziennie [cyt. za 13]. Dzielne spożycie jodu w diecie przez kobiety ciężarne i karmiące należy uzupełnić w drodze suplementacji tego pierwiastka, zawartego w preparatach KI, w ilości 150/*ig* jodu. Powinna ona dotyczyć całej populacji kobiet ciężarnych i karmiących łącznie z kobietami leczonymi z powodu niedoczynności tarczycy, autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i nadczynności tarczycy w okresie wyrównania. Kobiety w wieku rozrodczym powinny spożywać 150  $\mu\text{g}$  jodu dziennie [cyt. za 13]. W okresie planowania ciąży można rozważyć dodatkowe podawanie KI w ilości odpowiadającej 50  $\mu\text{g}$  jodu/d., przy braku współistniejących przeciwwskazań.

### **Badania przesiewowe**

W opublikowanych w 2007 roku zaleceniach endokrynologicznych, za Abalovich i wsp. [15], nie rekomendowano prowadzenia badań przesiewowych funkcji tarczycy w ciąży, ale zalecano ich wykonanie w sytuacjach dużego prawdopodobieństwa występowania zaburzeń czynności tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym, samej ciąży i w okresie poporodowym. Natomiast rezultaty badań Dosiou i wsp. [56], Moleti i wsp. [57], Negro i wsp. [58,59] oraz Thung i wsp. [60], popierają ideę rutynowej kontroli TSH w okresie ciąży.

Oznaczenie TSH [cyt. za 13] jest bezwzględnie wskazane u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę z wywiadem w kierunku chorób tarczycy, wolem, objawami sugerującymi choroby tarczycy, z dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi, nieprawidłowymi wynikami innych badań laboratoryjnych (lipidogram, elektrolity), niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, cukrzycą typu 1, chorobami autoimmunizacyjnymi, leczonych z powodu niepłodności, z wywiadem w kierunku uprzednich poronień i przedwczesnych porodów, rodzinnym wywiadem w kierunku chorób tarczycy, zwłaszcza o autoimmunizacyjnej etiologii oraz z dodatnim wywiadem w kierunku naświetlania głowy i szyi.

Mestman [42] sugeruje, że wprowadzenie rutynowych badań czynności tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym może potencjalnie wyeliminować zagrożenia dla matki i płodu, a za przykład podaje zalecenie w poprzednich latach przesiewowych analiz poziomu glukozy u

ciężarnych, znacząco zmniejszyło u nich ilość komplikacji z powodu cukrzycy.

### **Zalecenia postępowania przy nadczynności tarczycy w ciąży**

Celem leczenia nadczynności tarczycy w ciąży, za Laurberg i wsp. [61] jest normalizacja stężenia wolnych hormonów tarczycy (utrzymywanie ich w górnej 1/3 przedziału normy) za pomocą możliwie jak najmniejszej dawki leku przeciw-tarczycowego. Stan pacjentki powinno się monitorować co 2 tygodnie na początku leczenia, a po uzyskaniu eutyreozy — co 2–4 tygodnie [61]. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leku przeciw-tarczycowego oraz L-tyroksyny dla utrzymania prawidłowego stężenia hormonów tarczycowych u matki ze względu na duże ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy płodu (leki przeciw-tarczycowe znacznie łatwiej przechodzą przez łożysko niż preparaty L-tyroksyny) [61].

Do niedawna preferowanym lekiem w prowadzeniu kobiet ciężarnych (zwłaszcza podczas organogenezy, czyli w I trymestrze ciąży) był propylotiouracyl (PTU), jednakże wyniki niektórych badań [62,63,64] sugerują, iż lek silniej wiąże się z białkami krwi (głównie albuminami), niż metimazol i trudniej przechodzi przez łożysko. Doniesienia [62,63,64] o przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby u dzieci i dorosłych leczonych PTU i zapoczątkowały dyskusję nad potencjalnym hepatotoksycznym działaniem tego leku u ciężarnej lub jej płodu i dlatego coraz częściej zaleca się stosowanie metimazolu w II i III trymestrze ciąży zamiast PTU [62,63,64].

Lecząc nadczynność tarczycy u kobiet ciężarnych, należy pamiętać o braku korelacji między stosowaną dawką, a czynnością tarczycy płodu, gdyż niedoczynność tarczycy i wole u płodu powiązane z lekiem przeciw-tarczycowym, mogą wystąpić nawet przy stosowaniu minimalnych dawek leku [13].

W trakcie ustalania dawki nie należy kierować się stężeniem TSH, a początkowa dawka PTU zależy od stanu klinicznego i wynosi 100–200 mg/d. w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin), a metimazolu 10–20 mg/d. w 1–2 dawkach podzielonych [13].

W ciężkich postaciach nadczynności tarczycy, zagrażających wystąpieniem przełomu tarczycowego, dopuszczalne jest stosowanie leku przeciw-tarczycowego dożylnie [13].

W momencie uzyskania poprawy klinicznej (wzrost masy ciała i zmniejszenie tachykardii) należy dawkę leku przeciw-tarczycowego zmniejszyć o połowę, a następnie korygować ją co 2–4 tygodnie, pod kontrolą stężenia FT4 [13].

Wskazane jest oznaczanie stężenia TSH i FT4 w krwi pępowinowej noworodków matek leczonych lekami przeciw-tarczycowymi [13].

Operacyjne usunięcie tarczycy w okresie ciąży [13] jest metodą leczenia, którą można

wykorzystać gdy wystąpi alergia na leki przeciwtarczycowe lub inne działania niepożądane podczas stosowanej terapii, przy bardzo dużym woli, konieczności stosowania dużych dawek leków przeciwtarczycowych, oporności na stosowane leczenie, przy braku współpracy z pacjentką. Operacja powinna być przeprowadzona w II trymestrze ciąży [13].

### **Zalecenia w zaburzeniach funkcji tarczycy związane ze stężeniem hCG**

W przypadku uprzednio zdrowej ciężarnej, u której w I trymestrze ciąży stwierdza się TSH poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnej (najczęściej poniżej 0,4 mIU/l), zaleca się [cyt. za 13] kontrolę FT3 i FT4. Przy prawidłowych lub granicznych stężeniach hormonów (nieprzekraczających górnego zakresu wartości referencyjnych o ponad 10%) - wskazana jest jedynie kontrola TSH w II trymestrze, a nie leczenie. Należy wykonać także USG tarczycy, a w wątpliwych przypadkach - oznaczyć miano TRAb (przeciwciała przeciwko receptorowi TSH) [cyt. za 13].

W przypadku tyreotoksykozy indukowanej ciążą, dotyczącej przede wszystkim pacjentki w ciąży mnogiej, z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych oraz z ciążową chorobą trofoblastyczną, należy rutynowo oznaczać TSH, FT4 i FT3, a w przypadkach wątpliwych przeciwciała TRAb oraz wykonać USG tarczycy [cyt. za 13].

Podawanie leków przeciwtarczycowych jest zalecane jedynie w przypadku nasilonych objawów nadczynności tarczycy u matki [cyt. za 13].

W ciąży chorobie trofoblastycznej niezbędne jest oznaczenie TSH, FT4, FT3, podanie leków przeciwtarczycowych, leków  $\beta$ -adrenolitycznych, uzupełnianie płynów, elektrolitów i leczenie choroby podstawowej [cyt. za 13]. Pamiętać należy, że dawki leków powinny być dostosowane do stanu klinicznego pacjentki i wyników badań hormonalnych [np. metimazol 1–2  $\times$  20 mg p.o., a w przypadkach ciężkiej tyreotoksykozy dożylnie (preparat Favistan) 2–3  $\times$  40 mg/d) [cyt. za 13].

### **Zalecenia postępowania w wolu guzkowym**

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku kobiet ciężarnych z wolem guzkowym nie odbiega od ogólnie przyjętych standardów i obejmuje [Negro/Formoso, 13,30,43]:

- ocenę funkcji tarczycy (TSH, FT4)
- w przypadku niedoczynności tarczycy należy oznaczyć poziom przeciwciał przeciwtarczycowych
- w przypadku podejrzeniu raka rdzeniastego należy oznaczyć poziom kalcytoniny

- u każdej kobiety z wolem guzkowym wykrytym podczas ciąży lub z wcześniej stwierdzonym guzkiem, który budzi podejrzenie procesu nowotworowego, powinno się wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) tarczycy pod kontrolą USG według ogólnie przyjętych zasad
- ciężarna z wolem guzkowym powinna stosować standardową profilaktykę jodową.

Wytyczne ATA z 2009 roku, za Cooper i wsp. [63] sugerują, by w przypadku pacjentki z supresją TSH i podejrzeniem guzka autonomicznego, BAC wykonywać dopiero po porodzie, w zależności od wyniku wykonanego w tym okresie badania radioizotopowego z  $^{99m}\text{Tc}$ .

Nie ma wskazań, za Hubalewska-Dydejczyk [13] do rutynowego leczenia kobiet z wolem guzkowym nietoksycznym L-tyroksyną.

Sugeruje się [65], aby jeżeli jest to konieczne, tyreoidectomię wykonywać w II trymestrze ciąży jedynie w przypadku bezwzględnych wskazań do operacyjnego leczenia wola guzkowego.

### **Zalecenia postępowania w raku tarczycy**

W sytuacji, gdy wynik badania cytologicznego bioptatu tarczycy sugeruje lub potwierdza rozpoznanie nowotworu złośliwego, powinno rozważyć się konieczność wykonania zabiegu operacyjnego, uwzględniając typ nowotworu, stopień jego zaawansowania, okres ciąży i preferencje ciężarnej [cyt. za 13].

Uważa się [cyt. za 13], iż ryzyko wystąpienia powikłań tyreoidectomii przeprowadzonej w czasie ciąży jest około 2-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją, niezależnie od przyczyny zabiegu operacyjnego, dlatego za optymalnym okresem do przeprowadzenia zabiegu jest w przypadku:

- raka brodawkowatego lub rdzeniastego - II trymestr ciąży (poniżej 24. tygodnia)
- raka brodawkowatego operacja - może być odroczone do okresu poporodowego
- guz pęcherzykowy - można przeprowadzić po zakończeniu ciąży.
- gdy rak tarczycy zostanie wykryty w III trymestrze ciąży - powinna być odroczone do czasu zakończenia ciąży, poza przypadkami raka anaplastycznego lub wyraźnego życzenia pacjentki, po zapoznaniu jej z ryzykiem wynikającym z zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w końcowym okresie ciąży i chora w pełni je rozumie.

Jeżeli zabieg operacyjny zostanie odroczone na okres poporodowy, z powodu raka zróżnicowanego tarczycy, ciężarna powinna otrzymać L-tyroksynę w dawce powodującej



obniżenie TSH poniżej 0,1 mIU/1, jednocześnie utrzymując stężenie FT4 w górnym zakresie normy [cyt. za 13].

W przypadku ciężarnych uprzednio leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, powinno się kontynuować terapię L-tyroksyną zgodnie z ogólnie ustalonymi zasadami, tak aby utrzymać stężenie FT4 w górnym zakresie wartości referencyjnych dla ciąży [cyt. za 13].

W przypadku ciężarnych w remisji z grupy niskiego ryzyka, powinno się utrzymać stężenie TSH w zakresie 0,1-0,4 mIU/1, zaś u ciężarnych w remisji z grupy wysokiego ryzyka i przy braku remisji - stężenie TSH poniżej 0,1 mIU/1 [cyt. za 13]

### **Niedoczynność i nadczynność tarczycy płodu i noworodków**

Szacuje się [cyt. za 13], iż około 25% przypadków przejściowej niedoczynności tarczycy u noworodków przypisuje się zażywaniu przez matkę tionamidów.

Phoojaroenchanachai i wsp. [66] ocenili czynność gruczołu tarczowego w trzecim trymestrze u pacjentek leczonych z powodu nadczynności tarczycy i stwierdzili, że u kobiet z hipertyreozą odsetek noworodków z niską wagą urodzeniową (poniżej 2500g) wynosił 22,9%, u pozostałych w eutyreozy natomiast 9,8%.

Za matczyne czynniki ryzyka wystąpienia płodowej niedoczynności tarczycy uważa się [13]: niskie miano TRAb, wysokie dawki leków przeciwtarczycowych oraz wartości FT4 we krwi matki utrzymujące się w dolnym zakresie normy.

W okresie życia płodowego niedoczynność tarczycy może wiązać się z wolem prowadzącym do wielowodzia oraz z opóźnionym dojrzewaniem szkieletu [13].

W większości przypadków płodowej niedoczynności tarczycy spowodowanej lekami przeciwtarczycowymi, zmniejszenie dawki leku bądź jego odstawienie (jeżeli matka jest w eutyreozy), prowadzi do ustąpienia jej objawów [13].

U 1–5% płodów kobiet leczonych z powodu MGB w czasie ciąży lub w okresie ją poprzedzającym stwierdza się nadczynność tarczycy, wynikającą ze swobodnego przechodzenia przez łożysko stymulujących TRAb [cyt. za 13]. Podczas ciąży wpływ przeciwciał na tarczycę płodu może być ograniczany przez stosowanie leków przeciwtarczycowych u matki i w przypadku, gdy po porodzie obniży się stężenie tionamidów, w ciągu kilku dni (zwykle między 7. a 10. dniem życia) noworodek może rozwinąć objawy nadczynności tarczycy, ustępującej do 3 miesięcy po porodzie, wraz ze zniknięciem TRAb [cyt. za 13]. Jednakże, po zniknięciu z krwi dziecka stymulujących przeciwciał TRAb istnieje ryzyko, niekiedy nawet do ukończenia 3 roku życia, pojawienia się wtórnej niedoczynności tarczycy, wymagającej leczenia L-tyroksyną do czasu pełnego powrotu funkcjonowania osi podwzgorze–przysadka–tarczyca [cyt. za 13].

W literaturze [13] podkreśla się, że nadczynność tarczycy płodu może rozwinąć się także u kobiet w eutyreozy lub hipotyreozy po radykalnym leczeniu MGB (tyreoidektomia, leczenie <sup>131</sup>I) z przetrwałym podwyższonym stężeniem TRAb.

Szacuje się, za Kriplani [67], że nadczynność tarczycy u płodu dotyczy 1 - 5% noworodków z ciąż powikłanych chorobą Gravesa-Basedowa. Matczynopochodna nadczynność tarczycy [13] rozwija się u płodu po 20. tygodniu ciąży, co związane jest z faktem iż dopiero wówczas zwiększa się przepuszczalność łożyska dla przeciwciał klasy IgG, a receptor TSH płodu jest zdolny do odpowiedzi na TSH i TRAb.

Najwcześniejszym objawem hipertyreozy u płodu jest wole [13]. Pojawia się także tachykardia (> 160/min), a rzadziej małowodzie, IUGR (*Intrauterine Growth Restriction* – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu), przyspieszenie dojrzewania układu kostnego, kraniosynostoza, niewydolność krążenia oraz uogólniony obrzęk płodu.

W celu oznaczenia stężenia hormonów we krwi pępowinowej płodu powinno się wykonywać kordocentezę, ale jedynie w przypadku niemożności zdiagnozowania nadczynności tarczycy u płodu na podstawie obrazu klinicznego oraz gdy wyniki testów wpłyną na przebieg leczenia [13].

U noworodka matki, która w czasie ciąży była leczona, z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, supresyjnymi dawkami L-tyroksyny, może dojść do obniżenia płodowego/novorodkowego TSH i niewykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy w czasie badań przesiewowych [64,65,68,69]. W związku z tym powinno się oznaczyć stężenie TSH i FT4 w 3. dobie życia dziecka i rozważyć powtórzenie tych badań około 7. doby życia [64,65,68,69].

### **Zaburzenia funkcjonowania tarczycy w okresie poporodowym**

W ciągu pierwszego roku po porodzie, za Syrenicz i wsp. [70], problemy z tarczycą pojawiają się w różnych momentach nawet u 16% kobiet, jednakże za Lazarus i Premawardhana [71], najbardziej zagrożone są osoby już chore na inne zaburzenia układu immunologicznego (np. na cukrzycę typu 1).

Po urodzeniu dziecka, podobnie jak w okresie ciąży, zaburzenia tarczycy bywają trudne do rozpoznania, ponieważ ich objawy są podobne do innych problemów młodych matek, takich jak: lęk, bezsenność, trudności z koncentracją, rozdrażnienie, zmęczenie, czy zmiana wagi ciała [72]. Przypuszcza się [72], że także depresja poporodowa może mieć związek z chorobami tarczycy.

Szacuje się [15,73,74,75], że u młodych matek, których nie diagnozowano wcześniej

w kierunku chorób tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy mogą rozwinąć się w ciągu pierwszego roku po urodzeniu dziecka, w postaci poporodowego zapalenia tarczycy (PPT), co dotyczy od 3,3 do 8,7% kobiet w Europie. W przebiegu PPT może rozwinąć się zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy, ale także niedoczynności po wcześniejszej nadczynności [15].

Pod pojęciem „*poporodowe zapalenie tarczycy -PPT*” rozumie się „*zaostrenie lub ujawnienie się autoimmunizacyjnej choroby tarczycy w ciągu 12 miesięcy po porodzie lub przebyłym poronieniu*” [13]. Może ono przebiegać pod postacią przejściowej tyreotoksykozy (związanej z destrukcją komórek pęcherzykowych tarczycy), przejściowej niedoczynności tarczycy lub przejściowej tyreotoksykozy z następującą po niej niedoczynnością. [13].

PPT częściej występuje u kobiet z dodatnim mianem przeciwciał anti-TPO, po uprzednio przebyłym epizodzie poporodowego zapalenia oraz u kobiet z cukrzycą typu 1. Częstość występowania poporodowego zapalenia tarczycy określa się na około 10% [13].

Tyreotoksykoza z reguły ujawnia się w 1.-4. miesiącu po porodzie i trwa około 1-2 miesiące i w tej fazie nie należy rutynowo stosować leków przeciwtarczycowych [13].

Niedoczynność rozpoczyna się średnio w 2-6 miesięcy po porodzie i u 10-20% pacjentek nie cofa się po upływie 1 roku i w tej fazie należy włączyć L-tyroksynę i utrzymać stężenie TSH < 2,5 mIU/l, preferowana wartość TSH to poniżej 2,0 mIU/l [13]. Po okresie rocznego leczenia L-tyroksyną można podjąć próbę jej odstawienia, pamiętając, że u 10-20% pacjentek z poporodowym zapaleniem tarczycy rozwinię się trwała niedoczynność tarczycy [13].

Objawy niedoczynności, takie jak: zmęczenie, mniejsza zdolność skupiania uwagi, zaburzenia pamięci, zaparcia, obniżony nastrój, zgłasza ok. 40-45% kobiet, u których rozwinęło się PPT [15]. W przypadku kobiet z objawami niedoczynności tarczycy w przebiegu PPT, nie planujących kolejnego dziecka i gdy nie występują u nich dolegliwości, nie muszą być leczone, jednakże ich stan zdrowia powinien być monitorowany między 4. a 8. tygodniem od rozpoznania [15]. W sytuacji pojawienia się dolegliwości lub jeśli kobieta planuje następną ciążę, powinno się włączyć leczenie lewo tyroksyną [15].

Objawy nadczynności w PPT (zmęczenie, kołatanie serca, ubytek masy ciała, nietolerancję ciepła, nerwowość, niepokój, drażliwość, osłabienie), ujawniają się zwykle u 20 - 30 % kobiet, między 1. a 6. miesiącem po urodzeniu dziecka (najczęściej ok. 3. miesiąca) i zazwyczaj trwają 1-2 miesiące [2,15, 45,73,74,75].

PPT jest stanem który wymaga, aby kobiety były pod opieką lekarza, miały monitorowaną czynność tarczycy (badanie USG, określenie poziomu tyreotropiny, tyroksyny

i przeciwciał przeciwarczycowych), a lekarz powinien podjąć decyzję o potrzebie ewentualnego dalszego leczenia [15].

Przebyte poporodowe zapalenie tarczycy predysponuje do wystąpienia trwałej niedoczynności tarczycy w przyszłości [13].

W okresie poporodowym większość matek, które były leczone z powodu nadczynności tarczycy w czasie ciąży musi nadal kontynuować terapię [13].

U tych, u których w czasie ciąży przerwano stosowanie tionamidów, powinno się przeprowadzić kontrolę stężenia hormonów tarczycy około 6. tygodnia po porodzie lub w przypadku wystąpienia objawów nadczynności tarczycy [13].

Kobiety, u których nie występują objawy, powinno się objąć regularnymi badaniami kontrolnymi w ciągu pierwszego roku po porodzie [13].

U tych kobiet, u których zastosowano tionamidy, matka może kontynuować karmienie piersią, jeżeli dawka metimazolu nie przekracza 20 mg/d, jednakże należy pamiętać, by leki podawane w dawkach podzielonych: po karmieniu, z 3-godzinną przerwą przed kolejnym karmieniem [13]. Należy też u nich regularnie kontrolować czynność tarczycy [13,15, 42]. Obecnie brakuje wskazań do rutynowego podawania preparatów selenu ciężarnym z podwyższonym mianem przeciwciał anti-TPO w zapobieganiu poporodowemu zapaleniu tarczycy [13].

### **Podsumowanie**

W ostatnich latach zaczęto jednakże zwracać większą uwagę na temat czynności tarczycy ciężarnej kobiety, a Lazarus [72] ewolucję podejścia do leczenia chorób gruczołu tarczowego u kobiet ciężarnych w ostatnim dziesięcioleciu XX wieku określił jako „dekada zmian”.

Hubalewska-Dydejczyk i wsp. [13] podkreślają rolę powołanego w 2008 roku Zespołu Ekspertów do spraw Opieki Tyreologicznej w Cięży, który za cel postawił sobie opracowanie modelu opieki nad ciężarną z zaburzeniami funkcji tarczycy, kreślenie grupy kobiet z ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy wymagających oceny tyreologicznej podczas planowania ciąży, w trakcie jej trwania oraz w okresie poporodowym (przygotowanie polskich wskazań do badań przesiewowych) oraz ustalenie wartości referencyjnych stężeń hormonów tarczycy w poszczególnych trymestrach ciąży.

Każdy ginekolog- położnik z własnego doświadczenia wie, u ilu pacjentek, jako pierwszy rozpoznał zaburzenia pracy tarczycy i czy były one leczone lub obserwowane w czasie ciąży.

Wyżej wymienione w artykule patologie ciąży i porodu dotyczą dużego odsetka ciąż i komplikują poród, ale czy zawsze lekarz potrafi znaleźć odpowiedź dlaczego tak się dzieje?

Badania Powera i wsp. [76] przeprowadzone w grupie 1.392 praktykujących lekarzy położników i dotyczące czynności oraz leczenia chorób tarczycy u ciężarnych, wykazały, że ok. 90% respondentów w przeciągu ostatniego roku miało do czynienia w swojej praktyce z nieprawidłową czynnością tarczycy u ciężarnych, ale niestety aż 50% z nich nie wykazało wystarczającej wiedzy o zmianach hormonalnych w ciąży, dotyczących również metabolizmu gruczołu tarczowego [76].

Choroby tarczycy trwają zwykle przez wiele lat zanim kobieta zaplanuje i zajdzie w ciążę. Włączając w rutynową diagnostykę kobiet w wieku rozrodczym- ocenę morfologiczną i czynnościową tarczycy, można uniknąć trudności w planowaniu porodu, obserwacji przebiegu ciąży, czy problemów po porodzie.

Właściwe rozpoznanie i leczenie zaburzeń ze strony tarczycy pojawiających się po porodzie zdecydowanie poprawi komfort młodej mamy i zmniejszy ryzyko patologii ciąży i porodu.

Warto więc w grupie ginekologów/położników, położnych i studentów propagować wiedzę na temat wpływu zaburzeń morfologicznych i czynnościowych tarczycy na powikłania w okresie ciąży oraz monitorować je w codziennej praktyce lekarskiej i położniczej.

## **Piśmiennictwo**

1. Ganong W.F.: Fizjologia, PZWL, Warszawa, 2009.
2. Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011.
3. Allan W.C., Haddow J.E., Palomaki G.E., et al.: Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J. Med. Screen.*, 2000, 7, 127-130.
4. Parkes I.L., Schenker J.G., Shufaro Y.: Thyroid disorders during pregnancy. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012,28,993-998.
5. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*, 2011, 21, 1081–1125.
6. Yang H., Shao M., Chen L., et al.: Screening Strategies for Thyroid Disorders in the First and Second Trimester of Pregnancy in China, *PLoS One*, 2014, 9, e99611.
7. Bartel H.: Embriologia, PZWL, Warszawa, 1995.

8. Männistö T., Mendola P., Grewal J., et al.: Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98, 2725–2733.
9. Lazarus J.H.: Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol.*, 2005, 30, 71-87.
10. Lazarus J.H.: Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.*, 2005, 4, 31-41.
11. Mutshler E.: *Farmakologia i toksykologia*, Elsevier Urban&Partner Sp. z o.o., Wrocław, 2013.
12. Łącka K., Łakoma H.: Tarczycza a ciąża - fizjologia i patologia, *Wiad. Lek.*, 2002,55,7-8.
13. Hubalewska-Dydejczyk A., Lewiński A., Milewicz A.: Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Po. J. Endokrinol.*, 2011,62, 362-381.
14. Szyborska M. : Noworodek od matki z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy. *Klinika Pediatryczna*, 2006, 14, 225-230.
15. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, (8 Suppl), S1–S47.
16. Banhadi N., Wiersinga W,M, Reitsma J,B., et al.: Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin. Endocrinol.*, 2007,66, 765–770.
17. Cotzias C., Wong S.J., Taylor E. et al.: A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2008, 137, 61–66.
18. Karbownik-Lewińska M., Zygmunt A.: Choroby endokrynologiczne u kobiet w ciąży i w okresie fizjologicznej laktacji [w:] Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej, Lewiński A, Zygmunt A (eds). Czelej, Lublin, 2011, 241–250.
19. La'Ulu S.L., Roberts W.L.: Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin. Chem.*, 2007,53, 1658–1664.
20. Springer D., Zima T., Limanova Z.: Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, 160,791–797.
21. Stricker Rt., Echenard M., Eberhard R. et al.: Evaluation of maternal thyroid function

- during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007, 157, 509–514.
22. Orito Y., Oku S., Kubota S. et al. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 1683–1688.
  23. Lewiński A., Zygmunt A., Karbownik-Lewińska M. i wsp.: Detrimental Effects of Increasing Iodine Supply: Iodine-Induced Hyperthyroidism Following Iodine Prophylaxis. In: Preedy VR, Burrow GN, Ross Watson R (eds). *Comprehensive Handbook of Iodine. Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*. Academic Press, Elsevier, 2009, 871–876.
  24. Gołkowski F., Bałdys-Waligórska A., Huszno B. i wsp.: *Polish J. Endocrinol.*, 1998, 49 (suppl 1), 183–189.
  25. Sobieszcańska-Jabłońska A., Lewiński A., Karbownik M. i wsp.: Effects of iodine prophylaxis and of levothyroxine treatment on clinical and biochemical indicators of excessive thyroid stimulation in pregnant women and newborns. *Polish J. Endocrinol.*, 1998, 49 (suppl 1), 171–182.
  26. Gietka-Czernel M., Dębska M., Kretowicz P. i wsp.: Iodine status of pregnant women from central Poland 10 years after introduction of iodine prophylaxis program. *Polish J. Endocrinol.*, 2010, 61, 646–651.
  27. Hershman J.M.: Physiological and pathological aspects of the effects of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 18, 249–65.
  28. Burrow G.N.: Thyroid Function and hyperfunction during gestation. *Endocrine Rev.*, 1993, 14, 194–202.
  29. Sher G., Massarani G., Zouves C., et al.: The use of combined heparin/aspirin and IgG therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998, 39, 223–225.
  30. 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, 2587–2591.
  31. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis C.A., et al.: Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 643–652.
  32. La Marca A., Morgante G., De Leo V.: Human Chorionic Gonadotropin, Thyroid Function and Immunological Indices in Threatened Abortion. *Obstetrics and*

Gynecology, 1998,92, 206 – 211.

33. Maruo T., Katayama K., Matuso H., et al.: The role of maternal thyroid hormones in maintaining early pregnancy in threatened abortion Acta Endocrinol., 1992,127, 118-122.
34. Poppe K., Glinoe D.: Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Human Reprod. Update., 2003, 9, 149-161.
35. Appierto U., Subrizi D., Minozzi M., Unfer V.: Nausea vomiting and thyroid function before and after induced abortion in normal pregnancy. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 1996,23,18-20.
36. Al-Abadi A.C.: Subclinical thyrotoxicosis. Postgrad. Med. J., 2001, 77,29-32.
37. Nauman J, Nauman A. Choroba Gravesa-Basedowa; etiopatogeneza, klinika, leczenie. Endokrynol. Pol., 1995, 46, 3-8.
38. Lazarus J.H., Kokandi A.: Thyroid disease in relation to pregnancy : A decade of change. Clin. Endocrinol., 2000,53, 265-278.
39. Lazarus J.H., Parkers A.B., Premawardhana L.D.: Postpartum thyroiditis. Autoimmunity, 2002,35, 169-173.
40. De Groot L.J., Stagnaro-Green A., Vigersky R.: Patient guide to the management of maternal hyperthyroidism before, during and after pregnancy, The Hormone Foundation. 2007, [http://www.hormone.org/Resources/Patient\\_Guides/upload/mgmt-maternal-hypothyroidism-070609-2.pdf](http://www.hormone.org/Resources/Patient_Guides/upload/mgmt-maternal-hypothyroidism-070609-2.pdf), data pobrania 2.01.2015.
41. Fast Facts For Your Health. Thyroid Disease and Women. National Women's Health Resource Center. Red Bank, NJ.2006, [http://www.healthywomen.org/sites/default/files/nwhrc\\_fastfacts\\_thyroiddisease.pdf](http://www.healthywomen.org/sites/default/files/nwhrc_fastfacts_thyroiddisease.pdf), data pobrania 2.01.2015
42. Mestman J.H.: Hyperthyroidism in pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2004,18, 267–288.
43. Negro R., Greco G., Mangieri T. et al.: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 92, 1263–1268.
44. Davis L.E., Lucas M.J., Hancins G.D., et al.: Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989,160, 63-70.
45. Miśkiewicz P.: Niedoczynność tarczycy w ciąży, <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/show.html?id=79804>, data pobrania 30.12.2014



46. Korzeniowska K., Myśliwiec M., Balcerska A.: Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto u dzieci z cukrzycą typu 1. *Diabetol. Prakt.*, 2010, 11, 89–93.
47. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E., et al.: Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 2006,107,337–341.
48. Radetti G., Zavallone A., Gentili L., et al.: Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr.* , 2002,54, 383-400.
49. Negro R.: Significance and management of low TSH in pregnancy [in:] *The Thyroid and Reproduction.*, Lazarus J., Pirags V., Butz S., (ed.). Georg Thieme Verlag; New York, 2009, 84–95.
50. Soldin O.P., Tractenberg R.E., Hollowell J.G., et al.: Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*, 2004,14,1084–1090.
51. Gibelli B., Zamperini P., Proh M., Giuliano G.: Management and follow-up of thyroid cancer in pregnant women. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.*, 2011, 31,358–365.
52. Bradley P.J., Raghavan U.: Cancers presenting in the head and neck during pregnancy. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2004,12,76–81.
53. American Thyroid Association;” Iodine Deficiency”, [http://www.thyroid.org/patients/patient\\_brochures/iodine\\_deficiency.html](http://www.thyroid.org/patients/patient_brochures/iodine_deficiency.html), data pobrania 2.01.2015.
54. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al.: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012,97,2543-2565
55. Kamiński M., Drewniak W., Szymański W. i wsp.: Urinary iodine excretion and thyroid function in pregnant women of Bydgoszcz District prior to and after the introduction of iodized salt. *Ginekol. Pol.*, 2003,74,1126–1129.
56. Dosiou C., Sanders G.D., Araki S.S., Crapo L.M.: Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, 158, 841–851.
57. Moleti M., Lo Presti V,P,, Mattina F., et al.: Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, 160, 611–617.
58. Negro R., Schwarz A., Gismondi R, et al.: Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab., 2010, 95, 1699–1707.
59. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., et al.: Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, 95, E44–E48.
  60. Thung S.F., Funai E.F., Grobman W.A.: The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, 200, e1–267–e7. Vaidya B., Anthony S., Bilous M., et al.: Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high risk case finding? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 203–207.
  61. Laurberg P., Bournaud C., Karmisholt J., Orgiazzi J.: Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, 160, 1–8.
  62. Bahn R.S., Burch H.S., Cooper D.S.: The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*, 2009, 19, 673–674.
  63. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al.: American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19, 1167–1214.
  64. Cooper D.S., Rivkees S.A.: Putting propylthiouracil in perspective. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 1881–1882.
  65. Jarzab B., Sporny S., Lange D. i wsp.: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy - rekomendacje polskie. *Endokrynol. Pol.*, 2010, 61, 518–568.
  66. Phoojaroenchanachai M., Sriussadaporn S., Peerapatdit T., et al.: Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin. Endocrinol.*, 2001, 54, 365.
  67. Kriplani A., Buckshee K., Bhargava V.L., et al.: Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol.*, 1994, 54, 159-163.
  68. Kuy S., Roman S.A., Desai R., Sosa J.A.: Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch. Surg.*, 2009, 144, 399–406.
  69. Vannucchi G., Perrino M., Rossi S., et al.: Clinical and molecular features of

differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 145–151.

70. Syrenicz A., Syrenicz M., Sworczak K, i wsp. : Choroba Hashimoto i niedoczynność tarczycy w okresie rozrodczym – istotny problem dla kobiety i jej dziecka, *Endokrynol. Pol.*, 2005, 6, 1008-1015.
71. Lazarus J.H., Premawardhana L.D.: Screening for thyroid disease in pregnancy. *J. Clin. Pathol.*, 2005,58,449-452.
72. Lazarus J.H.: Treatment of hyper- and hypothyroidism in pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.*, 1993, 16, 391-396.
73. Krysiak R., Okopień B., Szkróbka W., Herman Z.S.: Thyroid disorders in pregnancy and after delivery. *Przegl. Lek.*, 2007, 64, 159-164.
74. Speroff L., Fritz M.: *Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność*. Wyd. Medipage. Warszawa, 2007.
75. Skalba P.: *Endokrynologia ginekologiczna*. PZWL , Warszawa, 2008.
76. Power M., Kilpatrick S., Schulkin J.: Diagnosing and managing thyroid disorders during pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists. *JRM*, 2004, 49, 79-82.