

# HIPERTIROIDIA ÎN SARCINĂ

## *Hyperthyroidism in pregnancy*

Şef Lucr. Dr. A. Ghemigian<sup>1,2</sup>, Dr. I. Popescu<sup>1</sup>, Dr. E. Petrova<sup>1</sup>, Dr. N. Dumitru<sup>1</sup>, Conf. Dr. D. Păun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Tireotxicoza reprezintă o patologie frecventă, afectând mai ales femeile tinere și putând coexista cu sarcina. Cea mai frecventă cauză a tireotxicozei în sarcină este boala Graves-Basedow (hipertiroidismul autoimun). Alte cauze legate de sarcină sunt: hipertiroidismul gestațional tranzitor, hyperemesis gravidarum, mola hidatiformă sau coriocarcinomul. În prezența unui TSH supresat în primul trimestru de sarcină, dozarea FT4 și TRAb sunt obligatorii. Managementul inadecvat al acestei situații patologice poate avea efecte nocive asupra sarcinii și nou-născutului. De aceea, hipertiroidismul trebuie să fie corect tratat înainte și în timpul sarcinii. Antitirodicienele de sinteză și chirurgia sunt opțiunile terapeutice la gravidele cu boala Graves-Basedow. În până la 30% dintre cazuri remisiunea se poate instala pe parcursul sarcinii în absența oricărui tratament. Dintre antitirodicienele de sinteză, metimazolul a fost asociat cu efecte teratogenice, dar cu incidență foarte scăzută la nivel populațional. Propiltiouracilul nu are efecte teratogenice, dar poate fi hepatotoxic pentru mamă. Recomandările curente cuprind utilizarea propiltiouracilului în primul trimestru de sarcină și înlocuirea lui cu metimazol începând cu trimestrul al doilea. Dacă totuși unul dintre cele două medicamente nu este disponibil sau nu este tolerat, oricare dintre ele poate fi utilizat pe toată perioada sarcinii deoarece riscurile materne și neonatale ale hipertiroidismului netratat depășesc riscul redus de malformații neonatale sau hepatotoxicitate.

**Cuvinte cheie:** sarcină, boala Graves-Basedow, antitirodiciene de sinteză, risc neonatal

### ABSTRACT

Thyrotoxicosis is a common disorder affecting especially young women and occurring during pregnancy. The most frequent cause is Graves' disease (autoimmune hyperthyroidism). Other causes related to pregnancy include transient gestational hyperthyroidism, hyperemesis gravidarum, hydatidiform mole or choriocarcinoma. Inadequate management of this condition can lead to adverse pregnancy and neonatal outcomes. In the presence of a suppressed serum TSH in the first trimester, FT4 and TRAb measurements should be obtained in all patients. As the associations between untreated persistent hyperthyroidism and adverse pregnancy outcomes are well established, hyperthyroidism should be adequately managed before and during pregnancy. Antithyroid drugs and surgery are therapeutic options in the pregnant patient with Graves-Basedow disease. Up to 30% of patients with Graves' disease may achieve remission without treatment. The antithyroid drug methimazole is associated with teratogenicity but very rare on a population level. The other commonly used antithyroid drug, propylthiouracil, is not associated with teratogenicity but in rare instances propylthiouracil may increase the risk of hepatotoxicity in the mother. Current recommendations suggest using propylthiouracil during the first trimester of pregnancy and switching to methimazole after the first trimester. However, if one antithyroid drug is not available or there are tolerance issues, either propylthiouracil or methimazole can be used throughout pregnancy as the neonatal and maternal risks of untreated maternal hyperthyroidism outweigh the small risks of malformations or liver toxicity.

**Keywords:** pregnancy, Graves' disease, antithyroid drug, neonatal risk

### INTRODUCERE

Tireotxicoza reprezintă complexul de simptome și semne clinice care apare prin expunerea la con-

centrații excesive de hormoni tiroidieni. Atunci când excesul de hormoni apare prin hiperfuncție tiroidiană, boala se numește hipertiroidie.

Adresa de corespondență:

Şef Lucr. Dr. A. Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bdul Aviatorilor, nr. 34-36, sector 1, București, cod poștal 011863

E-mail: adinaghemi@yahoo.com

## ETIOLOGIE

Cea mai frecventă cauză de hipertiroidie este *boala Graves-Basedow*, atât în sarcină (afectând 0,1-1% dintre gravide) (1), cât și în afara ei. Apare prin mecanism autoimun, constând în prezența unor auto-anticorpi cu afinitate pentru receptorul tiroidian pentru TSH – TRAb (TSH receptor antibody). Acești anticorpi mimează efectele stimulative ale TSH-ului asupra tiroidei, determinând creștere în volum – gușă difuză și hipertiroidie (2). Inflamația de natură autoimună se poate localiza și la nivelul orbitei determinând exoftalmie și tulburări de motilitate oculară cunoscute sub numele de oftalmopatie Graves. Datorită imunosupresiei fiziologice din timpul sarcinii, titrul autoanticorpilor scade treptat iar boala se ameliorează, atât clinic, cât și paraclinic, putând intra în remisiune. De asemenea, este rară situația în care boala debutează chiar în timpul sarcinii. Postpartum însă, este mare riscul de recădere prin rebound al imunității.

Mai rar întâlnite în sarcină sunt alte cauze non-autoimune de hipertiroidie: *adenomul toxic tiroidian* (nodul unic hipersecretant de hormoni tiroidieni) sau *gușă hipertiroidizată* (gușă polinodulară la nivelul căreia unul sau mai mulți noduli devin autonomi din punct de vedere funcțional și fabrică în exces hormoni tiroidieni). În aceste situații, mecanismul constă în selecția la nivelul nodulilor a unor clone celulare autonome, hiperfuncționale.

Diagnosticul diferențial al hipertiroidiei în sarcină (3), mai ales în primul trimestru, trebuie făcut cu *hipertiroidismul gestațional tranzitor* care apare la 1-3% dintre gravide. Gonadotropina corionică umană – hCG (human chorionic gonadotropin), fabricată de celulele trofoblastului, este o moleculă cu structură similară în proporție de cca 50% cu cea a TSH-ului. De aceea stimulează receptorul tiroidian al acestuia, crescând producția hormonală și ducând la supresia TSH prin mecanism de feedback negativ (4). Se poate asocia cu *hyperemesis gravidarum*, care apare cu incidență de 0,5-10/1.000 sarcini și constă în greață și vărsături persistente în prima parte a sarcinii, cu pierdere ponderală >5%, deshidratare, cetonurie. La aceste paciente se constată niveluri mai mari de hCG decât în sarcinile obișnuite, dar sunt posibile și mutații ale receptorului pentru TSH care determina hipersensibilitate la concentrații normale de hCG (5).

Alte situații cu *tireotxicoză hCG-indusă* sunt: *sarcina multiplă*, *mola hidatiformă* și *coriocarcinomul*.

**Manifestările clinice** ale hipertiroidiei se supra-pun peste cele datorate sarcinii, de aceea diagnos-

ticul clinic este uneori dificil: tahicardia, astenia fizică, dispneea de efort, intoleranța la căldură, transpirațiile fiind întâlnite în ambele situații. Prezența oftalmopatiei și a istoricului de gușă și simptome sugestive anterior sarcinii facilitează diagnosticul de boală Graves-Basedow.

Tabloul clinic al hipertiroidiei preexistente sarcinii se ameliorează de regulă în timpul sarcinii datorită creșterii proteinelor de legare plasmatică a hormonilor tiroidieni (TBG), cu scăderea fracției libere active. În cazul bolii Graves-Basedow se adaugă și reducerea titrului TRAb.

## IMPLICAȚIILE HIPERTIROIDIEI ÎN SARCINĂ

### 1. Consecințe asupra mamei

Hipertiroidismul netratat sau insuficient controlat terapeutic crește riscul de complicații în sarcină: avort, naștere prematură, preeclampsie (6), insuficiență cardiacă a mamei (7). De asemenea, femeia gravidă cu hipertiroidism necontrolat terapeutic are riscul de a dezvolta criza tireotoxică. Aceasta reprezintă o urgență endocrină cu risc vital, constând în stare hipermetabolică datorată intoxicației masive și bruște cu hormoni tiroidieni cu consecințe în special la nivelul sistemului nervos central (comă), aparatului cardiovascular (șoc-colaps) și glandelor suprarenale (insuficiență corticosuprarenală acută) (2).

### 2. Consecințe asupra fătului

Hipertiroidismul matern sever necontrolat poate determina tulburări cardiovasculare fetale: tahicardie, cardiomiopatie, insuficiență cardiacă, putând merge până la hidrops fetal (8). De asemenea, a fost asociat cu: făt mort la naștere, naștere prematură, nou-născut cu greutate mică pentru vârsta gestațională (9), detresă respiratorie acută, retinopatie de prematuritate, sepsis.

În plus, în hipertiroidismul autoimun, anticorpii stimulatori TRAb traversează placenta și interacționează cu tiroida fetală. Deși rar întâlnite (2-5% dintre cazurile cu boala Graves-Basedow în sarcină), există cazuri în care concentrații crescute de TRAb determină hipertiroidism fetal și neo-natal (10). Imunosupresia fiziologică din sarcină face ca titrul de TRAb să scadă în această perioadă, de aceea hipertiroidismul fetal prin anticorpi materni este rar întâlnit. Dacă pacienta se află în tratament cu antitiroidene, acestea traversează placenta și protejează fătul de hipertiroidie. Dacă însă hipertiroidia a fost remisă cu iod radioactiv, iar gravida nu mai necesită terapie antitiroidiană, fătul nu este protejat. Pentru monitorizarea corectă a gravidei cu boala Basedow este necesară dozarea TRAb în

trimestrul III – în săptămânile 20-24 de gestație (11), deoarece după săptămâna 20 începe declinul concentrației anticorpilor.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul de novo al hipertiroidiei la o pacientă însărcinată poate fi destul de dificil. În mod normal, în primul trimestru de sarcină TSH scade datorită acțiunii încrucișate a hCG asupra receptorului său, putând ajunge la valori până la 0,03 mUI/ml sau chiar nedetectabile (12). Diagnosticul de hipertiroidism manifest este confirmat de asocierea unui nivel crescut de fT4.

Cel mai frecvent, diagnosticul diferențial se face între boala Graves-Basedow și hipertiroidismul gestațional tranzitor (4). Diferența nu se poate face din punct de vedere clinic deoarece în ambele situații, palpitațiile, anxietatea, tremorul extremităților, transpirațiile și intoleranța la căldură sunt manifestări obișnuite. Prezența oftalmopatiei și a istoricului de gușă orientează către diagnosticul de boală Graves-Basedow, care poate fi confirmat prin dozarea TRAb.

Ecografia tiroidiană permite obiectivarea dimensiunilor tiroidei și caracterizarea aspectului ei morfologic. Gușa difuză, hipocogenă, neomogenă, intens vascularizată, susține diagnosticul de boală Graves-Basedow.

Radioiodocaptarea și scintigrafia tiroidiană sunt contraindicate în sarcină (1-3), deoarece traversează placentă și se concentrează în tiroida fetală, producând hipotiroidism congenital, cu toate consecințele sale nefaste.

## TRATAMENT

Managementul hipertiroidismului gestațional tranzitor depinde de severitatea simptomelor. Tratamentul cu antitirodience de sinteză nu este indicat deoarece fT4 reintră în limite normale în săptămânile 14-18 de gestație. În formele severe, deshidratarea și tulburările hidro-electrolitice necesită reechilibrare parenterală, uneori fiind nevoie de spitalizare (13).

În ceea ce privește hipertiroidia cunoscută înaintea sarcinii, se impune managementul corect al hipertiroidiei înainte și în timpul sarcinii.

Ideal este ca, în momentul concepției, pacienta să se afle în eutiroidie sub tratament medical sau post-ablativ. Pacienta trebuie informată asupra potențialelor riscuri asociate tratamentului cu antitirodience de sinteză în sarcină și posibilitatea tratamentului radical al hipertiroidiei înaintea concepției, fie tiroidectomie, fie radioiodoterapie. Tiroidectomia este în

special indicată atunci când gușa este mare și titrul TRAb mult crescut. După intervenția chirurgicală hipertiroidia este remisă, iar în cazul bolii Graves-Basedow titrul anticorpilor se reduce, ducând la scăderea riscului de hipertiroidism fetal și neonatal. În cazul tratamentului radical al hipertiroidiei cu radioiod este necesară o perioadă variabilă de 2-6 luni pentru remiterea hipertiroidiei, iar în cazul bolii Graves-Basedow, titrul TRAb poate crește. În consecință, concepția trebuie amânată minimum 6 luni (14). Post-ablativ, concepția trebuie precedată de obținerea unui status tiroidian favorabil sarcinii (12), prin substituția adecvată a hipotiroidismului iatrogen.

## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL HIPERTIROIDIEI ÎN SARCINĂ

Antitirodiencele de sinteză (în principal metimazolul și propiltiouracilul) inhibă etape importante din sinteza hormonilor tiroidieni, reducând producția de hormoni. Reacțiile adverse sunt rare, fiind semnalate doar la 3-5% dintre pacienți (15). Cele mai frecvente sunt alergiile cutanate, iar cele mai grave leucopenia cu agranulocitoză. În sarcină sunt descrise efecte teratogene cu incidență redusă pentru metimazol: aplasia cutis, atrezie esofagiană și facies dismorfic prin atrezie coanală (16). Aceste efecte teratogene nu au fost semnalate în cazul tratamentului cu propiltiouracil, dar acesta este hepatotoxic pentru gravidă, fiind raportate cazuri de hepatită fulminantă (17). De aceea recomandările sunt de a administra propiltiouracil în primul trimestru de sarcină sub controlul strict al transaminazelor hepatice, ulterior schimbând cu metimazol (18), cu excepția cazurilor care prezintă alergii cutanate la metimazol. Dacă vreunul dintre medicamente nu este disponibil sau nu este tolerat, tratamentul se poate face cu oricare dintre produse, deoarece riscurile hipertiroidiei necontrolate în sarcină sunt mai mari decât cele legate de potențialele reacții adverse ale medicației (19).

Pentru a reduce riscul de reacții adverse ale antitirodienenelor asupra fătului trebuie utilizate dozele minime necesare ce mențin fT4 la limita superioară a normalului sau ușor deasupra ei. TSH și fT4 se dozează la 2-4 săptămâni de la inițierea terapiei și la fiecare 4-6 săptămâni după atingerea valorilor țintă (20). Valorile TSH rămân de regulă supresate. Tratamentul excesiv duce la hipotiroidism și gușă la făt (21).

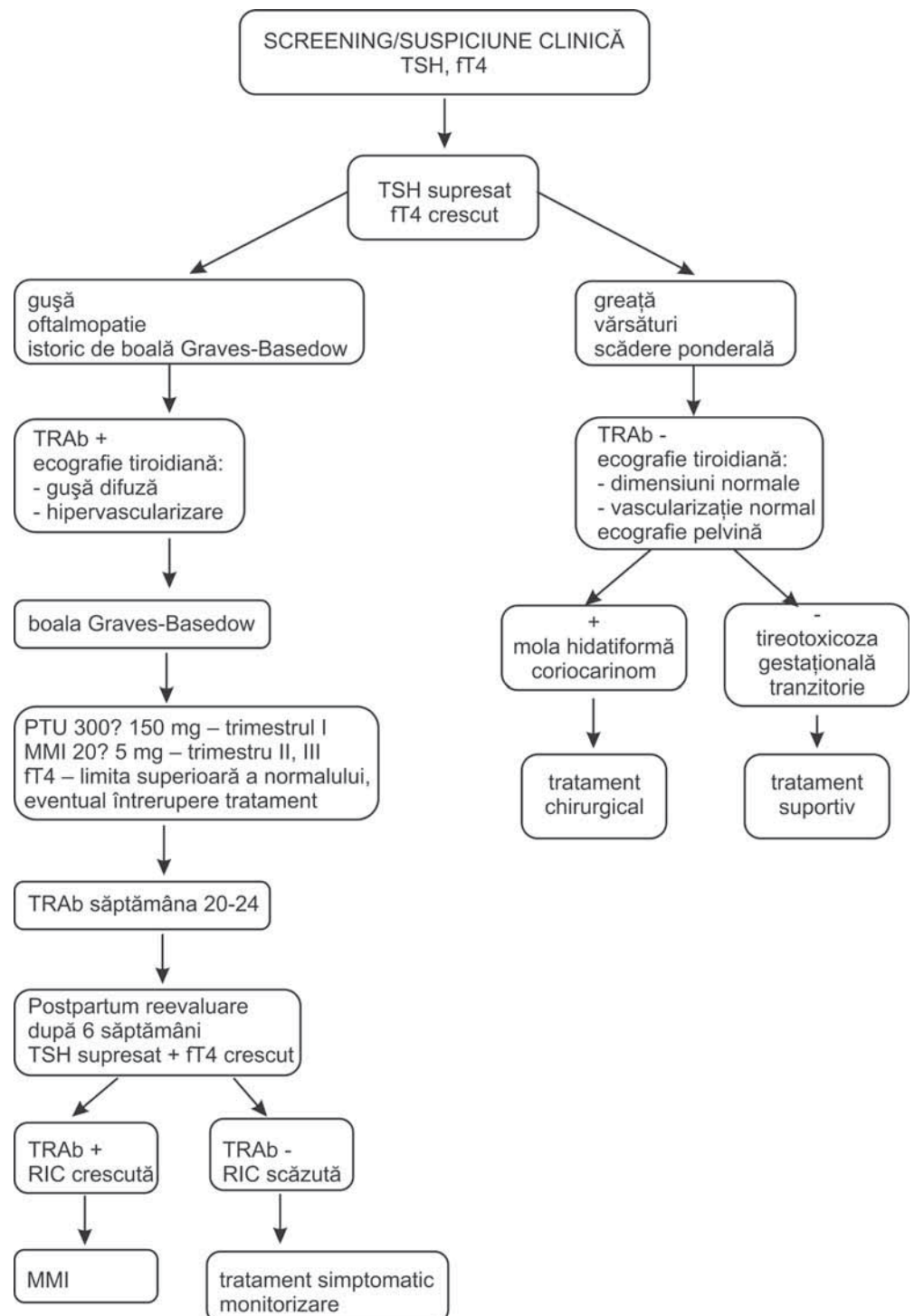
Evoluția naturală a bolii Basedow în sarcină presupune scăderea titrului de anticorpi și ameliorarea hiperfuncției în trimestrele II și III, atrăgând

după sine reducerea progresivă a dozelor, uneori fiind posibilă chiar oprirea completă a tratamentului până la naștere (22), cu reluare ulterioară când hipertiroidia reapare prin rebound-ul autoimunității (23).

Betablocantele utilizate cu succes pentru controlul manifestărilor adrenergice cardio-vasculare ale hipertiroidiei. În sarcină ele trebuie utilizate în doza minimă și pentru o durată cât mai scurtă (maximum 6 săptămâni). Utilizarea lor pe termen

lung a fost asociată cu creștere intrauterină deficitară, bradicardie fetală și hipoglicemie neonatală.

**Tiroidectomia în cursul sarcinii** este rareori indicată: alergii/contraindicații la antitiroidiene, controlul hiperfuncției doar sub doze mari de antitiroidiene, lipsa complianței la tratament. Momentul optim este trimestrul II de sarcină (24), în primul trimestru substanțele analgezice fiind teratogene, iar în trimestrul III existând risc de moarte fetală.



**FIGURA 1.** Diagnosticul și managementul complex al hipertiroidiei în sarcină

Legendă:

PTU – propiltiouracil;

MMI – metimazol;

RIC – radioiodocaptare



## PERIOADA POSTPARTUM

Femeile cu istoric de boală Graves-Basedow sau cu hipertiroidie tratată în timpul sarcinii au risc mare de recădere în perioada postpartum (84% conform studiilor) (25). S-a observat chiar și creșterea incidenței bolii Graves-Basedow de novo în această perioadă de rebound autoimun (26).

Diagnosticul diferențial cu tiroidită postpartum este obligatoriu. În această situație tireotoxicoza apare prin mecanism de distrucție, este autolimitată și nu necesită tratament antitiroidian. În absența semnelor clinice patognomonice pentru boala Basedow (gușa difuză cu oftalmopatie), titrul TRAb și radioiodocaptarea transează diagnosticul. Radioiodocaptarea este crescută în boala Basedow și redusă în tiroidita postpartum. Pacientele trebuie să oprească alăptarea timp de câteva zile.

Dacă tratamentul cu antitiroidiene este necesar, el se poate face în siguranță, folosind doze moderate (27). Studiile au arătat că se regăsesc în laptele matern doar în doze mici și nu influențează dezvoltarea fizică și intelectuală a copiilor. Se recomandă totuși administrarea în doze divizate după fiecare alăptare și monitorizarea funcției tiroidiene a sugarului (28).

## CONCLUZIE

Hipertiroidia în sarcină este o situație patologică asociată cu risc materno-fetal. Diagnosticul și managementul corect (Fig. 1) duc la rezultate bune, de aceea pacientele trebuie îndrumate la timp și monitorizate de către medicul specialist endocrinolog.

## BIBLIOGRAFIE

1. Patil-Sisodia K., Mestman J.H. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010; 16:118-129
2. William's Textbook of Endocrinology, by P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, Daniel W. Foster, Jean D. Wilson, 2012
3. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th Edition David G. Gardner and Dolores Shoback, 2011
4. Tan J.Y., Loh K.C., Yeo G.S., Chee Y.C. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2002; 109:683-688
5. Niebyl J.R. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med.* 2010; 363:1544-1550
6. Männistö T., Mendola P., Grewal J. et al. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98(7), 2725-2733 (2013).
7. Sheffield J.S., Cunningham F.G. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:211-217
8. Männistö T., Mendola P., Reddy U., Laughon S.K. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am. J. Epidemiol.* 178(5), 731-740 (2013)
9. 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. (Oxf.)* 54(3), 365-370 (2001)
10. Luton D., Le Gac I., Vuillard E., Castanet M., Guibourdenche J., Noel M., Toubert M.E., Leger J., Boissinot C., Schlageter M.H., Gareil C., Tebeka B., Oury J.F., Czernichow P., Polak M. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6093-6098
11. Patil-Sisodia K., Mestman J.H. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010; 16:118-129
12. 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* 21(10), 1081-1125 (2011)
13. Bouillon R., Naesens M., Van Assche F.A., De Keyser L., De Moor P., Renaer M., De Vos P., De Roo M. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 143:922-926
14. 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
15. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5:107-116
16. Clementi M., Di Gianantonio E., Cassina M., Leoncini E., Botto L.D., Mastroiacovo P. SAFE-Med Study Group. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:E337-41
17. Rivkees S.A., Mattison D.R. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:132041
18. Bahn R.S., Burch H.S., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee C.M., Klein I.L., Laurberg P., McDougall I.R., Rivkees S.A., Ross D., Sosa J.A., Stan M.N. 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
19. De Groot L.J., 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.* 97(8), 2543-2565 (2012)
20. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid.* 1998; 8:859-864
21. Ochoa-Maya M.R., Frates M.C., Lee-Parritz A., Seely E.W. Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hyperthyroidism. *Thyroid.* 1999; 9:1111-1114
22. Hamburger J.I. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid.* 1992; 2:219
23. Amino N., Tanizawa O., Mori H., Iwatani Y., Yamada T., Kurachi K., Kumahara Y., Miyai K. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55:108-112
24. Laurberg P., Nygaard B., Glinoe D., Grussendorf M., Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:584-586

25. **Rotondi M., Cappelli C., Pirali B., Pirola I., Magri F., Fonte R., Castellano M., Rosei E.A., Chiovato L.** The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3985-3988
26. **Benhaim Rochester D., Davies T.F.** Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid.* 2005; 15:1287-1290
27. **Azizi F., Bahrainian M., Khamseh M.E. Khoshniat M.** Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16:1239-1243
28. **Männistö T.** Thyroid Disease During Pregnancy, *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2013; 8(6):537-547