

# Hipertireoza u trudnoći

---

**Udovičić, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:460683>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Marina Udovičić**

# Hipertireoza u trudnoći

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso" Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" pod vodstvom prim. dr. sc. Velimira Altabasa i predan je na ocjenu u akademskoj godini

2019./2020.

## **POPIS KRATICA**

GTT – gestacijska tranzitorna tireotoksikoza

hCG – humani korionski gonadotropin

MMI – metimazol

PTU - propiltiouracil

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TBG – tiroksin vezujući globulin

TRAb – protutijela protiv receptora za tireotropin

TSH – tireotropin

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. HORMONI ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI .....	2
3. ETIOLOGIJA .....	3
4. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI.....	5
4.1. Laboratorijska dijagnostika .....	5
4.2. TRAb testiranje.....	6
4.3. Ultrazvučna dijagnostika.....	7
4.4. Scintigrafija.....	7
5. TERAPIJSKI POSTUPCI.....	8
5.1. Liječenje prije trudnoće.....	8
5.2. Liječenje u trudnoći.....	9
5.2.1. Antitireoidni lijekovi.....	9
5.2.2. Beta-blokatori.....	11
5.2.3. Kirurško liječenje.....	12
5.2.4. Liječenje radioaktivnim jodom .....	12
5.3. Postpartalno liječenje .....	13
6. TIREOIDNA OLUJA .....	14
7. POSTPARTALNA HIPERTIREOZA .....	16
8. UTJECAJ HIPERTIREOZE NA FETUS I NOVOROĐENČE .....	17
8.1. Razvoj mozga.....	17
8.2. Fetalni nadzor.....	18
8.3. Neonatalna hipertireoza .....	19
9. ZAHVALE .....	20
10. LITERATURA .....	21
ŽIVOTOPIS .....	25

## **SAŽETAK**

### **Hipertireoza u trudnoći**

Marina Udovičić

Hipertireoza u trudnoći očituje se kao hipermetaboličko stanje uzrokovano povećanom proizvodnjom i lučenjem hormona štitnjače. Najčešći uzroci nastanka hipertireoze u trudnoći su autoimune bolesti štitnjače, poput Gravesove bolesti, ili prolazno povećanje razine hCG na početku trudnoće poznato kao gestacijska tranzitorna tireotoksikoza. Rjeđi uzroci uključuju multinodoznu toksičnu gušu, toksični adenom, funkcionalne metastaze karcinoma štitnjače, strumu ovarija, te tireotropinome. Povišene razine hormona štitnjače mogu biti uzrokovane i subakutnim tireoiditisom, te egzogenim unosom hormona. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda i laboratorijskih testova. Procjena tireoidne funkcije uključuje mjerenje serumskih koncentracija TSH i perifernih hormona štitnjače, tiroksina i trijodtironina. Hormoni štitnjače predstavljaju važan faktor za normalan rast i razvoj fetusa. Pravovremeno prepoznavanje i liječenje hipertireoze smanjuje vjerojatnost nastanka komplikacija i neželjenih ishoda trudnoće. Niske doze antitireoidnih lijekova, ukoliko su potrebne, obično u trudnoći dovode do eutireoze. Pri odabiru adekvatnog lijeka potrebno je uzeti u obzir gestacijsku dob, moguće teratogeno djelovanje i nuspojave. Kirurško liječenje razmatra se kada postoje kontraindikacije za upotrebu antitireoidnih lijekova i provodi se obično u drugom trimestru. Trudnoća je, kao i dojenje, apsolutna kontraindikacija za liječenje radioaktivnim jodom. Liječenje i praćenje pacijentica potrebno je nastaviti i u poslijeporođajnom razdoblju zbog povećanog rizika za razvoj postpartalnih poremećaja funkcije štitnjače.

**Ključne riječi:** hipertireoza, trudnoća, štitnjača

## **SUMMARY**

### **Hyperthyroidism in pregnancy**

Marina Udovičić

Hyperthyroidism in pregnancy manifests as a hypermetabolic condition caused by increased production of thyroid hormones. The most common causes of hyperthyroidism in pregnancy are autoimmune thyroid disease, such as Graves' disease, or a transient increase in hCG levels in early pregnancy known as gestational transient thyrotoxicosis. Less common causes include multinodular goiter, toxic adenoma, functional thyroid cancer metastases, struma ovarii, and thyrotropinoma. Elevated thyroid hormone levels can also be caused by subacute thyroiditis and exogenous hormone intake. Diagnosis is made based on clinical examination and laboratory tests. Assessment of thyroid activity includes measurement of serum concentrations of TSH and thyroid hormones, thyroxine, and triiodothyronine. Thyroid hormones are an important factor for normal fetal growth and development. Early detection and treatment of hyperthyroidism reduces the risk of complications and adverse pregnancy outcomes. Antithyroid drugs, methimazole and propylthiouracil, are the gold standard in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Decisions on which medication to use are based on gestational age, with consideration of both teratogenicity and side effects. Surgical treatment is considered when there are contraindications to the use of antithyroid drugs and is usually performed in the second trimester. Pregnancy, like breastfeeding, is an absolute contraindication to treatment with radioactive iodine. Treatment and follow-up of patients should be continued in the postpartum period due to the increased risk of developing postpartum hyperthyroidism.

**Keywords:** Hyperthyroidism, Pregnancy, Thyroid

## 1. UVOD

Hipertireoza je patološko stanje u kojem je visoka razina tireoidnih hormona uzrokovana povećanom proizvodnjom i sekrecijom hormona iz štitnjače (1). Dva glavna hormona sintetizirana u štitnjači su tiroksin (T4) i trijodtironin (T3), a biološku aktivnost ostvaruju kroz interakciju s unutarstaničnim receptorima prisutnim u gotovo svim tkivima (2). Presentacija bolesti može varirati od subkliničke hipertireoze do po život opasnog stanja, tireoidne oluje (3). Simptomi hipertireoze mogu uključivati: palpitacije, tahikardiju, nesanicu, gubitak tjelesne mase, intoleranciju topline, pojačano znojenje, iritabilnost, tremor i proljeve. Mogući su i drugi simptomi, ali se oni javljaju rjeđe (4). Hipertireoza u trudnoći predstavlja poseban klinički izazov jer fiziološke promjene tijekom trudnoće mogu otežati interpretaciju nalaza vezanih za funkciju štitnjače, a potencijalne komplikacije same bolesti i njenog liječenja mogu ugroziti zdravlje trudnice i ploda (1). Primjenom multidisciplinarnog pristupa u liječenju trudnica s hipertireozom postižu se bolji ishodi trudnoće, a uključuje skrb ginekologa, endokrinologa i neonatologa (5). S prevalencijom od 0,1% do 0,4%, hipertireoza nema veliku pojavnost u trudnoći, međutim, od velike je važnosti prepoznati je na vrijeme kako bi se izbjegle neželjene posljedice za majku i dijete (4).



## 2. HORMONI ŠTITNJAČE U TRUDNOĆI

Nekoliko je mehanizama koji se povezuju s nastankom fizioloških promjena u sintezi, lučenju i djelovanju hormona štitnjače u trudnoći.

U trudnoći dolazi do postupnog povećanja serumskih koncentracija tiroksin vezujućeg globulina (TBG), glavnog transportnog proteina tireoidnih hormona, što je uzrokovano visokim koncentracijama estrogena. Zbog toga se povećava koncentracija vezanih, biološki neaktivnih oblika tiroksina i trijodtironina u krvi.

S druge strane, već početkom trudnoće maternica i, kasnije, posteljica sadržavaju visoke koncentracije dejodinaze tipa 3, enzima koji pretvara tiroksin i trijodtironin u inaktivne oblike. Ovakva pretvorba dodatni je uzrok mogućem prolaznom padu koncentracije cirkulirajućih slobodnih hormona štitnjače.

Treba imati u vidu da napredovanjem trudnoće rastu koncentracije humanog korionskog gonadotropina (hCG) koji je strukturom homologan tireotropinu (TSH). Zbog strukturne sličnosti, hCG aktivira TSH-receptore smještene na folikularnim stanicama štitnjače uzrokujući porast koncentracija cirkulirajućih i slobodnih T4 i T3, te se mehanizmom povratne sprege smanjuje sekrecija TSH u hipofizi. Promjene su najuočljivije krajem prvog trimestra kada serumske koncentracije hCG dosežu najveće vrijednosti.

Važno je napomenuti kako se prijenos tireoidnih hormona odvija i kroz posteljicu što doprinosi povećanju hormonalnih zahtjeva u trudnica. Sukladno povećanju metabolizma štitnjače i sinteze hormona, povećana je i potreba za jodom unesenim prehranom. Svjetska zdravstvena organizacija stoga preporučuje povećanje dnevnog unosa joda s uobičajenih 150 µg na 250 µg tijekom trudnoće (6,7).

### 3. ETIOLOGIJA

Mnogi su poznati uzroci hipertireoze, a kao najčešći u trudničkoj populaciji navode se Gravesova bolest i gestacijska tranzitorna tireotoksikoza (GTT). Drugi mogući uzroci uključuju multinodoznu toksičnu strumu, toksični adenom, funkcionalne metastaze karcinoma štitnjače, strumu ovarija, gestacijsku trofoblastičnu bolest (koja uključuje hidatiformnu molu i koriokarcinom), tireotropinom, kao i mutacije u receptoru za TSH. Povišene razine hormona štitnjače u tijelu mogu nastati i kao posljedica subakutnog tireoiditisa, akutnog tireoiditisa, zbog egzogenog unosa hormona štitnjače, ili kao posljedica primjene nekih lijekova poput amiodarona i litija (4,8).

Utvrđivanje točne dijagnoze temelji se na anamnezi, kliničkom pregledu i laboratorijskoj dijagnostici.

Gravesova bolest autoimuna je bolest u kojoj se stvaraju protutijela (TRAb) protiv receptora za TSH na folikularnim stanicama štitnjače. Stimulirajuće djelovanje TRAb na TSH-receptore potiče proizvodnju tireoidnih hormona uz supresiju stvaranja TSH u adenohipofizi (9). Gotovo 95% slučajeva trudničke hipertireoze uzrokovano je upravo Gravesovom bolešću, a većina tih žena od ranije ima manifestne simptome i dijagnosticiranu bolest štitnjače (4). Gušavost i oftalmopatija karakteristični su klinički znakovi ove bolesti (5). Povećana produkcija trijodtironina i posljedično povećan omjer slobodnih T3 i T4 također potvrđuju hipertireozu povezanu s Gravesovom bolešću (4,6).

Svega 1% do 3% hipertireoza uzrokovano je gestacijskom tranzitornom tireotoksikozom (GTT) (4). Poremećaj u hormonskom statusu nastaje zbog visokih koncentracija hCG koji stimulira TSH-receptore zbog strukturne sličnosti između molekula hCG i TSH (6). Druga polovina prvog trimestra vrijeme je kad trudnice primjećuju simptome zbog stalnog porasta

vrijednosti hCG i posljedične supresije serumskih koncentracija TSH, a visokih koncentracija slobodnog T4 (4). Gestacijska tranzitorna tireotoksikoza je samolimitirajuća bolest te napredovanjem trudnoće dolazi do normalizacije razina slobodnog T4 i TSH koja se očekuje od 14. do 20. tjedna gestacije i zato većinom ne zahtijeva medikamentozno liječenje (5). Hyperemesis gravidarum najčešće se povezuje s GTT, a očituje se između 4. i 8. tjedna gestacije pojavom mučnine i obilnog i perzistentnog povraćanja koje može dovesti do dehidracije i gubitka tjelesne težine (10).

Sumnja na tranzitornu tireotoksikozu povezanu s hyperemesis gravidarum postavlja se kad žena u ranoj trudnoći naglo počne osjećati mučninu i obilno povraćati, a rezultati laboratorijskih testova odgovaraju onima u hipertireozu (11).

## 4. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Ispitivanje funkcije štitnjače preporučljivo je provesti u svih trudnica u prvom trimestru trudnoće (4). Pacijenticama koje u osobnoj anamnezi navode Gravesovu bolest, funkcija štitnjače trebala bi se provjeravati pri planiranju trudnoće ili rano po potvrdi trudnoće. Prisutnost gušavosti, oftalmopatije, tahikardije, gubitka tjelesne mase, anksioznosti, znojenja i nepodnošenja vrućine zahtijeva daljnje dijagnostičke pretrage (6).

### 4.1. Laboratorijska dijagnostika

Laboratorijske pretrage u trudnoći uključuju mjerenje serumskih koncentracija TSH, tiroksina i trijodtironina, odnosno slobodnih T4 i T3. Osim što se normalni rasponi koncentracija ovih hormona razlikuju između trudnica i žena koje nisu trudne, treba uzeti u obzir i promjenu u pojedinim trimestrima trudnoće (6).

Niske koncentracije TSH s rasponom od 0,1 do 2,5 mIU/L nalazimo u ranoj trudnoći zbog porasta koncentracije hCG i ranije spomenute strukturne sličnosti molekula TSH i hCG. Oko 10% zdravih trudnica ima serumske koncentracije TSH ispod donje granice referentnih vrijednosti za žene koje nisu trudne. U 1% trudnica pronađene su potpuno suprimirane vrijednosti TSH. Prisutnost eventualne hipertireoze je stoga potrebno dijagnosticirati pomoću povišenih serumskih koncentracija slobodnih T3 i T4.

U drugom i trećem trimestru referentne vrijednosti serumskog TSH kreću se od 0,2 do 3,0 mIU/L. Serumske vrijednosti slobodnih T4 i T3 bilježe pad u ovom razdoblju (6,7). Povećane vrijednosti TBG i snižene razine albumina mogu smanjiti pouzdanost korištenih laboratorijskih testova i lažno prikazati razine slobodnog T4 nižima nego što one zaista jesu (5).

## 4.2. TRAb testiranje

Dostupne su dvije metode za detekciju TRAb, analiza inhibicije vezanja TSH (thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin, TBII) i određivanje protutijela koja potiču štitnjaču (thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI). Prva metoda, TBII, određuje sposobnost protutijela da inhibiraju vezanje TSH za njegov receptor. Nedostatak ove metode je što detektira stimulirajuća protutijela, ali i protutijela koja se vežu na TSH receptor, a nemaju taj učinak.

Druga metoda, TSI, mjerenjem cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) analizira isključivo stimulirajuću aktivnost (9).

Budući da TRAb prolaze placentalnu barijeru, moguć je nastanak fetalne ili neonatalne hipertireoze. Trudnice koje boluju od Gravesove bolesti, uključujući one koje su liječene radiojodom ili su kirurški uklonile štitnjaču, i žene koje su u prošlosti testirane i bile pozitivne na TRAb imaju povećani rizik za razvoj loših ishoda i zahtijevaju TRAb testiranje (5). Također, ukoliko je nemoguće utvrditi uzrok hipertireoze u trudnoći drugim dostupnim laboratorijskim pretragama, ovo testiranje predstavlja sljedeći dijagnostički korak (6).

Kako fetalna štitnjača postaje funkcionalno aktivna već u 18. tjednu gestacije, moguće je dokazati fetalnu hipertireozu prije 20. tjedna, što ukazuje na važnost ranog TRAb testiranja (12). Prema sadašnjim smjernicama, testiranje se obavlja između 18. i 22. tjedna gestacije (7).

### **4.3. Ultrazvučna dijagnostika**

Blago povećanje štitnjače u trudnoći koje nije moguće palpirati pri kliničkom pregledu, vidljivo je ultrazvukom i povezuje se s povećanim protokom krvi kroz štitnjaču. Mogućnost diferencijacije između Gravesove bolesti i gestacijske tranzitorne tireotoksikoze pomoću ultrazvuka veoma je ograničena (13). Međutim, ultrazvuk se pokazao kao korisna dijagnostička metoda u pacijentica s palpabilnim čvorovima štitnjače (4).

### **4.4. Scintigrafija**

Scintigrafija štitnjače kontraindicirana je u trudnoći zbog moguće izloženosti fetusa radijaciji (14).

## 5. TERAPIJSKI POSTUPCI

### 5.1. Liječenje prije trudnoće

Savjetovanje i planiranje trudnoće preporučuje se svim pacijenticama s ranije poznatom hipertireozom kako bi bile upoznate s mogućim opstetričkim, maternalnim i neonatalnim rizicima povezanim s hipertireozom i njenim liječenjem. Liječenje hipertireoze može se započeti prije začeća, nastaviti za vrijeme trajanja trudnoće te u postpartalno doba. Jasno je da za svaku razinu liječenja postoje različite terapijske opcije kao i ciljevi koji se žele postići, ali i mogući rizici. Postizanje eutireoidnog stanja savjetuje se svim pacijenticama koje se odluče za trudnoću (4). Kako bi se njihovo stanje opisalo kao eutireoidno, potrebno je napraviti dva laboratorijska testiranja tireoidne funkcije čiji su rezultati unutar zadanih normalnih vrijednosti, uz uvjet da je između testiranja prošlo minimalno mjesec dana i da nije došlo do promjene terapije u tom razdoblju (7).

Medikamentna terapija i dalje je glavni oblik liječenja hipertireoze. Antitireoidni lijekovi koji se najčešće koriste su metimazol (MMI) i propiltiouracil (PTU). Ukoliko pacijentica koristi MMI prije začeća, trebalo bi razmotriti prelazak na PTU u prvom trimestru, koji je sigurniji lijek za dijete (5). Naime, pokazalo se kako je metimazol povezan s povećanim rizikom od prirođenih defekata kada je korišten u liječenju hipertireoze u trudnoći. U drugom i trećem trimestru trudnoće MMI nosi manji rizik za zatajenje jetre kod trudnice, te u obzir dolazi zamjena PTU za MMI (4).

Terapija radioaktivnim jodom i operativni zahvat dopunske su terapijske opcije u pacijentica koje nisu trudne. Ovi oblici liječenja se u trudnoći općenito ne savjetuju. Ako se prije eventualne trudnoće planira pacijenticu liječiti radioaktivnim jodom, od velike je važnosti savjetovati izbjegavanje trudnoće u periodu od 6 mjeseci nakon liječenja. Ovime

se osigurava uspješnost liječenja i korekcija postablacijske hipotireoze (5). Kod nepodnošenja antitireoidnih lijekova i nemogućnosti liječenja radioaktivnim jodom, tireoidektomija preostaje kao metoda liječenja hipertireoze (15). Slično kao kod terapije radioaktivnim jodom, savjetuje se izbjegavanje trudnoće bar 6 mjeseci nakon zahvata. Na ovaj način pacijentice se u potpunosti oporavljaju i imaju dovoljno vremena za postizanje eutireoidnog stanja (5).

## **5.2. Liječenje u trudnoći**

### **5.2.1. Antitireoidni lijekovi**

Nekontrolirana hipertireoza u trudnoći povezuje se s povećanim brojem spontanih pobačaja, prijevremenim porođajima, niskom porođajnom težinom, intrauterinim zastojem rasta, tireotoksikozom, te preeklampsijom. Također, trudnice koje nisu adekvatno liječene pod povećanim su rizikom za razvoj hipertenzije, preeklampsije i posljedično prijevremenog poroda (4).

Antitireoidni lijekovi, metimazol i propiltiouracil, primarni su način liječenja hipertireoze. Ovi lijekovi blokiraju sintezu tireoidnih hormona inhibicijom organifikacije joda i formiranja monojoda i dijodtirozina. Propiltiouracil, za razliku od metimazola, dodatno inhibira i perifernu dejodinaciju tiroksina u trijodtironin (4,6).

Iako su se oba lijeka pokazala jednako uspješnim u liječenju hipertireoze, otprilike 3% do 5% žena prijavilo je nuspojave, većinom unutar prvih 90 dana od inicijacije terapije (4,5). Najčešće zabilježene nuspojave su osip, svrbež, gastrointestinalne tegobe, leukopenija, trombocitopenija, artritis, vaskulitis i vrućica (16). Agranulocitoza i hepatotoksičnost nisu



česte nuspojave, ali važne su jer potencijalno mogu biti smrtonosne (5). Incidencija agranulocitoze je od 0,1% do 0,4%, a rizični čimbenici za njen razvoj su starija životna dob i velika terapijska doza. Pacijentice koje primijete suhoću u grlu i vrućicu, znakove kojima se prezentira agranulocitoza, trebale bi prekinuti terapiju antitireoidnim lijekovima i javiti se liječniku koji na temelju nalaza kompletne krvne slike može odrediti radi li se o agranulocitozi (4). Hepatotoksičnost uzrokovana MMI očituje se kolestatskim tipom oštećenja i rijetko kada ugrožava život trudnice. Naprotiv, hepatotoksičnost uzrokovana PTU potencijalno je smrtonosna zbog hepatocelularnog oštećenja (6). Procjenjuje se kako je incidencija zatajenja jetre 0,1% do 0,2% (17).

Upotreba antitireoidnih lijekova u trudnoći povezuje se s povećanom pojavom kongenitalnih malformacija (4). Već 70.-ih godina prošlog stoljeća počinje se povezivati upotrebu MMI s kongenitalnom aplazijom kože (aplasia cutis congenita) (18). Kasnije se teratogeni učinci MMI opisuju kako metimazolska embriopatija (19). Ovaj pojam uključuje, osim aplazije kože, brojne prirođene defekte kao što su koanalna atrezija, traheoezofagealna fistula, omfalokela, ventrikularni septalni defekt, anomalije mokraćnog sustava, razvojni poremećaji te specifičan izgled lica, a čija je incidencija od 2% do 4% (4,6,20). Iako se ranije smatralo kako je upotreba PTU u trudnoći sigurna u vidu kongenitalnih malformacija, danas se zna kako se 2% do 3% djece rađa s prirođenim defektima kao što su ciste glave i vrata ili anomalije mokraćnog sustava zbog izloženosti lijeku in utero (20).

Pri donošenju odluke o propisivanju antitireoidnih lijekova u trudnoći, potrebno je uzeti u obzir gestacijsku dob, moguće teratogeno djelovanje i nuspojave lijekova. Kako bi se smanjila upotreba PTU i posljedično vjerojatnost hepatotoksičnog djelovanja te ograničila

izloženost MMI tijekom organogeneze, preporučuje se primjena PTU tijekom prvog trimestra, a zatim zamjena s MMI u drugom i trećem trimestru (4,5). Liječenje hipertireoze u trudnoći započinje se propisivanjem najniže djelotvorne doze što znači dnevnim dozama PTU od 100 do 300 mg ili MMI od 5 do 30 mg (6). Terapija se može prilagođavati na osnovi rezultata laboratorijskih testova funkcije štitnjače, prvenstveno omjeru razina slobodnog T4 i ukupnog T4 (ili T3), ali ne i prema serumskim koncentracijama TSH (4). Ovakva testiranja provode se svaka 2 do 4 tjedna po započinjanju terapije, a kasnije, kada se postigne eutireoidno stanje trudnice, moguće ih je provoditi svakih 4 do 6 tjedana (7). Također, praćenje razina TRAb može se koristiti za prilagođavanje terapije. Paralelno s liječenjem hipertireoze, razine TRAb smanjuju se tijekom trudnoće zbog imunosupresije ili hemodilucije, a najniže vrijednosti nalaze se prije poroda (21). Prekid liječenja antitireoidnim lijekovima moguć je u otprilike trećine trudnica, te se razmatra ukoliko se TRAb ne mogu detektirati ili su njihove razine 3 puta manje od normalnih vrijednosti za treći trimestar, a majka je eutireoidna ili liječena niskim dozama antitireoidnih lijekova (22,23). Ponavljano se određuju razine TRAb od 28. do 34. tjedna gestacije, a trudnicama kojima je ukinuta terapija antitireoidnim lijekovima potrebno je svaka 2 do 4 tjedna laboratorijskim testovima provjeravati funkciju štitnjače kako bi se osiguralo njihovo eutireoidno stanje (5).

### 5.2.2. Beta-blokatori

Na početku liječenja antitireoidnim lijekovima, prije uspostave eutireoidnog stanja, mogu se propisati i beta-blokatori koji kontroliraju tahikardiju i druge adrenergičke simptome povezane s hipertireozom (6). Cilj je koristiti što manje doze kroz što kraće vrijeme, a djelotvornim su se pokazale doze propranolola od 10 do 40 mg svakih 6 do 8 sati, obično

tijekom 2 do 6 tjedana (4). Beta-blokatori nisu teratogeni, ali njihova duža primjena tijekom trudnoće povezuje se s fetalnom bradikardijom, neonatalnom hipoglikemijom i intrauterinim zastojem rasta (6,14).

### 5.2.3. Kirurško liječenje

Tireoidektomija nije prvi izbor u liječenju trudničke hipertireoze, a rezervirana je za pacijentice koje nisu odgovorile na medikamentozno liječenje. Indikacije za tireoidektomiju u trudnoći su: alergija na antitireoidne lijekove, upotreba velikih doza antitireoidnih lijekova (dnevne doze MMI od 40 do 60 mg, odnosno PTU od 800 do 1200 mg), slaba suradljivost pacijentice te pojava gušavosti i posljedično kompresivnih simptoma (6). Preporučuje se izvođenje kirurškog zahvata u drugom trimestru, između 18. i 23. tjedna gestacije jer se tako smanjuje rizik za spontani pobačaj i prijevremeni porod (5,14). S obzirom na to da pacijentice većinom nemaju dobru kontrolu hipertireoze prije tireoidektomije, preporučuje se primjena beta-blokatora kako bi se preoperativno smanjila srčana frekvencija, i kalijevog jodida kroz 10 do 14 dana kako bi se smanjila prokrvljenost štitnjače, a time i njena aktivnost prije operacije (6).

### 5.2.4. Liječenje radioaktivnim jodom

Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za liječenje radioaktivnim jodom. Transplacentarni prijenos radioaktivnog joda može uzrokovati trajnu hipotireozu djeteta jer fetalna štitnjača ima sposobnost koncentriranja radioaktivnog joda od 10. tjedna gestacije (24). Također, moguća je i iradijacija cijelog fetusa zbog transplacentarnog prijenosa radioaktivnog joda i vanjskog zračenja majčinih organa, posebice mokraćnog mjehura (14).

### **5.3. Postpartalno liječenje**

Pacijentice koje su u trudnoći liječene antitireoidnim lijekovima mogu nastaviti s njihovom upotrebom i nakon porođaja (4). Antitireoidni lijekovi izlučuju se u majčino mlijeko, međutim, dnevne doze metimazola od 10 do 20 mg ili propiltiouracila od 150 do 200 mg pokazale su se sigurnima za upotrebu jer ne utječu na aktivnost štitnjače, rast ili intelektualni razvoj dojenčeta (5). Nije zabilježen razvoj agranulocitoze ili hepatotoksičnosti u dojenčadi čije su majke liječene antitireoidnim lijekovima (25).

Dojenje je, kao i trudnoća, apsolutna kontraindikacija za upotrebu radioaktivnog joda (5).

Pod povećanim rizikom za povratak simptoma Gravesove bolesti su žene koje su u vrijeme poroda bile u remisiji. Rizik za povrat bolesti varira, a najčešće se manifestira 4 do 12 mjeseci nakon poroda. Takvim pacijenticama savjetuje se redovito praćenje funkcije štitnjače i u poslijeporođajnom razdoblju (4).

## 6. TIREOIDNA OLUJA

Tireoidna oluja je hipermetaboličko, po život opasno stanje uzrokovano viškom endogenih hormona štitnjače. Pojavljuje se u 1% do 2% trudnica s poznatom hipertireozom, a karakterizirana je naglim početkom simptoma koji uključuju vrućicu, tahikardiju i poremećaje središnjeg živčanog sustava kao što su nemir, poremećeno stanje svijesti i konvulzije. Iako nije poznat točan mehanizam nastanka, pojava tireoidne oluje najčešće se povezuje s nekontroliranom ili loše kontroliranom hipertireozom. Nastanku hipermetaboličkog stanja često prethode preeklampsija, trauma, operacija, infekcija, stres i ketoacidoza.

Laboratorijskim testiranjem određuju se razine TSH i slobodnih T3 i T4, kompletna krvna slika i acido-bazni status pacijentice. Veoma niske, ponekad i nemjerljive serumske koncentracije TSH uobičajen su nalaz za tireoidnu oluju. Razine slobodnih T3 i T4 obično su visoko iznad gornje granice normalnih vrijednosti u trudnoći, a primijećen je i porast ukupnih T3 i T4. Točne koncentracije tireoidnih hormona pri kojima se sa sigurnošću može dijagnosticirati ovo stanje nisu određene, a pri postavljanju dijagnoze treba obratiti pažnju na kliničku sliku. Nalazi leukocitoze, hiperglikemije, hiperkalcemije, povišenih jetrenih enzima te disbalansa elektrolita također se povezuju s tireoidnom olujom (26).

Kako bi se izbjegla smrtnost, koja iznosi 10% do 30% kod neliječenih osoba, važno je što ranije prepoznati tireoidnu oluju. Osmišljen je klinički sustav bodovanja, a bodovi se dodjeljuju za povišenje temperature i pulsa pacijentice te za razne poremećaje organskih sustava na osnovi čega se određuje kolika je vjerojatnost da se radi o ovom hipermetaboličkom stanju (27).

Tireoidna oluja je hitno stanje koje zahtijeva brzo zbrinjavanje i multidisciplinarni pristup. Cilj liječenja je korekcija metaboličkih promjena trudnice što posljedično dovodi do poboljšanja fetalnog statusa. Suportivna terapija sastoji se od intravenske nadoknade tekućina, kisika i antipiretika (26). Preporučuje se upotreba paracetamola za snižavanje temperature jer salicilati dodatno povećavaju koncentraciju cirkulirajućeg slobodnog T4. Uz suportivnu terapiju, koriste se visoke doze antitireoidnih lijekova, 20 do 30mg MMI svakih 4 do 6 sati ili 400 mg PTU svakih 6 sati, koje je potrebno dati što prije kako bi se snizila razina cirkulirajućih tireoidnih hormona. Propiltiouracil pokazao se kao lijek izbora u liječenju tireoidne oluje zbog dodatne sposobnosti inhibicije periferne pretvorbe T4 u T3 (6). Lijekovi koji sadržavaju jod inhibiraju daljnje otpuštanje tireoidnih hormona iz štitnjače. Moguće je koristiti kalijev jodid, 5 kapi svakih 8 sati per os ili intravenski natrijev jodid, 500 do 1000 mg svakih 8 do 12 sati. Nuspojava ovih lijekova je paradoksalno oslobađanje tireoidnih hormona koji pogoršavaju hipertireozu, te ih je potrebno primijeniti otprilike 1 sat nakon inicijacije terapije antitireoidnim lijekovima. Visoke doze kortikosteroida smanjuju upalni odgovor kao i perifernu konverziju T4 u T3, uz imunomodulatorni učinak na produkciju TRAb. Beta-blokatori, odnosno oralni ili intravenski propranolol, također smanjuju perifernu konverziju hormona te komplikacije tahikardije. Hitna tireoidektomija smatra se visokorizičnom i posljednjom terapijskom opcijom u liječenju tireoidne oluje (26).

## 7. POSTPARTALNA HIPERTIREOZA

Postpartalni tireoiditis s pasivnim otpuštanjem hormona iz štitnjače najčešći je uzrok hipertireoze u poslijeporođajnom razdoblju (6). Definira se kao novonastala autoimuna bolest štitnjače koja se pojavljuje unutar prve godine poslije porođaja. Incidencija u općoj populaciji iznosi 5,4%, a veća je u žena koje u dosadašnjoj anamnezi imaju poznatu autoimunu bolest. Incidencija novodijagnosticirane Gravesove bolesti također raste u poslijeporođajnom razdoblju (4).

Postpartalni tireoiditis i Gravesova bolest autoimmune su bolesti koje se prezentiraju sličnim simptomima. Međutim, potrebna je distinkcija između ovih bolesti zbog različitog kliničkog tijeka i liječenja (28). Hipertireoza u postpartalnom tireoiditisu je prolazna i praćena hipotireozom, a većina pacijentica spontano postiže eutireoidno stanje unutar prve godine poslije porođaja. Ipak, preporučuje se godišnje praćenje koncentracija TSH jer 20% do 40% ovih pacijentica razvija trajnu primarnu hipotireozu tijekom života (4).

U većini slučajeva postpartalni tireoiditis spontano prolazi. Kratka upotreba malih doza beta-blokatora, poput propranolola, pomaže u kontroli adrenergičkih simptoma uzrokovanih hipertireozom. Antitireodini lijekovi ne koriste se u liječenju postpartalnog tireoiditisa s obzirom na to da hipertireoza nastaje sekundarno zbog spontanog otpuštanja hormona štitnjače, a ne njihove povećane proizvodnje.

Klinički tijek postpartalnog tireoiditisa može se komplicirati nastankom hipotireoze koja je uglavnom prolazna. Terapija tireoidnim hormonima većinom nije potrebna zbog njenog blagog i samolimitirajućeg karaktera. Ukoliko se pacijentica ipak prezentira simptomima hipotireoze ili hipotireoza traje duže od 3 mjeseca, započinje se terapija levotiroksinom

(LT4) u dnevnim dozama od 50 do 100 µg. Upotreba levotiroksina nije kontraindicirana tijekom dojenja (6,28).

## **8. UTJECAJ HIPERTIREOZE NA FETUS I NOVOROĐENČE**

Hormoni štitnjače važan su faktor za razvoj fetusa, njihovi receptori nalaze se u fetoplacentarnoj jedinici, a normalna razina tireoidnih hormona važna je za održavanje trudnoće. Hipertireoza u trudnoći povezuje se s povećanim rizikom za spontani pobačaj, prijevremeni porod i nisku porođajnu težinu djeteta, a može i ozbiljno ugroziti zdravlje trudnice uzrokujući zatajenje srca ili tireoidnu oluju (1).

### **8.1. Razvoj mozga**

Receptori za hormone štitnjače nalaze se i u fetalnom mozgu i zato razine majčinih hormona imaju važnu ulogu u njegovom razvoju. Fetus je ovisan o opskrbi majčinim T4 sve dok fetalna štitnjača ne postane funkcionalna, što se očekuje od 18. do 20. tjedna gestacije. Tireoidni hormoni utječu na morfologiju mozga, te reguliraju neuronalnu migraciju, proliferaciju i diferencijaciju. Istraživanja su pokazala kako visoke koncentracije slobodnog T4 u majke mogu uzrokovati sniženje kvocijenta inteligencije i promijeniti morfologiju mozga u potomaka (5). Također, danska studija pokazala je kako djeca čije su majke imale hipertireozu tijekom trudnoće imaju povećani rizik za razvoj konvulzija i poremećaja s hiperaktivnosti i nedostatkom pažnje kasnije tijekom života (1).



## 8.2. Fetalni nadzor

Osim same hipertireoze, rizik za fetus i novorođenče predstavlja i upotreba antitireoidnih lijekova koji, kao i TRAb i tireoidni hormoni, prolaze placentalnu barijeru i ulaze u fetalni krvotok. Antitireoidni lijekovi predstavljaju rizik zbog teratogenih učinaka i mogućeg pretjeranog liječenja hipertireoze, a važno je naglasiti kako opasnost za fetus predstavljaju i TRAb i previsoke ili preniske razine majčinih hormona štitnjače. Potomstvo trudnica s Gravesovom bolesti pod povećanim je rizikom za razvoj fetalne hipertireoze ili hipotireoze, a rizici i ishodi ovise o kontroli majčine bolesti. Transplacentarni prijenos stimulirajućih TRAb može dovesti do razvoja fetalne ili neonatalne hipertireoze (neonatalne Gravesove bolesti) (4).

Veličina štitnjače, veličina fetusa i njegov rast i razvoj in utero neki su od ultrazvučnih parametara koji pomažu u određivanju disfunkcije fetalne štitnjače. Nekoliko je indikacija za provođenje ginekoloških ultrazvučnih pregleda: poznata fetalna ili neonatalna disfunkcija štitnjače u prijašnjim trudnoćama, razine TRAb 3 puta veće od gornje granice referentnih vrijednosti, fetalna tahikardija, loše kontrolirana hipertireoza u trudnice, intrauterini zastoj rasta i oligo/polihidramnija. Inicijalni ginekološki ultrazvučni pregled izvodi se između 18. i 22. gestacijskog tjedna, a ponavlja se svakih 4 do 6 tjedana (5,29).

Mjerenja vrijednosti TRAb obavljaju se između 18. i 22. tjedna gestacije kako bi se odredio rizik za fetalnu hipertireozu. Ukoliko se detektiraju povišene razine, mjerenja se ponavljaju nakon 30. tjedna i pomoću njih se procjenjuje mogućnost nastanka neonatalne hipertireoze.

Kordocenteza je metoda izbora u situacijama kada se ne može sa sigurnošću potvrditi dijagnoza fetalne hipotireoze ili hipertireoze. Međutim, ovo je invazivna metoda koja u

0,5% do 2% slučajeva može dovesti do nastanka komplikacija kao što su fetalna infekcija, krvarenje, bradikardija, prijevremeni porod i fetalna smrt.

Fetalna hipertireoza pojavljuje se nakon 20. tjedna gestacije sa simptomima gušavosti, tahikardije, intrauterinog zastoja rasta, ubrzanim okoštavanjem, nastankom hidropsa i zatajenjem srca, što može dovesti do intrauterine smrti (14). Fetalna hipertireoza u eutireoidne majke liječi se najmanjom dozom antitireoidnih lijekova koji dovode do normalizacije fetalnih simptoma. Hipotireoza majke, koja se može razviti uslijed upotrebe antitireoidnih lijekova, prevenira se primjenom levotiroksina (6). U slučaju fetalne hipotireoze uzrokovane majčinom terapijom antitireoidnim lijekovima, fetalni simptomi mogu se ublažiti redukcijom doze ili prekidom liječenja antitireoidnim lijekovima (14).

### **8.3. Neonatalna hipertireoza**

Neonatalna hipertireoza prezentira se odmah nakon rođenja u djece čije majke nisu kontrolirale Gravesovu bolest tijekom trudnoće ili proizvode stimulirajuće TRAb i nakon tireoidektomije ili radiojodne ablacije. Odgođena neonatalna hipertireoza moguća je kod djece čije su majke liječene antitireoidnim lijekovima tijekom trudnoće. Antitireoidni lijekovi, preneseni transplacentarno, metaboliziraju se ubrzo nakon poroda dok se TRAb puno sporije odstranjuju, te mogu stimulirati dječju štitnjaču i nekoliko mjeseci (6). Simptomi neonatalne hipertireoze uključuju gušavost, tahikardiju, nemogućnost hranjenja, iritabilnost, tremor, znojenje i poremećaje spavanja. Također, moguća je pojava egzoftalmusa, kraniosinostoza i mikrocefalije. Liječenje antitireoidnim lijekovima potrebno je kako bi se ublažili simptomi i izbjegle teške komplikacije poput zatajenja srca i smrti djeteta (14).

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, prim. dr. sc Velimiru Altabasu na pomoći i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog rada.

Neizmjereno sam zahvalna svojoj obitelji, roditeljima, mlađoj braći i Marku jer su u prethodnih 6 godina vjerovali u mene i bili mi podrška.

Veliko hvala prijateljima i kolegama na nesebičnoj pomoći i uzajamnoj motivaciji.

## 10. LITERATURA

1. Andersen S, Laurberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2016;8:497–504.
2. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012;379(9821):1155–66.
3. Bessesen DH. Thyroid and adrenal disorders. *Emerg Med Secrets*. 2011;317–26.
4. Cuff RD. Hyperthyroidism During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):320–9.
5. King JR, Lachica R, Lee RH, Montoro M, Mestman J. Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(11):675–85.
6. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):238–49.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–89.
8. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;16:100190.
9. Nguyen CT, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(5):232–40.
10. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(2):226–41.

11. Sullivan SA, Goodier C, Cuff RD, Interactions M, Hyperthyroidism G. Diseases in Pregnancy. Eighth Edi. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. Elsevier Inc.; 2020. 919-944.e9 p.
12. Donnelly MA, Wood C, Casey B, Hobbins J, Barbour LA. Early severe fetal graves disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1059–62.
13. Nelson M, Wickus GG, Caplan RH BE. Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study. *J Reprod Med.* 1987;32(12):888–90.
14. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):533–45.
15. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543–65.
16. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd003420.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):996–1005.
18. Milham S. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology.* 1985;32(2):321–321.
19. Taylor PN, Vaidya B. Side Effects of Anti-Thyroid Drugs and Their Impact on the

Choice of Treatment for Thyrotoxicosis in Pregnancy. *Eur Thyroid J.* 2012;1(3):176–85.

20. Andersen SL, Olsen J, Wu C Sen, Laurberg P. Birth Defects After Early Pregnancy Use of Antithyroid Drugs: A Danish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373–81.
21. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-Blocking Autoantibodies and Thyroid-Stimulating Autoantibodies: Potential Mechanisms Involved in the Pendulum Swinging from Hypothyroidism to Hyperthyroidism or Vice Versa. *Thyroid.* 2013;23(1):14–24.
22. Yalamanchi S, Cooper DS. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(6):406–15.
23. Patil-Sisodia K, Mestman J. Graves Hyperthyroidism and Pregnancy: A Clinical Update. *Endocr Pract.* 2010;16(1):118–29.
24. Bural GG, Laymon CM MJ. Nuclear Imaging of a Pregnant Patient: Should We Perform Nuclear Medicine Procedures During Pregnancy? *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012;21(1):1–5.
25. Mandel SJ, Cooper DS. The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2354–9.
26. Goodier CG. Endocrine Emergencies in Obstetrics. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):339–46.
27. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid Storm. *J Intensive Care Med.* 2015;30(3):131–40.

28. Nguyen CT, Mestman JH. Postpartum Thyroiditis. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):359–64.
29. Léger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(1):1–6.

## ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Marina Udovičić

Datum i mjesto rođenja: 30.04.1995., Nürnberg, Savezna Republika Njemačka

### OBRAZOVANJE

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2010. – 2014. V. gimnazija, Zagreb

2002. – 2010. Osnovna škola Nikole Tesle, Zagreb