

WPLYW CHOROBY HASHIMOTO NA ROZRÓD

Opracowanie:

prof. UM dr hab. n. med. Nadia Sawicka-Gutaj

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy występuje u ok 5-10% kobiet bez dysfunkcji tarczycy, **u ponad połowy pacjentek z hipotyreozą i u co trzeciej kobiety z nawracającymi poronieniami**. Obecność podwyższonego miana przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (antyTPO) u kobiet wiąże się z gorszą odpowiedzią gruczołu na działanie gonadotropiny kosmówkowej w zakresie wydzielania tyroksyny, zwiększa tym samym ryzyko subklinicznej i jawnej niedoczynności tarczycy w ciąży. Ponadto, wysokie miano antyTPO **zwiększa prawdopodobieństwo poporodowego zapalenia tarczycy**.

Przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy niesie za sobą wyższe ryzyko powikłań położniczych takich jak: poronienia samoistne i nawracające, porody przedwczesne. Co więcej **niepłodność żeńska** występuje częściej u kobiet z podwyższonym mianem antyTPO. Postulowany jest szereg mechanizmów, które prowadzą do obserwowanych zaburzeń. Są to niższa rezerwa jajnikowa i tarczycowa, starszy wiek matczyny, współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych i zaburzeń immunologicznych, jak również bezpośredni wpływ antyTPO na receptywne endometrium. Przeciwciała przeciwko peroksydazie oraz przeciwko tyreoglobulinie, podobnie jak przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH, przechodzą przez łożysko. Uważa się jednak, że, w przeciwieństwie do TRAb, **podwyższone miano matczynych antyTPO nie wpływa na funkcję tarczycy u płodu i u noworodka**. Jednak wyniki badań obserwacyjnych sugerują gorszy rozwój motoryczny, intelektualny oraz wyższe ryzyko zaburzeń metabolicznych i otyłości u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym.

Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej (*American Society for Reproductive Medicine*) oraz ETA zalecają rutynowe oznaczanie TSH i aTPO (wytyczne ETA) u kobiet diagnozowanych z powodu ograniczonej płodności. Badania te należy przeprowadzić przed przystąpieniem do leczenia niepłodności, zwłaszcza do kontrolowanej hiperstymulacji jajników. **Za zaleceniem przesiewowego badania w kierunku choroby autoimmunizacyjnej tarczycy przemawia fakt, iż w populacji kobiet ciężarnych częstość występowania podwyższonych wartości przeciwciał aTPO jest wy-**

soka i wynosi 4-20%, podczas gdy u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku poronień i niepłodności – 14-33%. W meta-analizie autorów Prummel i Wiersinga wykazano, iż dodatnie aTPO wiążą się z dwukrotnie większym ryzykiem poronienia. Korevaar i wsp. w metaanalizie i systematycznym przeglądzie literatury z 2019 r. ocenili związek pomiędzy zaburzeniami czynności tarczycy i wykładnikami autoimmunizacji tarczycowej a ryzykiem porodu przedwczesnego. Analiza obejmowała 47 045 ciężarnych. Zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu odnotowano między innymi w grupie pacjentek z podwyższonym stężeniem przeciwciał aTPO w porównaniu z kobietami bez wykładników autoimmunizacji tarczycowej (6,6% vs. 4,9%).

Skuteczność leczenia lewotyroksyną w zakresie zmniejszenia powikłań położniczych oceniono w wielu meta-analizach. Jedna z opublikowanych w ostatnim czasie meta-analiz (*Lau i wsp. BMJ Open 2021*) obejmuje sześć randomizowanych badań z grupą kontrolną (2 263 kobiet planujących ciążę lub w ciąży). Interwencja obejmowała leczenie lewotyroksyną versus placebo/brak leczenia u kobiet z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy w eutyreozie lub z subkliniczną hipotyreozą. Nie wykazano, aby leczenie lewotyroksyną zwiększało prawdopodobieństwo zajścia w ciążę i urodzenia żywego dziecka. Ponadto, nie zmniejszało ryzyka poronień ani porodów przedwczesnych. **Niestety, tak jak i w innych meta-analizach, zestawiono badania, które – z klinicznego punktu widzenia – różnią się zasadniczo**. Leczeniem obejmowano kobiety w odmiennych stanach tyreometabolicznych (subkliniczna hipotyreoza lub eutyreoza z obecnością antyTPO). Druga bardzo istotna zmienna, która niewątpliwie wpłynęła na uzyskane wyniki, to czas, w którym rozpoczynano leczenie (okres prekonceptyjny lub na różnych etapach ciąży). Pozostajemy więc w oczekiwaniu na wyniki toczącego się wieloośrodkowego badania z podwójnie ślepą próbą – *LT4-LIFE study* – mającego ocenić skuteczność leczenia lewotyroksyną u kobiet z dodatnimi przeciwciałami przeciwko peroksydazie i z poronieniami nawykowymi.

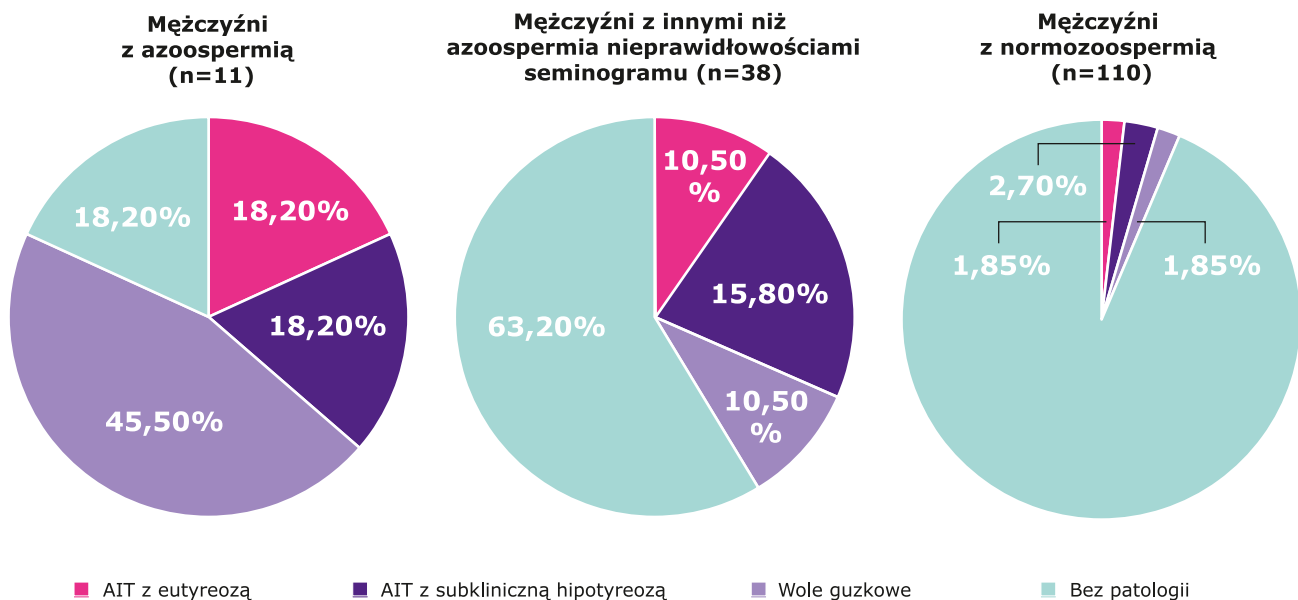
W codziennej praktyce opieramy się na zaleceniach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (*Hu-balewska-Dydejczyk i wsp. Endokrynol Pol 2021*),

które to podtrzymują konieczność indywidualnego rozważenia terapii lewotyroksyną w okresie prekonceptyjnym u kobiet z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy z TSH między 2,5 mIU/l a 4 mIU/l. TSH pomiędzy 2,5 mIU/l a 3,18 mIU/l w I trymestrze ciąży wobec dodatnich przeciwciał przeciwko peroksydazie również przemawia za rozpoczęciem terapii lewotyroksyną. W ciąży obecność podwyższonego miana antyTPO obliuguje do monitorowania TSH co 4 tygodnie do

połowy ciąży, oraz co najmniej jeden raz ok. 30 tygodnia ciąży.

Wpływ choroby Hashimoto na płodność u mężczyzn nie jest jednoznaczna i wymaga dalszych analiz. W badaniu jednoosrodkowym przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy u mężczyzn zarówno w hipotyreozy jak i w eutyreozy wiązało się z wyższą częstością azoospermii. Co więcej, wole guzkowe w eutyreozy częściej diagnozowane było u mężczyzn z zaburzeniami seminogramu (Ryc.1).

Ryc.1. Morfologia i funkcja gruczołu tarczowego u mężczyzn z azoospermią, z innymi niż azoospermia nieprawidłowościami seminogramu oraz z prawidłowym seminogramem.



Europejskie Towarzystwo Tyreologiczne rekomenduje badanie TSH u mężczyzn z nieprawidłowym seminogramem, z zaburzeniami ejakulacji oraz wzrodu. Interesujące są wyniki badania, analizującego wpływ suplementacji selenem na parametry nasienia w grupie dwudziestu mężczyzn. Zaobserwowano, że podawanie selenometioniny przez 6 miesięcy zmniejszało fragmentację DNA nasienia.

Podsumowanie

Choroba Hashimoto u matki zwiększa ryzyko powikłań położniczych. Towarzystwa naukowe zalecają rutynowe oznaczanie TSH i aTPO (wytyczne ETA) u kobiet diagnozowanych z powodu ograniczonej płodności. Należy indywidualnie rozważyć korzyści z leczenia lewotyroksyną w okresie prekonceptyjnym i w ciąży, chociaż wyniki badań w tym zakresie są rozbieżne i w dużej mierze zależą od przyjętych kryteriów rozpoczynania terapii. **W chorobie Hashimoto preferowaną metodą wspomaganego rozrodu jest docytoplazmatyczne podanie plemnika (ICSI).**

Bibliografia

- Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Müldner M, Ruchala M, Lewiński A, Bednarczuk T, Zgliczyński W, ... & Karbownik-Lewińska M. (2021). Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology [Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego]. Endokrynologia Polska, 72(5), 425-488
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D & Weghofer A. (2021). 2021 European thyroid association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. European thyroid journal, 9(6), 281-295
- Lau L, Benham JL, Lemieux P, Yamamoto J & Donovan LE (2021). Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ open, 11(2), e043751
- De Leo S & Pearce EN (2018). Autoimmune thyroid disease during pregnancy. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 6(7), 575-586
- Lisovskaya TV, Dubrovina OS, Treshchilov IM, Senturina LB, Sevostyanova OY, Mayasina EN, ... & Salimov DF (2021). Thyroid disorders and pathospermia in the ART clinic patients. Gynecological Endocrinology, 37(sup1), 4-7
- Cannarella R, Condorelli RA, Calogero AE, Bagnara V, Aversa A, Greco EA, ... & La Vignera S (2021). Effects of Selenium Supplementation on Sperm Parameters and DNA-Fragmentation Rate in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis. Journal of Clinical Medicine, 10(16), 3755