

Niedoczynność tarczycy u matki: czy prowadzić badania przesiewowe?

CHARLES J. LOCKWOOD, MD, MHCM

Ostatnie dziesięciolecie upłynęło na zaciętej debacie nad zasadnością wprowadzenia powszechnych badań przesiewowych w kierunku subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych. Zwolennicy tego pomysłu podkreślają, że subkliniczna niedoczynność tarczycy u ciężarnej stanowi istotne zagrożenie dla rozwoju neurologicznego u płodu. Przeciwnicy wskazują, że badania nad tym zagadnieniem nie były wolne od czynników zakłócających, które miały wpływ na ich wyniki. Najnowsze badania mogą jednak przynieść zbawienny koniec tym kontrowersjom.

Czynność tarczycy u matki a rozwój układu nerwowego u płodu

Ciężka niedoczynność tarczycy u matki i u płodu spowodowana niedoborem jodu ma oczywiste i jednoznaczne następstwa dla noworodka: kretynizm.¹ Wczesne wprowadzenie intensywnej substytucji hormonalnej u dzieci chorych na wrodzoną niedoczynność tarczycy spowodowaną dysgenезją gruczołu tarczowego lub wrodzonymi zaburzeniami syntezy hormonów tarczycy zapewnia jednak osiągnięcie prawidłowego lub zbliżonego do prawidłowego ilorazu inteligencji.² Oznacza to, że transport przezłożyskowy hormonów tarczycy matki może w znacznym stopniu zapobiec niekorzystnym następstwom neurologicznym u płodu. Innymi słowy, prawidłowa czynność tarczycy u matki może zniwelować szkodliwy wpływ niedoczynności tarczycy płodu na rozwój jego mózgu. Tarczyca dojrzewa do swojej funkcji w 12 tygodniu życia płodowego, dlatego upośledzenie czynności tarczycy matki w pierwszym trymestrze ciąży może mieć niekorzystny wpływ na rozwój układu nerwowego u zarodka i we wczesnym okresie życia płodowego.

Wyniki retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych i badań kohortowych nad rozwojem neurologicznym dzieci, u których matek stwierdzano w okresie ciąży małe stężenie wolnej tyroksyny (T4) i/lub duże tyreotropiny (TSH) okazały się sprzeczne. Haddow i wsp. określali stężenie TSH w przechowywanych próbkach surowicy 25 216 kobiet, pobranych w drugim trymestrze ciąży w ra-

mach badań przesiewowych w kierunku zaburzeń chromosomowych i/lub zaburzeń rozwoju cewy nerwowej.³ Stężenie TSH powyżej 98 centyla stwierdzono u 62 kobiet. Ich 7-9-letnie dzieci poddano 15 testom pozwalającym ocenić inteligencję, poziom koncentracji uwagi, rozwoju językowego, umiejętności czytania, osiągnięć szkolnych oraz sprawności wzrokowo-ruchowej. W porównaniu z potomstwem 124 matek w eutyreozie wyniki wszystkich 15 testów u dzieci tych 62 kobiet były nieco gorsze, a ich IQ był średnio o 4 punkty niższy. Co więcej, IQ nie przekraczał 85 u 15% dzieci w porównaniu z 5% dzieci matek z grupy kontrolnej.

Henrichs i wsp. określając stężenie TSH i wolnej T4 u 3659 ciężarnych w 13 tygodniu ciąży, stwierdzili, że zwiększone stężenie TSH u matki nie wiąże się z upośledzeniem rozwoju poznawczego u ich dzieci.⁴ Zaobserwowali jednak, że stężenie wolnej T4 poniżej 10 i 5 centyla wiąże się z opóźnieniem rozwoju ekspresji werbalnej (odpowiednio: iloraz szans [odds ratio, OR] 1,44, 95% przedział ufności [PU] 1,09-1,9 i OR 1,8, 95% PU 1,24-2,61). Zwiększone ryzyko opóźnienia pozawerbalnego rozwoju poznawczego zapowiadała również ciężka hipotyroksynemia matki (OR 2,03, 95% PU 1,22-3-39). Pop i wsp. stwierdzili, że stężenie wolnej T4 poniżej 5 i poniżej 10 centyla u ciężarnych w 12 tygodniu ciąży, wiąże się ze znacznie niższymi wynikami w skali rozwoju psychomotorycznego Bayleya (Bayley Psychomotor Developmental Index) u ich dzieci w 10 miesiącu życia w porównaniu z wynikami u dzieci matek z prawidłową czynnością tarczycy (odpowiednio różnica punktacji średnio 14,1, 95% PU 5,9-22, punktacja średnio 7,4, 95% PU 1,1-13,9).⁵ Wyniki dwóch ostatnich badań wskazują, że hipotyroksynemia u kobiety w pierwszym trymestrze ciąży, ale nie subkliniczna niedoczynność tarczycy przejawiająca się wyłącznie jako zwiększone stężenie TSH, wiąże się długofalowo z opóźnieniem rozwoju układu nerwowego u płodu.

Sformułowanie jednoznacznych wniosków utrudniały dodatkowo wyniki prospektywnego badania kohortowego Caseya i wsp., którzy badali stężenie TSH i wolnej T4 w próbkach surowicy 17 298 kobiet przed 20 tygodniem ciąży. Stwierdzili, że u 404 (2,3%) kobiet stężenie TSH odpowiadało 97,5 centyla lub było większe, przy prawidłowym stężeniu wolnej T4 (co oznacza subkliniczną niedoczynność tarczycy).⁶ Cięża u tych ko-

Dr Lockwood, redaktor naczelny Contemporary OB/GYN, Dean of the College of Medicine, Vice President, Health Science, Ohio State University, Columbus, Ohio.

biet częściej była powikłana odklejeniem łożyska (ryzyko względne [RR] 3,0, 95% PU 1,1-8,2) i porodem przedwczesnym w 34 tygodniu ciąży lub wcześniej (RR 1,8, 95%, PU 1,1-2,9). Mogło to wskazywać, że rzeczywistą przyczynę opisywanego deficytu neurologicznego u dzieci stanowi wcześniactwo, a nie subkliniczna niedoczynność tarczycy u ciężarnej.

W badaniu First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER), polegającym na prospektywnej obserwacji grupy prawie 11 000 kobiet, nie stwierdzono zależności między subkliniczną niedoczynnością tarczycy w pierwszym trymestrze ciąży (tj. zwiększonym stężeniem TSH) a występowaniem porodów przedwczesnych. Choć dane wskazywały na związek między hipotyroksynemią a porodem przedwczesnym (skorygowany iloraz szans [adjusted odds ratio, AOR] 1,62, 95% PU 1,00-2,62), nie odnotowano zależności między hipotyroksynemią a wcześniactwem (AOR 1,15, 95% PU 0,72-1,84).⁷ Hipotyroksynemia u matki wiązała się raczej paradoksalnie z makrosomią (AOR 1,97, 95% PU 1,37-2,83). Autorzy konkludują, że niedoczynność tarczycy u matki nie wiąże się ze „stałym obrazem klinicznym niekorzystnych następstw”.

Towarzystwa lekarskie zajmują stanowisko

Przeciwstawne wyniki przedstawionych kolejno badań sprawiły, że różne organizacje medyczne zajęły stanowisko konserwatywne wobec wprowadzenia powszechnych badań czynności tarczycy u ciężarnych.

Endocrine Society i American Thyroid Association opowiedziały się przeciwko powszechnym badaniom przesiewowym, zalecając w zamian wykonywanie badań u kobiet z grupy ryzyka (tj. u których dolegliwości lub objawy mogą wskazywać na niedoczynność tarczycy oraz u kobiet z niedoczynnością tarczycy w wywiadzie własnym lub rodzinnym, z obecnością przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej, chorych na cukrzycę typu 1, z porodem przedwczesnym lub poronieniem w wywiadzie, po napromieniowaniu głowy i szyi, chorobliwie otyłych lub po leczeniu z powodu niepłodności). Podobnie American College of Obstetricians and Gynecologists zaleca prowadzenie badań czynności tarczycy u tych kobiet, u których można podejrzewać jej zaburzenia na podstawie wyników badania podmiotowego lub przedmiotowego.¹⁰

Wreszcie twarde dowody

Na szczęście trwającą od wielu lat dyskusję przecina publikacja wyników przeprowadzonego ostatnio badania klinicznego z randomizacją, którego celem było określenie korzystnego wpływu leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych na rozwój układu nerwowego u ich dzieci.¹¹ Lazarus i wsp. pobierali próbki krwi od kobiet w 11-14 tygodniu ciąży (średnio 12,3 tygodnia). Stężenie TSH i wolnej T4 oznaczali w niej natychmiast po pobraniu

lub dopiero po porodzie. W grupie kobiet, u których badania wykonano natychmiast, jeśli stężenie TSH przekraczało 97 centyl lub wolnej T4 nie sięgało 2,5 centyla, stosowano lewotyroksynę w dawce 150 µg/24 h.

Za pierwotny wynik badania przyjęto IQ w 3 r.ż. u dzieci matek leczonych w porównaniu z dziećmi kobiet, u których występowały takie same, ale nieleczone zaburzenia czynności tarczycy. Nieprawidłowe wyniki czynności tarczycy stwierdzono u około 400 kobiet w obydwu grupach, nie stwierdzono jednak istotnych różnic w zakresie IQ u ich dzieci. Choć spierano się, że nasilenie zaburzeń czynności tarczycy stwierdzonych przez Lazarusa było zbyt małe, a leczenie rozpoczęto nazbyt późno (średnio w 3 dniu 13 tygodnia ciąży), aby można było wyciągnąć miarodajne wnioski,¹² to analiza wyników uzyskanych w podgrupach nie wskazała na korzyści płynące z rozpoczętego wcześniej leczenia. Nierozwiązanym zagadnieniem pozostaje, czy badania IQ nie należało przeprowadzić u nieco starszych dzieci.

Do zapamiętania

Z pewnością nie ma obecnie przekonujących dowodów na poparcie wprowadzenia powszechnych badań przesiewowych w kierunku subklinicznej niedoczynności tarczycy u ciężarnych, zwłaszcza że najsilniejszy argument – poprawa rozwoju układu nerwowego u potomstwa – nie znalazł potwierdzenia w faktach. Mimo przekonujących wyników badania, które przeprowadzili Lazarus i wsp., nie wiadomo, czy zagadnienie powszechnych badań przesiewowych nie powróci. Z pewnością potrzebne jest przeprowadzenie badań, które potwierdzą poczynione dotychczas obserwacje. W pracy prowadzonej przez sieć jednostek klinicznych sprawujących opiekę zdrowotną nad ciężarnymi i noworodkami – Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network – zakończono obserwację ponad 1100 ciężarnych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Ich dzieci zostaną poddane badaniom rozwojowym w wieku 5 lat. Wyniki tego badania będą znane za 2-3 lata.

Czy zadajemy jednak właściwe pytanie? Ostatecznym dowodem na poparcie tezy, że subkliniczna niedoczynność tarczycy lub hipotyroksynemia u matki ma szkodliwy wpływ na rozwój mózgu u płodu byłyby wyniki randomizowanego badania nad stosowaniem suplementacji hormonalnej u kobiet, u których niedoczynność tarczycy wykryto przed zajściem w ciążę. Oprócz istotnych trudności natury logistycznej, jakie przedstawiałoby takie badanie, nie wiadomo jednak, czy ciąża ujawnia utajoną subkliniczną niedoczynność tarczycy/hipotyroksynemię, a więc czy takie badanie jest w ogóle możliwe do przeprowadzenia. Ta dziedzina wymaga dalszych poszukiwań naukowych.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 6. June 2012, p. 12. Maternal hypothyroidism: to screen or not to screen?

piśmiennictwo na str. 60