

# Υποθυρεοειδισμός στην Πρώιμη Εγκυμοσύνη και Συνέπειες στην Εμβρυική και Παιδική Ηλικία

Μπελίτσος Π.<sup>1</sup>, Καλλιμάνη Α.<sup>2</sup>, Σύνδος Μ.<sup>1</sup>, Δασκαλάκης Γ.<sup>1</sup>, Παπαντωνίου Ν.<sup>1</sup>, Μεσογίτης Σ.<sup>1</sup>, Αντσακλής Α.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα

<sup>2</sup>Ιατρός Βιοπαθολόγος

Αλληλογραφία: Π. Μπελίτσος, Μαικήνα 150, Ζωγράφου, ΤΚ 15771

Τηλ.: 210 7489393, κιν.: 6932278896

E-mail: panbelitsos@yahoo.com

## Περίληψη

Ο υποθυρεοειδισμός είναι μία από τις πιο κοινές παθολογικές καταστάσεις που επιπλέκουν την κύηση, δεύτερη σε συχνότητα μετά το σακχαρώδη διαβήτη. Η κλινική σημασία και οι επιπτώσεις αυτής της ενδοκρινολογικής πάθησης έχουν αναγνωρισθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες και είναι πλέον σαφές ότι ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το μαιευτικό αποτέλεσμα, την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, αλλά και να έχει αρνητικές συνέπειες στη ψυχοκινητική εξέλιξη παιδιών των οποίων οι μητέρες είχαν κάποια μορφή υποθυρεοειδισμού στην κύηση.

Από την άλλη πλευρά ο υποθυρεοειδισμός είναι μία πάθηση που είναι διαγνώσιμη με απλές εργαστηριακές εξετάσεις και εύκολα θεραπεύσιμη. Το πρόβλημα με την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης πάθησης είναι από τη μία η αδυναμία πρώιμης αναγνώρισης της κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης ή ιδανικά πριν από τη σύλληψη, και από την άλλη η μη ύπαρξη ενιαίας αντιμετώπισης κυρίως σε σχέση με τον πληθυσμιακό έλεγχο για την υποκλινική μορφή.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να παρουσιάσει την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τις επιπτώσεις του υποθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της κύησης στη ψυχοκινητική εξέλιξη των απογόνων και να εναισθητοποιήσει όλους τους Μαιευτήρες-Γυναικολόγους αλλά και όλους όσους εμπλέκονται στη φροντίδα της εγκύου σε σχέση με αυτή την τόσο συχνή κατάσταση.

*Λέξεις κλειδιά:* υποθυρεοειδισμός, πρώιμη, κύηση.

## Εισαγωγή

Ο υποθυρεοειδισμός είναι μια πολύ συχνή ενδοκρινολογική πάθηση που επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες. Ο υποθυρεοειδισμός ανεξάρτητα από την αιτιολογία του, μπορεί να ταξινομηθεί ως πρωτοπαθής όταν η

διαταραχή αφορά το θυρεοειδή αδένιο, δευτεροπαθής όταν η βλάβη αφορά την υπόφυση και τριτοπαθής όταν η βλάβη αφορά τον υποθάλαμο.

Επιπλέον αναφορικά με τις κλινικές εκδηλώσεις

και το ορμονικό προφίλ που σχετίζεται με αυτές, ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω ως κλινικός (overt), όταν τα σημεία και τα συμπτώματα από την υπολειτουργία του αδένου είναι εμφανή και συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης (fT4) και αυξημένα επίπεδα TSH. Και υποκλινικός όταν δεν υπάρχει κλινική ένδειξη θυρεοειδικής δυσλειτουργίας υπό κανονικές συνθήκες και τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα είναι αυξημένα επίπεδα TSH με φυσιολογικά επίπεδα fT4.

Σε ότι αφορά την επίπτωσή του στην εγκυμοσύνη, φαίνεται σύμφωνα με διάφορες μελέτες ότι επηρεάζει το 0.5 με 3% του συνολικού αριθμού των εγκύων<sup>1</sup>. Αλλά αυτό το ποσοστό δεν δείχνει πλήρως την πραγματική διάσταση του προβλήματος, γιατί οι περισσότερες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη υποδιαγιγνώσκονται ή δεν διαγιγνώσκονται καθόλου επειδή δεν υπάρχουν κλινικώς εμφανή σημεία ή συμπτώματα (υποκλινικός υποθυρεοειδισμός) ή πολλά από τα σημεία και συμπτώματα που δυνατόν να συνοδεύουν αυτήν την κατάσταση αποδίδονται στη ίδια την εγκυμοσύνη.

Η συχνότητα του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι 2 με 5 % στις έγκυες γυναίκες με τη συχνότητα να αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας<sup>2,3,4</sup>. Δεδομένου λοιπόν ότι η μέση ηλικία που οι γυναίκες μένουν έγκυες αυξάνει στις Δυτικές κοινωνίες, αναμένεται να υπάρξει μια αύξηση στον αριθμό των υποθυρεοειδικών εγκύων στο μέλλον.

### Αποτελέσματα κλινικών μελετών

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι ο υποθυρεοειδισμός της μητέρας κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη επηρεάζει αρνητικά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και έχει ως αποτέλεσμα κυρίως την καθυστερημένη ψυχοκινητική εξέλιξη του παιδιού.

Ο μητρικός υποθυρεοειδισμός ακόμη και ο υποκλινικός έχει συσχετισθεί με αρνητική επίδραση στη νοητική ανάπτυξη<sup>5-10</sup> στους ευθυρεοειδικούς της απογόνους σε πολυάριθμες μελέτες κατά τις τελευταίες δεκαετίες..

Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1991, το 24% των παιδιών που γεννήθηκαν από μητέρες που ήταν υποθυροξιναιμικές κατά την εγκυμοσύνη και μελετήθηκαν στην ηλικία των 7 ετών είχαν IQ μικρότερο από 80, ενώ στα παιδιά που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες το ποσοστό με χαμηλό IQ ήταν 10%<sup>11</sup>.

Χαμηλά επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης στο πλάσμα της μητέρας κατά την 12η εβδομάδα της κύησης αλλά φυσιολογική TSH κατά το τέλος του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (9-12η εβδομάδα) ήταν επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για επιβράδυνση της ψυχοκινητικής εξέλιξης των απογόνων, χαμηλώνοντας σημαντικά τον Δείκτη Ψυχοκινητικής Εξέλιξης Baylor στην ηλικία των 10 μηνών<sup>8</sup>.

Οι Haddow και συνεργάτες<sup>5</sup> δημοσίευσαν το 1999 τη μελέτη τους που αξιολογούσε παιδιά υποθυρεοειδικών γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία. Οι μητέρες των παιδιών είχαν διαγνωστεί αναδρομικά να έχουν υποθυρεοειδισμό κατά τις αρχές του δεύτερου τριμήνου της κύησης. Τα παιδιά στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν και αξιολογήθηκαν στην ηλικία των 7 και 9 ετών. Οι ερευνητές βρήκαν μια σημαντική μείωση κατά 7 βαθμούς στο IQ σε σχέση με το μέσο IQ ευθυρεοειδικών γυναικών καθώς και αυξημένο ποσοστό (τριπλάσιο περίπου) παιδιών με IQ κάτω από 2 σταθερές απόκλισης σε σχέση με τη μέση τιμή.

Η αυξημένη μητρική TSH συσχετίστηκε με παιδιά με χαμηλότερη απόδοση στο σχολείο και ικανότητα ανάγνωσης σε σύγκριση με τα παιδιά που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Το 1995 δημοσιεύθηκε επίσης ότι παιδιά εγκύων γυναικών με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία αλλά αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής περοξειδάσης (TPOAb's) είχαν επίσης αυξημένο κίνδυνο επηρεασμένης ψυχοκινητικής εξέλιξης<sup>12</sup>.

Όταν η μητέρα είναι υποθυρεοειδική, η ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από την έλλειψη επαρκούς T4 ακόμη και μετά από την έναρξη της εμβρυϊκής θυρεοειδικής λειτουργίας, επειδή τα μητρικά αντισώματα όπως οι ανασταλτικές ανοσοσφαιρίνες που δεσμεύουν την θυροτροπίνη (thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins) μειώνουν την παραγωγή των εμβρυϊκών θυρεοειδικών ορμονών<sup>13</sup>.

Η επαρκής πρόσληψη ιωδίου είναι βασική για τη φυσιολογική και ισορροπημένη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου. Όπως είναι ήδη γνωστό η έλλειψη ιωδίου είναι μία από τις κύριες αιτίες υποθυρεοειδισμού. Η συσχέτιση λοιπόν της πρόσληψης ιωδίου και της θυρεοειδικής επάρκειας της εγκύου και το αποτέλεσμα αυτής της επάρκειας τόσο στο αποτέλεσμα της κύησης όσο και στη ψυχοκινητική εξέλιξη των απογόνων, λογικό ήταν να αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας.

Υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες για τη σχέση

**Πίνακας 1:** Κύρια αποτελέσματα (Νευροψυχιατρικές και διανοητικές αδυναμίες) σε βρέφη και παιδιά σχολικής ηλικίας που γεννήθηκαν από μητέρες που κατοικούν σε περιοχές με ήπια έως μέτρια έλλειψη ιωδίου.

Από Glinoer and Delange (2000) *The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. Thyroid 10:871*

Χώρα	Αποτέλεσμα	Συγγραφέας
Ισπανία	Χαμηλότερη ψυχοκινητική και διανοητική ανάπτυξη	Bleichrodt <sup>18</sup>
Ιταλία	Χαμηλή ικανότητα αντίληψης και κινητικές ικανότητες καθώς και νευρομυϊκές -αισθητηριακές διαταραχές	Vermiglio <sup>19</sup>
Italy	Χαμηλό λεκτικό IQ, αντίληψη, κινητικές ικανότητες και ικανότητα προσοχής	Fenzi <sup>20</sup>
Italy	Χαμηλότερη ταχύτητα κινητικής ανταπόκρισης σε οπτικά ερεθίσματα	Vitti <sup>21</sup> Aghini-Lombardi <sup>22</sup>
India	Μειωμένη μαθησιακή ικανότητα	Tiwari <sup>23</sup>
Iran	Καθυστέρωση ψυχοκινητικής ανάπτυξης	Azizi <sup>24</sup>

του μητρικού υποθυρεοειδισμού και του ψυχοκινητικού αποτελέσματος στους απογόνους σε σχέση με την έλλειψη ιωδίου.

Στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι 141 εκατομμύρια ανθρώπων είναι σε κίνδυνο για διαταραχές από έλλειψη ιωδίου και 900.000 άτομα έχουν επηρεασμένη διανοητική ανάπτυξη<sup>14</sup>.

Τα αποτελέσματα της έλλειψης ιωδίου και της παροχής ιωδίου κατά την εγκυμοσύνη μελετήθηκαν σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε μια περιοχή της Κίνας με ακραία έλλειψη ιωδίου στο νερό<sup>15</sup>. Βρέθηκε ότι ο εμπλουτισμός με ιώδιο μπορούσε να βελτιώσει την περιμέτρο της κεφαλής και μπορούσε επίσης να βελτιώσει τις επιδόσεις σε ψυχοκινητικά τεστ.

Το 1994 οι Bleichrodt και Born δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μια μετανάλυσης 19 μελετών του νεογνικού αποτελέσματος σε σχέση με την έλλειψη ιωδίου<sup>16</sup>. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν μια τάση του IQ να λαμβάνει χαμηλότερες τιμές με μια μέση συνολική ελάττωση 13.5 μονάδων και στη ψυχοκινητική λειτουργία και στη λειτουργία της αντίληψης.

Οι Glinoer και Delange<sup>17</sup> συγκέντρωσαν τα αποτελέσματα μιας σειράς κλινικών μελετών που έγιναν μεταξύ του 1989 και 1996 που ερευνούσαν το όψιμο αποτέλεσμα σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που ζούσαν σε περιοχές με ήπια έως μέτρια έλλειψη ιωδίου (ο ορισμός της έλλειψης ιωδίου βασίστηκε κυρίως στη μέτρηση της απέκκρισης του ιωδίου στα ούρα).

Ο πίνακας που ακολουθεί συγκεντρώνει αυτές τις έρευνες (Πίνακας 1).

Το κύριο συμπέρασμα από αυτό το άρθρο ήταν ότι τα βρέφη και τα παιδιά σχολικής ηλικίας που γεννήθηκαν από μητέρες που ζούσαν σε περιοχές με ήπια έως μέτρια έλλειψη ιωδίου είχαν περισσότερες μαθησιακές δυσκολίες.

Επίσης αξιοσημείωτο είναι ότι σε μια μελέτη από τη Σικελία που αφορά μια περιοχή με ήπια-μέση έλλειψη ιωδίου εκτός από μια μέση μείωση του IQ κατά 10 περίπου μονάδες, διαπιστώθηκε και υψηλή συχνότητα του συνδρόμου έλλειψης προσοχής και υπερκινητικότητας στα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με υποθυρεοειδισμό κατά την κύηση<sup>25</sup>.

### Αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι σημαντικές κατά την ανάπτυξη για τη μετανάστευση, τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων, τη μυελινοποίηση και τη δημιουργία συνάψεων. Η δράση των ορμονών αυτών γίνεται μέσω ειδικών υποδοχέων οι οποίοι έχουν ανευρεθεί στον εγκεφαλικό φλοιό ήδη από την 8η εβδομάδα της κύησης<sup>26,27</sup>.

Η θυρεοειδική λειτουργία του εμβρύου αρχίζει από την 12η εβδομάδα της κύησης, αλλά T3 έχει ανιχνευθεί στον εγκέφαλο του εμβρύου από την 7η εβδομάδα (από μητρικής προέλευσης T4 που έχει μετατρα-

πεί σε T3 από την πλακουντιακή αποιωδίνωση)<sup>9</sup>.

Οι επιδράσεις του μητρικού υποθυρεοειδισμού και υποθυροξιναιμίας στην εμβρυϊκή νευροανάπτυξη έχουν μελετηθεί σε μοντέλα ζώων και κυρίως αναφέρονται σε αρχιτεκτονική αλλά και λειτουργική διαταραχή που προκαλείται στο ΚΝΣ από την έλλειψη της T4 και είναι πολύ χρήσιμες για τη διενέργεια αναγωγών στα ανθρώπινα έμβρυα, αφού η μέλητη ανθρώπινου υλικού είναι πολύ πιο δύσκολη.

Στον αρουραίο, αλλαγές στην διαθεσιμότητα των μητρικών θυρεοειδικών ορμονών κατά τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης επηρεάζει μη αναστρέψιμα την νευρογένεση.

Οι Morreale de Escobar και συνεργάτες<sup>27,28</sup> μελέτησαν την ιστογένεση και την κυτταροαρχιτεκτονική του εγκεφαλικού φλοιού σε 2 ομάδες αρουραίων: (α) με έλλειψη ιωδίου στη μια ομάδα και (β) επαγωγή παροδικής πολύ ήπιας ανεπάρκειας θυρεοειδικών ορμονών στη μητέρα (με μέθυλ-μερκαπτο-ιμιδαζόλη, MMI) στην άλλη. Και στα δύο μοντέλα οι αρουραίοι ήταν υποθυροξιναιμικοί μεταξύ των ημερών 14 και 16 της εμβρυονικής ζωής, οι οποίες αποτελούν μια πολύ ενεργό περίοδο νευρογένεσης και μετανάστευσης νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκεφαλικό φλοιό και ιπτόκαμπο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου της εμβρυονικής ζωής, η μητέρα είναι η μόνη πηγή θυρεοειδικών ορμονών για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η τελική θέση των νευρικών κυττάρων ήταν ανώμαλη, με τους νευρώνες να εμφανίζονται σε περιοχές που δεν αναμενόταν φυσιολογικά, προκαλώντας διαταραχή της ομαλής κυτταροαρχιτεκτονικής του εγκεφαλικού φλοιού.

Η επαγωγή υποθυρεοειδισμού σε αλλά πειραματικά μοντέλα επιβεβαίωσε την προκλήση νευρωνικής εκτοπίας<sup>29</sup>. Βρέθηκε ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες ρυθμίζουν την έκκριση ρεελίνης, η οποία παίζει ρόλο στη μετανάστευση συγκεκριμένων τύπων νευρικών κυττάρων πριν φτάσουν στον τελικό τους προορισμό στο νεοφλοιό, σε δομές στην υποφλοιώδη μοίρα του εγκεφάλου ή την παρεγκεφαλίδα<sup>30</sup>.

Διαταραχές της ανάπτυξης του εγκεφάλου φάνηκε ότι προκαλούνται επίσης από την έλλειψη ορμονών καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>31</sup>.

Αυτές οι κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες θα μπορούσαν να προληφθούν με τη χορήγηση T4 κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου της φλοιογένεσης.

Βρέθηκε επίσης ότι ο μητρικός υποθυρεοειδισμός μπορούσε εκλεκτικά να επηρεάσει την έκφραση νευροενδοκρινικών ειδικών πρωτεϊνών στον αναπτυσσόμενο εγκεφαλικό φλοιό εμβρύων αρουραίων<sup>32</sup>.

## Συζήτηση

Η ύπαρξη πολυάριθμων μελετών στην διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση του υποθυρεοειδισμού τόσο του κλινικού όσο και του υποκλινικού, αλλά και της έλλειψης ιωδίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει καταδείξει τα αρνητικά αποτελέσματα που έχει τόσο στο μαιευτικό αποτέλεσμα όσο και στη ψυχοκινητική εξέλιξη των παιδιών. Ο υποθυρεοειδισμός έχει συσχετισθεί με προωρότητα και χαμηλό βάρος γέννησης, καθώς και εμβρυϊκή δυσχέρεια κατά τον τοκετό, νεογνική αναπνευστική δυσχέρεια καθώς και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα<sup>33-41</sup>.

Η καθυστέρηση στη ψυχοκινητική εξέλιξη των παιδιών που παρατηρείται σε ιστορικό υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση έχει προταθεί ότι

(1) μπορεί να είναι άμεσα απότοκη αυτών των μαιευτικών επιπλοκών<sup>36</sup> ή

(2) δε σχετίζεται με τις όποιες μαιευτικές επιπλοκές και συνεπώς συνδέεται άμεσα με τη διαταραχή της εμβρυογένεσης του κεντρικού νευρικού συστήματος<sup>5</sup>.

Η επιβράδυνση της ψυχοκινητικής εξέλιξης των απογόνων αποτελεί μια σημαντική επιπλοκή του μητρικού υποθυρεοειδισμού η οποία δεν είναι άμεσα αναγνωρίσιμη μετά τον τοκετό αλλά και δυστυχώς δεν μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών μετά τον τοκετό, αφού η εμβρυογένεση του κεντρικού νευρικού συστήματος συμβαίνει κυρίως κατά τις πρώτες ημέρες της εμβρυϊκής ζωής.

Συνεπώς η έγκαιρη και επαρκής αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού στην αρχή της εγκυμοσύνης ή ιδανικά πριν την έναρξη της αποτελεί την πιο καλή αντιμετώπιση.

Το πλέον δύσκολο σε αυτό είναι η αναγνώριση των υποθυρεοειδικών γυναικών στο γενικό πληθυσμό. Και αυτό γίνεται ακόμη πιο δύσκολο όταν αναφερόμαστε στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, ο οποίος είναι αναλογικά πιο συχνός, δεν παρουσιάζει συμπτώματα αλλά συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα στην κύηση.

Ο πληθυσμιακός έλεγχος των γυναικών με τη χρήση TSH και fT4, έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος στις συστάσεις των διαφόρων οργανώσεων και εταιριών διεθνώς<sup>42,43</sup> (χωρίς όμως να υπάρχουν καθολικά αποδεκτές οδηγίες προγεννητικών εξετάσεων).

Αρκετοί οργανισμοί όπως το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων<sup>44,45</sup> δεν έχουν υιοθετήσει πλήρως τον πληθυσμιακό έλεγχο όλων των



εγκύων γυναικών, αλλά προσπαθούν να περιορίσουν τον αριθμό των γυναικών που πρέπει να ελέγχουν με βάση το ιστορικό τους (ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, ιστορικό άλλης αυτοάνοσης νόσου, κτλ) ή αφήνουν την τελική απόφαση του να γίνει ή όχι έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας στην κρίση του θεράποντα ιατρού. Ο λόγος που δεν έχει γίνει κοινή πρακτική ο πληθυσμιακός έλεγχος για θυρεοειδική δυσλειτουργία είναι η ανεπαρκής τεκμηρίωση (προς το παρόν) των επιπτώσεων του υποθυρεοειδισμού στους απογόνους με προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια πρόσφατη προοπτική πληθυσμιακή μελέτη από τη Σουηδία δε μπόρεσε να αξιολογήσει αν η μη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού στην πρώιμη εγκυμοσύνη έχει μακροπροθεσμες επιπλοκές στη ψυχοκινητική εξέλιξη των παιδιών. Έδειξε μόνο ότι γυναίκες που έπαιρναν θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδικές ορμόνες κατά τη διάρκεια της κύησης είχαν αυξημένο κίνδυνο κάποιων μαιευτικών επιπλοκών (προεκλαμψίας, διαβήτη κύησης, καισαρικής τομής πρόκλησης τοκετού, πρόωρου τοκετού) ενώ τα παιδιά είχαν μια μικρή αύξηση των συγγενών ανωμαλιών<sup>46</sup>.

Κατά την αποψη μας και μέχρι να υπάρξουν τέτοιες μελέτες φαίνεται ότι το δυνητικό όφελος που απορρέει από τη θεραπεία των υποθυρεοειδικών εγκύων σαφώς υπερéχει, του ενδεχόμενου οικονομικού κόστους που συνεπάγεται η διενέργεια μιας εφάπαξ εξέτασης TSH και fT4 (screening) στην αρχή της εγκυμοσύνης.

Επίσης οι Μαιευτήρες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοποιημένοι σε γυναίκες με γνωστό υποθυρεοειδισμό πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης έτσι ώστε να φροντίζουν οι ασθενείς τους να παραμένουν ευθυρεοειδικές καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Αυτό επιτυγχάνεται με την κατά το δυνατό νωρίτερα αύξηση της δόσης της θυροξίνης κατά 25% τουλάχιστον (ορισμένοι αναφέρουν αύξηση της βασικής δόσης έως και 60%- λόγω

- αύξησης των οιστρογόνων και επομένως αύξηση και της TBG,
- αυξημένης νεφρικής κάθαρσης ιωδίου και
- με την πρόοδο της κύησης αυξημένη μετατροπή της T4 σε rT3 λόγω αυξημένης δράσης της πλακουντιακής δειωδινάσης τύπου III) και συχνότερη μέτρηση της TSH ανά 3 έως 4 εβδομάδες στο πρώτο ήμισυ της κύησης, έχοντας ως στόχο τιμές TSH μικρότερες από <2,5 μU/ml. Η δόση θυροξίνης κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 100-150 μg/ημέρα ή να

προσαρμόζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος. Στις μη έγκυες γυναίκες, η πλήρης δόση υποκατάστασης με θυροξίνη είναι 1.7-2.0 μg/Kg βάρους σώματος/ημέρα. Κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω των αυξημένων απαιτήσεων σε θυροξίνη, η δόση υποκατάστασης πρέπει να αυξηθεί συνεπώς στα 2.0-2.4 μg/Kg βάρους σώματος/ημέρα<sup>33,47-56</sup>.

Φαίνεται ότι η το μαιευτικό αποτέλεσμα και η σωστή ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σωστή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος της μητέρας. Το κρίσιμο διάστημα του πρώτου τριμήνου στο οποίο συμβαίνει η οργανογένεση, η εξάρτηση είναι πλήρης αφού ο εμβρυϊκός θυρεοειδής αδένος δεν λειτουργεί επαρκώς. Σε αυτό το διάστημα πρέπει να επικεντρωθεί λοιπόν η προσοχή μας αλλά και πιθανώς στους μήνες που προηγούνται της κύησης (όπως συμβαίνει και με την χορήγηση φυλλικού οξέος για την πρόληψη των ανοικτών ανωμαλιών του νωτιαίου σωλήνα) έτσι ώστε να βελτιστοποιήσουμε το μαιευτικό αποτέλεσμα και την ψυχοκινητική εξέλιξη των παιδιών.

## Hypothyroidism in early pregnancy and fetal complications

Belitsos P.<sup>1</sup>, Kallimani A.<sup>2</sup>, Sindos M.<sup>1</sup>, Daskalakis G.<sup>1</sup>, Papantoniou N.<sup>1</sup>, Mesogitis S.<sup>1</sup>, Antsaklis A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital

<sup>2</sup>Medical Microbiologist

Correspondence: P. Belitsos

150 Maikina Str, Zografou, 15771, Greece

Tel. + 30 210 7489393, +30 6932 278896

E-mail: panbelitsos@yahoo.com

### Summary

Hypothyroidism is one of the most common pathological conditions complicating pregnancy, second in frequency only to diabetes mellitus. The clinical significance and the complications of this endocrinological disease have been recognised several decades ago, and is now clear that hypothyroidism in pregnancy can adversely affect the obstetrical outcome, the perinatal morbidity and mortality and can also have adverse effects on the neu-

ropsychological development of children whose mothers had some form of hypothyroidism during pregnancy.

On the other hand hypothyroidism is a disease which is easily diagnosed by simple laboratory exams and is symptomatically treated. The problem with the management of this condition is on the one hand the inability of early recognition at the beginning of pregnancy or ideally before conception, and on the other hand the absence of uniform management mainly as it concerns screening for the its subclinical form.

The purpose of this review is to present current literature about the adverse effects of hypothyroidism during pregnancy on the neuropsychological development of the children and to make aware the Obstetricians-Gynecologists and all who provide care to the pregnant women about this common condition.

*Key words:* hypothyroidism, early, pregnancy.

## Βιβλιογραφία

- Dandade D, Hess WL, Hess DB, Morrison JC: General Medical Disorders During Pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L editors. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. 9th Edition. McGraw-Hill publications; 2003.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-534.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (Oxf) 1991;35:41-6.
- Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. Arch Intern Med 1997;157:1065-8.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549-555.
- Brent GA. Maternal hypothyroidism: recognition and management. Thyroid 1999;9:661-665.
- Pharoah POD, Connolly KJ, Ekins RP, Harding AG. Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive and motor performance of the children. Clin Endocrinol (Oxf) 1984;21:265-270.
- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50:149-155.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59:282-8.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3975-87.
- Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological defects of progeny. Ann Clin Lab Sci 1991 ;21:227.
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3561-3566.
- Connors MH, Styne DM. Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. Pediatrics 1986;78:287-290.
- Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. Iodine deficiency disorders in Europe 2001;4(2B):529-35.
- O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Houng D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. Dev Med Child Neurol 2002;44(2):76-81.
- Bleichrodt N, Bjorn MP. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury editor. The damaged brain of iodine deficiency: cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects. Cognizant Communication Corporation; New York-Sydney-Tokyo;1994. pp 195-200.
- Glinoeer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. Thyroid 2000;10:871.
- Bleichrodt N, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine deficiency - Implications for mental and psychomotor development in children. In: DeLong GR, Robbins G, Condliffe PG editors. Iodine and the Brain. Plenum Press, New York, 1989. p 269.
- Vermiglio F, Sidoti M, Finocchiaro MD, Battiato S, Lo Presti VP, Benvenega S et al. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:379.
- Fenzi GF, Giusti LF, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Marcocci C, Santini F et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. J Endocrinol Invest 1990;13:427.
- Vitti P, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Pinchera A et al. Mild iodine deficiency in

- fetal/ neonatal life and neuro-psychological performances. *Acta Med Austr* 1992;19:57.
22. Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Bargagna S et al. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J Endocrinol Invest* 1995;18:57.
  23. Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, Mandal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *Am J Clin Nutr* 1996;63:782.
  24. Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, Ghazi A, Kimiagar M, Noohi S et al. Impairment of neuromotor and cognitive development in iodine-deficient schoolchildren with normal physical growth. *Acta Endocrinol* 1993;129:501.
  25. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortonella G, Scaffidi G et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054-6060.
  26. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005;71:95-122.
  27. Lavado-Autric R, Auso' E, Garc'a-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003;111:1073-1082.
  28. Auso\_ E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortigenesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004;145:4037-4044.
  29. Goodman JH, Gilbert ME. Modest thyroid hormone insufficiency during development induces a cellular malformation in the corpus callosum: a model of cortical dysplasia. *Endocrinology* 2007;148:2593-2597.
  30. Alvarez-Dolado M, Ruiz M, Del Rio JA, Alcantara S, Nakajima K, Bernal J et al. Thyroid hormone regulates reelin and dab 1 expression during brain development. *J Neurosci*. 1999;19:6979-6993.
  31. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:249-259.
  32. Dowling AL, Iannacone EA, Zoeller RT. Maternal hypothyroidism selectively affects the expression of neuroendocrine-specific protein A messenger ribonucleic acid in the proliferative zone of the fetal rat brain cortex. *Endocrinology* 2001;142(1):390-9.
  33. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63-8.
  34. Bagis, Gokcel A, Saygill ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001;11:1049-1053.
  35. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349 -53.
  36. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
  37. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42(4):353-8.
  38. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988;72:108-12.
  39. Montoro M, Collea JV, Frasier SD, Mestman JH. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1981; 94:31-34.
  40. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005;15:351-357.
  41. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7:127-130.
  42. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581-585.
  43. Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999;5:367-8. Available at: <http://www.aace.com/clin/guidelines/pregnancy.pdf>.
  44. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, Groot LJ, Glinoeir D et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:S1-S47.
  45. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 37. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-96.
  46. Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Kaellen B, Asker C. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87:617-627.
  47. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and

- monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:138-140.
48. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:147-152.
  49. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005;15(1):44-53.
  50. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):276-187.
  51. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Eng J Med* 1990; 323:91.
  52. Larsen PR. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:153.
  53. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. In: *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Metabolism: The Thyroid and Pregnancy* (Edr: Glinoe D) 2004; 18:213.
  54. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *New Engl J Med* 2001;344:1743.
  55. Pekonen F, Teramo K, Ikonen, et al. Women on thyroid hormone therapy: pregnancy course, fetal outcome, and amniotic fluid thyroid hormone level. *Obstet Gynecol.* 1984;63(5):635-8.
  56. Kyriazopoulou V, Michalaki M, Georgopoulos N, Vagenakis AG. Recommendations for thyroxin therapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(8):421-427.