

Zinaida Alexa, Veronica Cernelev, Aristia Șeremet
PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL HIPOTIROIDIEI ÎN TIMPUL SARCINII
Catedra Endocrinologie USMF "Nicolae Testemițanu"
(Șef catedră – conf. univ. Vudu Lorina)

SUMMARY

PREVENTING AND TREATING HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY

Thyroid pathology, being the most frequent endocrinopathy, develops especially in women of reproductive age, influencing the course of gestation. In fact, pregnancy has a potentially stimulating effect on the thyroid by changing thyroid function during pregnancy. The importance of normal levels of thyroid hormone is explained by their action on the development of all body systems and especially the fetal central nervous system. The issue of thyroid hormones deficiency in pregnant women needs to be known by physicians that monitor pregnancy, such as family physicians, endocrinologists, gynecologists and obstetricians. This paper comes with an explanation of pathogenetic changes in thyroid function during pregnancy, thyroid pathology screening and treatment recommendations for these changes.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Будучи самой распространенной эндокринопатией, заболевание щитовидной железы встречается чаще всего среди женского населения репродуктивного возраста, влияя при этом на последующие развитие беременности. В свою очередь беременность так же имеет потенциальное влияние на работу щитовидной железы. Поддержание оптимального уровня материнских тиреоидных гормонов объясняется его неотъемлемой ролью в развитии органов плода и, в первую очередь, органов центральной нервной системы. Поэтому, все врачи, которые ведут беременных – семейные врачи, эндокринологи и акушеры-гинекологи должны быть посвящены в проблему дефицита тиреоидных гормонов у этой части населения. В статье приведены ключевые моменты патогенеза щитовидной дисфункции при беременности, скрининг тиреоидной патологии и рекомендации по лечению данных заболеваний.

Introducere

Disfuncția tiroidiană ocupă primul loc în structura patologiei endocrine, după care se plasează diabetul zaharat și hiperparatiroidia. Patologia glandei tiroide în special de genă autoimună se întâlnește mai frecvent la femei de vârstă tânără, ceea ce presupune apariția disfuncțiilor în perioada reproductivă, având impact nefavorabil asupra sarcinii [1, 2, 7].

Prevalența hipertiroidiei este 5 din 1000, iar hipotiroidia se întâlnește în raport de 3 - 10 femei la 1000 de locuitori. Hipotiroidia maternă în sarcină este o stare patologică care poate fi ușor prevenită. Diagnosticul precoce corect al hipotiroidiei materne este foarte important, deoarece efectele adverse sunt critice pentru evoluția sarcinii și dezvoltarea fătului [12, 16, 19]. Este demonstrat că practic 4-7% dintre femeile de vârstă reproductivă nu se cunosc a fi cu hipotiroidie sau se află la risc de a dezvolta hipotiroidia în timpul sarcinii [16].

Diagnosticul hipotiroidiei este foarte simplu de stabilit dacă este prezentă hipotiroidia primară manifestă asociată cu prezența semnelor clinice evidente

confirmate de valori majorate ale TSH. Cu toate acestea, doar 20-30% dintre pacientele cu hipotiroidie manifestă prezintă simptome clasice ale maladiei, deoarece semnele clinice ale acesteia pot fi prezente și în alte stări patologice [20]

Sarcina afectează funcția glandei tiroide, și invers, disfuncțiile tiroidiene posedă efecte negative asupra evoluției sarcinii, prezentând pericol atât pentru mamă cât și pentru făt, din care motiv este necesar de a evidenția unele particularități de funcționare a glandei tiroide în timpul sarcinii [4, 5, 10, 18].

În timpul sarcinii funcția glandei tiroide este influențată de un șir de factori așa cum sunt: gonadotropina corionică, nivelul crescut de estrogeni, clearance-ul crescut al iodului, activarea deiodinazelor etc. Sub influența acestor factori crește volumul glandei tiroide cu 10% în regiunile cu aport suficient de iod și cu 20-40% în regiunile iod-deficitare. Creșterea volumului glandei tiroide, în timpul sarcinii, este un proces compensator ca urmare a majorării necesității de hormoni tiroidieni pentru dezvoltarea fătului. În această perioadă crește secreția de hormoni tiroidieni cu circa 50%, deoarece

În primul trimestru de sarcină acești hormoni trec de la mamă la făt și asigură creșterea sistemelor și organelor, astfel crește cu 50% și necesitatea fiziologică de iod în această perioadă de sarcină [1, 2, 18]. Datele post-partum statistice demonstrează că circa la 10-20% din femeile însărcinate sunt prezente titre înalte ale anticorpilor către tireoperoxidază (AntiTPO) și antitireoglobulină (AntiTG), acestea având o funcție normală a glandei tiroide. Dintre femeile cu eutiroidie în primul trimestru și AntiTPO, AntiTG pozitivi, 16% fac hipotiroidie în trimestrul II, iar 33-50% dezvoltă tiroidită post-partum. Sarcina este un test de stres pentru glanda tiroidă, evoluând spre hipotiroidie la femeile cu rezerve tiroidiene limitate sau cu deficit de iod [18].

Conform ghidurilor internaționale europene (European Thyroid Association 2014) și americane (American Thyroid Association 2011), pentru diagnosticul și managementul patologiei glandei tiroide în timpul sarcinii și post-partum, au fost stabilite câteva obiective de conduită a patologiilor tiroidiene în sarcină, cum ar fi: testele funcționale tiroidiene, hipotiroidia, tireotoxicoza, deficitul de iod, anticorpii tiroidieni și riscul de avort spontan, nodulii tiroidieni și cancerul tiroidian, tiroidita post-partum și recomandări de screening al patologiei tiroidiene [1, 2, 15, 18].

Fiziologia normală a glandei tiroide

Fiziologia glandei tiroide implică un lanț de conexiuni între hipotalamus, hipofiză, glanda tiroidă și țesuturile periferice, care determină clasificarea patologiei tiroidiene în funcție de nivelul de afectare. Astfel, hipotalamusul secretă tireoliberină (TRH), care posedă efect stimulator asupra hipofizei anterioare și aceasta, la rândul său, secretă hormonul tireotrop (TSH). Sub acțiunea TSH glanda tiroidă va secreta hormonii tiroidieni: triiodtironina (T_3) și tiroxina (T_4). Hormonul T_4 este secretat în totalitate de glanda tiroidă, cantitatea zilnică fiind de circa 100 mcg, la periferie acesta fiind convertit în T_3 . Astfel, doar 20% din cantitatea de T_3 este secretată direct de glanda tiroidă, și restul 80% provin din conversia T_4 în țesuturile periferice. Hormonii tiroidieni circulă în sânge cuplați cu proteinele, în special fracția globulinelor, în proporție de 99,9% pentru T_4 și 99% pentru T_3 , care este un hormon mai activ. Frațiile libere (active), circulante ale hormonilor tiroidieni astfel constituind 0,03% pentru T_4 și 0,3% pentru T_3 . Reglarea funcției tiroidiene este realizată prin feedback negativ între hormonii periferici T_3 , T_4 și hormonii centrali TRH și TSH. Luând în considerare particularitățile de secreție a hormonilor tiroidieni, putem concluziona că pentru aprecierea funcției glandei tiroide este suficientă aprecierea TSH și fT_4 [4, 5, 10, 11].

În funcție de nivelul de afectare, hipotiroidia poate fi primară, secundară sau terțiară. Hipotiroidia primară este determinată de leziunile de la nivelul glandei tiroide, din care motiv în acest caz se vor determina valori reduse ale fT_4 și, ca urmare a reglării prin feed-

back, TSH va fi majorat. În cazul hipotiroidiei centrale (secundare și terțiară), întâlnite în cazuri rare, în urma lezării hipofizei sau hipotalamusului va lipsi secreția stimulatorie a TSH sau a TRH și ca rezultat nivelul de fT_4 va fi micșorat [18].

Particularitățile fiziologice ale glandei tiroide la mamă și făt în timpul sarcinii

În timpul sarcinii, are loc creșterea concentrației de estrogeni care stimulează producția hepatică de globuline transportatoare de hormoni tiroidieni. În urma majorării cantității de globuline transportatoare de hormoni, se atestă o cantitate mai mare de T_3 și T_4 cu acestea, și respectiv vor scădea nivelul de fT_3 și fT_4 care prin feedback, vor stimula secreția de TSH și se va produce o stimulare a glandei tiroide. Un alt stimulator al glandei tiroide este și efectul gonadotropinei corionice (hCG), fiind o glicoproteină produsă de placentă, care structural este formată din 2 lanțuri α și β , fiind asemănătoare cu TSH. În trimestrul I de sarcină, hCG este cel mai puternic stimulator al glandei tiroide, astfel la momentul când hCG atinge valori maxime, TSH este inhibat [5]. În 20% cazuri, gravidele au valori reduse ale TSH și chiar în 2% cazuri se poate dezvolta hipertiroidia tranzitorie. În trimestrul II TSH începe să se normalizeze. În timpul sarcinii se poate observa creșterea filtrației glomerulare cu majorarea clearance-ului urinar al iodului și, ca rezultat, scade nivelul iodului în plasmă [6]. Creșterea clearance-ului iodului plasmatic este responsabilă de majorarea necesarului de iod la gravide. La femeile însărcinate se atestă activarea deiodinazelor (D_2 și D_3), în special celor din placentă, în urma acestor procese se formează T_3 sau rT_3 care nu posedă efect biologic, din care motiv se va produce hiperstimularea glandei tiroide ca mecanism de compensare în condiții de aport suficient de iod [10, 11, 12, 13, 14].

În timpul sarcinii, după cum am menționat mai sus, are loc o adaptare a funcției tiroidiene la necesitățile crescute de hormoni. Se atestă următoarele particularități: reducerea nivelului de TSH în I jumătate de sarcină întâlnită la 20-30% din gravide, nivelul T_4 și T_3 total este crescut de 1,5 ori față de cel normal; nivelul fT_4 în I trimestru este majorat la 2% gravide și la 10 % dintre femeile cu TSH suprimat, în special în sarcinile gemelare. În termene avansate ale sarcinii se poate determina un nivel minim-normal al fT_4 și TSH normal. Astfel, pentru monitorizarea tratamentului hipotiroidiei primare este necesar de evaluat în dinamică nivelul de fT_4 și al TSH-ului, iar în cazul hipotiroidiei secundare doar fT_4 [1, 2, 4, 18].

În cazul unui deficit de iod, sunt afectate mecanismele de adaptare, cu apariția efectului gușogen și scăderea relativă a valorilor de fT_4 , în unele cazuri determinând și apariția hipotiroidiei în sarcină, în special în cazul aportului insuficient de iod. Ghidul Asociației Europene a Tiroidei din 2014, recomandă ca aportul de iod în perioada de sarcină și lactație să fie de 250 mcg/zi, dar nu mai mult de 500 mcg pe zi [22].

În cazul zonelor cu aport suficient de iod se permite suplimentarea cu complexe ce conțin 150 mcg de iod, este ideal ca acest raport să fie și în perioada de concepție, timp de 3-4 luni [18].

Dezvoltarea glandei tiroide la făt are loc din săptămâna 7-9 de gestație. În săptămâna 10 începe captarea iodului și sunt detectabili foliculii tiroidieni, TSH și T_4 . Începând cu săptămâna 17, glanda tiroidă este matură structural și funcțional, și începe sinteza și secreția hormonilor tiroidieni proprii. În perioada 18-40 săptămâni are loc maturarea funcției hipotalamusului și hipofizei fetale, cu producerea de TRH și respectiv TSH, care stimulează tiroida fătului. Din cele expuse anterior, este evident că în prima $\frac{1}{2}$ de sarcină glanda tiroidă fetală nu funcționează de sine stătător și dezvoltarea fătului va depinde întru totul de nivelul hormonilor tiroidieni materni [5, 6, 14]. Importanța hormonilor tiroidieni este determinată de rolul acestora în dezvoltarea sistemului nervos central la făt, care începe în termene timpurii de sarcină, când fătul depinde în totalitate de hormonii materni. În cazul lipsei sau deficitului de hormoni tiroidieni la făt pot apărea consecințe neuropsihice grave [11, 13].

Recomandări privind screeningul patologiei tiroidiene în sarcină

Actualmente problema screeningului disfuncțiilor tiroidiene la femeile însărcinate prezintă motivul discuțiilor controversate și nu există recomandări certe pentru efectuarea acestuia la toate gravidele. Totuși majoritatea autorilor recomandă screeningul funcției glandei tiroide în sarcină la toate gravidele, din cauza efectelor benefice ale tratamentului cu LT_4 în cazurile de hipotiroidie manifestă și subclinică, în special pentru dezvoltarea normală a fătului [19].

Conform ghidurilor actuale, screening-ul hipotiroidiei în sarcină se recomandă de efectuat pînă la săptămâna a 12-a de gestație sau chiar înainte de concepere. Drept teste de screening se utilizează aprecierea valorilor TSH. În cazul TSH majorat, se vor determina și valorile de FT_4 și AntiTPO [14]. Valorile normale de referință ale TSH în populația generală sunt în limitele de 0,4-4,0 mIU/l, însă în 95% cazuri TSH are valorile cuprinse între 0,3-3,0 mIU/l. În cazul femeilor însărcinate, valorile de referință depind de trimestrul sarcinii: în trimestrul I TSH recomandabil este de 0,1-2,5 mIU/l, în trimestrul II va fi în limitele 0,2-3,0 mIU/l, iar în trimestrul III este de la 0,3 pînă la 3,0 mIU/l [11, 15, 19, 20].

Este important de menționat că valoarea normală a TSH pentru femeile însărcinate este considerată mai mică de 2,4 mIU/ml.

În cazul femeilor cu eutiroidie, dar cu titru crescut al AntiTPO se recomandă monitorizarea TSH înainte de concepere și în primele săptămâni de gestație, cu evaluarea acestuia la fiecare 4 săptămâni în prima jumătate a sarcinii și repetat la termenul de 26-32 săptămâni.

Pentru femeile cu hipotiroidie cunoscută pînă la sarcină se recomandă normalizarea TSH sub valoarea de 2,4 mIU/ml. În cazul hipotiroidiei compensate se recomandă evaluarea TSH în primele săptămâni de gestație pentru corectarea dozelor de levotiroxină.

Diagnosticul hipotiroidiei în timpul sarcinii se bazează pe aprecierea valorilor TSH, dacă acesta are un nivel $>2,5$ mIU/L în corelație cu scăderea concentrației de FT_4 sau valoarea $TSH > 10$ mIU/L, indiferent de valorile FT_4 . Hipotiroidia subclinică se consideră în cazul valorilor TSH cuprinse între 2,5 și 10 mIU/L, cu valori normale ale FT_4 . Hipotiroidia subclinică se întâlnește în 2-3% cazuri, iar cea manifestă la 0,3-0,5% dintre pacienți.

Tratamentul hipotiroidiei la gravide

Tratamentul hipotiroidiei primar depistate în timpul sarcinii se recomandă de inițiat cât mai devreme posibil cu administrarea dozei în întregime de levotiroxină. Pentru inițierea terapiei de substituție este necesar de calculat doza de levotiroxină care depinde de valoarea inițială a TSH și de cauza hipotiroidiei, astfel dacă $TSH < 4,2$ mU/l terapia de substituție se inițiază cu 1,2 mcg/kg/zi de levotiroxină. În cazul TSH cuprins între 4,2-10 mU/l, se începe terapia cu 1,2 mcg/kg/zi și la $TSH > 10$ mU/l, doza va fi de 2,33 mcg/zi de levotiroxină. În cazul hipotiroidiei primar depistate în timpul sarcinii se începe cu doza totală de LT_4 , respectiv 100 – 150 sau 175 mcg/zi. Monitorizarea TSH și ft_4 se face la fiecare 4 săptămâni, ținta $TSH < 2,5$ mU/l și se administrează doza integrală dimineața cu 30 minute înainte de masă [15, 18].

În cazul femeilor cu hipotiroidie cunoscută se compensează hipotiroidia înainte de concepere pînă la valoarea $TSH < 2,5$ mU/l. Doza lor de levotiroxină va fi majorată cu circa 30%. Dozele de levotiroxină se vor ajusta în funcție de valoarea TSH. În cazul valorilor $TSH < 10$ mU/l se va majora doza de levotiroxină cu 25-50 mcg/zi, în cazul $TSH 10-20$ mU/l se adaugă 50-75 mcg/zi de levotiroxină, iar la $TSH > 20$ mU/l doza se va crește cu 100 mcg/zi. Monitorizarea TSH se recomandă de efectuat o dată la 4 săptămâni, pînă la obținerea compensării, și o dată la 6-8 săptămâni după ce se obține compensarea.

În cazul diagnosticării hipotiroidiei manifeste în timpul sarcinii, se indică din start tratament de substituție cu LT_4 .

Femeilor gravide diagnosticate cu hipotiroidie subclinică cu AntiTPO pozitivi, li se recomandă inițierea tratamentului de substituție cu levotiroxină, deoarece este demonstrată eficacitatea acestui tratament în ceea ce privește reducerea numărului de avorturi spontane [8, 12, 17].

Cosecinențele hipotiroidiei necompensate în timpul sarcinii

Cosecinențele hipotiroidiei necompensate în sarcină sunt determinate de apariția hipertensiunii arteriale, preeclampsiei, de detașarea placentei, hipotrofia fetală,

moartea intrauterină a fătului, anomalii de dezvoltare sau hemoragiile post-partum. Hipotiroidia subclinică crește riscul de diabet gestațional. Toate acestea necesită o abordare promptă și inițierea precoce a tratamentului de substituție în sarcină [1, 2, 13, 17, 18, 21].

Concluzii:

Patologia glandei tiroide și sarcina sunt două stări care se influențează reciproc. Evoluția sarcinii depinde în mare parte de funcția glandei tiroide, care este suprasolicitată în sarcină. Screeningul disfuncției tiroidiene ar fi recomandabil de efectuat în sarcină, deoarece hipotiroidia are urmări negative asupra dezvoltării neuropsihice a fătului. Tratamentul de substituție trebuie inițiat precoce și necesită monitorizare în timpul sarcinii și în perioada post-partum.

Bibliografie

1. Abalovich M. Amino N. Barbour LA. Cobin RH. De Groot LJ. Glinoe D. Mandel SJ. Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1–47

2. Alex Stagnaro-Green, Marcos Abalovich, Erik Alexander, Fereidoun Azizi, Jorge Mestman et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum THYROID Volume 21, Number 10, 2011 Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2011.0087

3. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. 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 WHO Secretariat. *Public Health Nutr.* 2007;10:1606–1611

4. Baloch Z. Carayon P. Conte-Devolx B. Demers LM. Feldt-Rasmussen U. Henry JF. LiVosli VA. Niccolisire P. John R. Ruf J. Smyth PP. Spencer CA. Stockigt JR. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3–126

5. Bianco AC. Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;116:2571–2579

6. Bianco AC. Salvatore D. Gereben B. Berry MJ. Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine seleno-deiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23:38–89

7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526–534.

8. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1129–1135

9. Gharib H. Cobin RH. Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 1999;5:367–368

10. Glinoe D. de Nayer P. Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:276–287

11. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549.

12. Haddow JE, Palomaki GE, McClain MR. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol.* 2006;107:205–206

13. Heuer H. Maier MK. Iden S, et al. The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations. *Endocrinology.* 2005;146:1701–1706.

14. James SR. Franklyn JA. Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:253–264

15. John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Damerie, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Roberto Negro, Bijay Vaidya. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94

16. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1995; 35:41.

17. LeBeau SO. Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:117–136

18. Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*, August 2012, 97(8):2543–2565

19. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Stagnaro-Green A Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1699–1707.

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. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schietecat J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin antibodies: any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment. *Thyroid.* 2013;23:1022–1028

22. WHO Unicef, ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. ed 3. Geneva: WHO; 2007