

Foetale bewaking

Implicaties van maternale schildklierziekte voor de foetus en neonat

Als een vrouw tijdens de zwangerschap aan een aandoening van de schildklier lijdt, dan kan de foetale schildklier aangedaan worden. Ook bij de neonat kan een aandoening van de schildklier ontstaan.

K. Smets
M. Craen

Redactionele coördinatie:
M. Langendries

EXPRESINFORMATIE

Als een zwangere vrouw de ziekte van Graves heeft, kan de foetus hyperthyreoïdie ontwikkelen, zelfs als de moeder al euthyreotisch is. Foetale hyperthyreoïdie kan zich uiten in tachycardie, hyperactiviteit, non-immune hydrops en foetale dood. Een maandelijkse echografie van de foetale schildklier maakt het mogelijk alle gevallen van foetale struma en dus van klinisch significante thyroïddisfunctie te detecteren.

De ziekte van Graves-Basedow

Hyperthyreoïdie komt voor bij 1 à 2% van de zwangere vrouwen. Veruit de meesten van hen hebben de ziekte van Graves-Basedow; de aandoening wordt veroorzaakt door de productie van thyroïdstimulerende immunoglobulinen (TSI). Deze IgG₁-antistoffen passeren de placenta en kunnen de foetale schildklier stimuleren.

De foetale schildklier produceert schildklierhormoon vanaf ongeveer 10 weken zwangerschap en is vanaf ongeveer 20 weken stimuleerbaar door maternale TSI.¹

Een zwangere vrouw met de ziekte van Graves kan euthyreotisch zijn door

chirurgische of medicamenteuze behandeling of door therapie met radioactief jodium, maar nog steeds circulerende TSI vertonen. Er is een geval bekend van een vrouw met de ziekte van Graves die al tien jaar euthyreotisch was maar toch een kind met hyperthyreoïdie op de wereld zette.² Het blijft dus belangrijk om bij elke zwangere vrouw met de ziekte van Graves antistoffen op te sporen.³

Hyperthyreoïdie bij de foetus

Foetale hyperthyreoïdie uit zich door struma, tachycardie (constant > 160/min), hyperactiviteit, *non-immune hydrops* en foetale dood. Tachycardie treedt laat op in het natuurlijke beloop van foetale hyperthyreoïdie.³ Men kan foetale hyperthyreoïdie transplacentair behandelen door toediening van thyrostatica van het type thioamide aan de moeder; de beschikbare middelen zijn propylthiouracil en thiamazol.

Andere foetale risico's van de ziekte van Graves bij de moeder zijn (eventueel herhaald) miskraam, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Een laag geboortegewicht komt viermaal vaker voor dan bij kinderen van gezonde zwangere vrouwen en is een indirect gevolg van de vaker voorkomende preëclampsie.⁴

Bewaking van de foetus

Een recente studie toonde aan dat een maandelijkse echografie van de foetale schildklier het mogelijk maakt alle gevallen van foetale struma en dus van klinisch significante thyroïddisfunctie te detecteren.³ Bij afwezigheid van een struma moet dan ook geen foetale bloedafname plaatsvinden. De auteurs stellen een beleid voor (zie figuur) dat verschilt van de richtlijnen van de *European Thyroid Association*.⁵

In een beperkte prospectieve *pilot study* bleek de foetale schildklierfunctie beter onder controle wanneer de behandeling van de moeder werd bijgestuurd op geleide van navelstrengpuncties.⁶

Een kleine groep neonaten zal hyperthyreoïdie krijgen, die onder meer tot uiting kan komen als tachycardie, tachypneu en hyperthermie, wat kan leiden tot hartfalen. Het neonatale beleid bij de maternale ziekte van Graves wordt bepaald door het risico van hyperthyreoïdie, dat op zijn beurt gerelateerd is aan de maternale TSI-titer.

EXPRESINFORMATIE

Neonatale hyperthyreoïdie

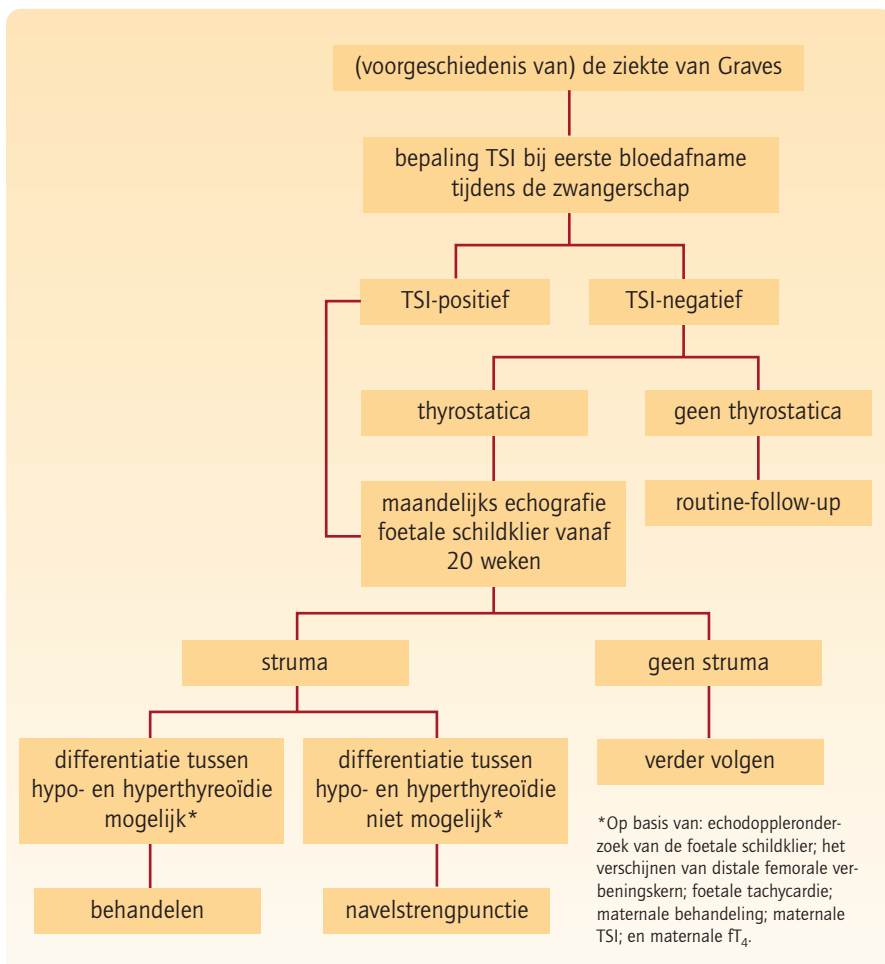
Hyperthyreoïdie bij een neonaat van een moeder die behandeld wordt voor de ziekte van Graves is te wijten aan het feit dat de thyrostatica sneller worden geklaard dan de TSI. Het beeld ontstaat enige tijd na de geboorte; het kan nog na de eerste levensweek optreden. Als de moeder niet wordt behandeld tijdens de zwangerschap, kan het kind worden geboren met hyperthyreoïdie en komt het klinisch beeld abrupt tot uiting in de eerste levensweek (soms al op de eerste dag) met een snelle progressie.

Neonatale hyperthyreoïdie wordt gekenmerkt door tachycardie (ook in rust), tachypneu, prikkelbaarheid, flushing, diarree, braken, transpiratie en hyperthermie (> 39 °C), wat kan leiden tot hartfalen. Wanneer exoftalmie en/of een struma ontbreken, zou men in eerste instantie aan sepsis kunnen denken. Uitzonderlijk kan neonatale hyperthyreoïdie zich presenteren als een congenitale infectie met hepatosplenomegalie, trombocytopenie, icterus en stollingsstoornissen.⁷ Later treedt een slechte gewichtsevolutie op. Onbehandeld bedraagt de perinatale mortaliteit tot 25%, als gevolg van hartritme-stoornissen en hartfalen.

Het diagnostisch onderzoek omvat een bepaling van het fT₃, fT₄ en TSH in navelstrengbloed. Deze resultaten kunnen nog normaal zijn. Een tweede bloedonderzoek vindt plaats tussen de derde en vijfde dag.³ Een TSH < 2 E/ml en een fT₄ > 0,8 g/l zijn aanwijzingen voor hyperthyreoïdie bij de neonaat.

Indicaties voor intensieve zorg

Het neonatale beleid bij de maternale ziekte van Graves wordt bepaald door het risico van hyperthyreoïdie, dat op zijn beurt gerelateerd is aan de maternale TSI-titer.⁸ Maternale TSI-titers > 10 IE/l wettigen een opname op N* (afdeling neonatologie in een



Figuur – Flowchart met prenatale echografische screening als model om foetale thyroïddisfunctie bij maternale ziekte van Graves op te sporen.

Bron: Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90:6093-8.

Implicaties voor de neonaat

Als een moeder met de ziekte van Graves tijdens de zwangerschap behandeld wordt met thyrostatica is de neonatale schildklierfunctie onvoorspelbaar: de baby kan levensbedreigende hyperthyreoïdie gaan vertonen door de transplacentaire passage van antistoffen, hij kan hypothyreoïdie ontwikkelen door de transplacentaire passage van thyrostatica of er kan sprake zijn van euthyreoïdie. Ook kan een struma ont-

staan, dat aanleiding kan geven tot levensbedreigende ademhalingsproblemen.

Van de pasgeborenen van moeders met de ziekte van Graves zal 1-2% zich presenteren met neonatale hyperthyreoïdie. Als de moeder niet adequaat behandeld werd, kan dat cijfer oplopen tot 10%. Jaarlijks zijn in Vlaanderen 1 à 2 neonaten met hyperthyreoïdie te verwachten.

regionaal ziekenhuis) gedurende ten minste tien dagen. Maternale TSI-titers ≤ 10 IE/l vragen om observatie in de kraamkliniek gedurende vijf à zeven dagen, dus zonder vroegtijdig ontslag. Zijn de maternale TSI-titers onbekend, dan is opname op N* aangewezen. Laat de TSI bij de moeder bepalen om eventueel de opnameduur van de pasgeborene te kunnen beperken als de waarde ≤ 10 IE/l is.

EXPRESINFORMATIE

Hypothyroïdie presenteert zich vaak atypisch bij zwangere vrouwen. Hypothyroïdie tijdens de zwangerschap verdubbelt het risico van intra-uteriene vruchtdood en gaat vaker gepaard met een laag geboortegewicht. Schildklierantistoffen passeren de placenta maar dat lijkt geen implicaties te hebben voor de neonat.

Hypothyroïdie

Hypothyroïdie vindt men in België bij 2,2 tot 2,5% van de zwangere vrouwen.

De symptomen van hypothyroïdie – gewichtstoename, moeheid, carpale-tunnelsyndroom – komen ook voor bij een normale zwangerschap. Daarnaast kunnen de patiënten ook koude-intolerantie en een trage pols vertonen. De oorzaken van maternale hypothyroïdie zijn veelvuldig: Hashimoto-thyroiditis, hypothyroïdische status na chirurgie of radiotherapie voor hyperthyroïdie, en inname van amiodaron, lithiumzouten (antidepressiva), jodium en interferon. Hypothyroïdie tijdens de zwangerschap verdubbelt het risico van intra-uteriene vruchtdood en gaat vaker gepaard met een laag geboortegewicht.⁹

Schildklierantistoffen

Microsomale antistoffen, thyroglobuline-antistoffen en thyroïdperoxi-

dase-antistoffen worden aangetroffen bij 6 tot 10% van alle zwangere vrouwen. Ze passeren de placenta maar hebben geen neonatale implicaties.¹⁰ Toch is er een verhoogde incidentie van transiënte congenitale hypothyroïdie bij kinderen van moeders met thyroïdantistoffen, zonder dat de rol van deze antistoffen daarbij duidelijk aangetoond is. Controle van de schildklierfunctie bij deze baby's blijft aangewezen.

EXPRESINFORMATIE

In tegenstelling tot levothyroxine passeren thyrostatica de placenta en worden ze opgenomen in de foetale schildklier; de dosis moet daarom minimaal worden gehouden. Thyrostatica die worden genomen tijdens de lactatie zouden volgens de literatuur de schildklierfunctie van de neonat niet beïnvloeden. Toch blijft voorzichtigheid geboden.

Schildkliermedicatie tijdens de zwangerschap

Levothyroxine passeert de placenta bijna niet. Bij toediening van het middel zijn dan ook geen foetale of neonatale problemen te verwachten.

Zoals hierboven werd vermeld, passeren thyrostatica zoals propylthiouracil en thiamazol de placenta wel en worden in de foetale schildklier opgenomen. Daarom wordt de dosis het best zo laag mogelijk gehouden, terwijl bij de moeder wordt gestreefd naar klinische euthyreoïdie en een hoog-normaal fT_4 .³ Als de foetus hyperthyroïdie ontwikkelt, wordt de dosis evenwel aangepast, zoals hierboven werd vermeld. Bij de neonat bepaalt men het TSH, fT_4 en fT_3 op navelstrengbloed, en tussen dag 3 en 5.

Medicatie en borstvoeding

De ratio moedermelk-serum van propylthiouracil bedraagt 0,1-0,2. Er

gaat 0,07% van de maternale dosis over naar de pasgeborene. Voor thiamazol bedraagt de melk-serumverhouding $1,03 \pm 0,16$. Volgens de bijsluiters worden deze middelen beter vermeden tijdens de lactatieperiode. De beperkte literatuur over dit onderwerp geeft echter aan dat deze middelen, ingenomen tijdens borstvoeding, geen invloed hebben op de schildklierfunctie bij de zuigeling.¹¹⁻¹³ De geneesmiddelen worden door de *American Academy of Pediatrics* toegelaten bij borstvoeding.¹⁴ Toch kan bij een moeder die borstvoeding wenst te geven beter worden gestreefd naar een zo laag mogelijke dosis.

Levothyroxine wordt in beperkte mate uitgescheiden in de moedermelk. Er is geen gevaar voor interferentie met de Guthrietest en er bestaat geen risico voor de zuigeling.

Conclusie

Voor een optimale perinatale aanpak van een pasgeborene van een moeder met een schildklierandoening is een goede communicatie tussen obstetricus en kinderarts essentieel. Om een correct beleid te kunnen voeren, is het voor de kinderarts onontbeerlijk om te weten wat de oorspronkelijke diagnose bij de moeder was. Een hypothyroïdische moeder die thyroxine krijgt, kan oorspronkelijk de ziekte van Graves gehad hebben en die ziekte kan gevolgen hebben voor de neonat.

Andere belangrijke gegevens die het melden waard zijn, omvatten: de aanwezigheid van hyperthyroïdie bij een vorig kind; het optreden van foetale tachycardie, cardiomegalie, een struma, of een intra-uteriene groeivertraging; de details van een eventuele TSI-bepaling; en de medicatie van de moeder.

Prof. dr. Koenraad Smets is verbonden aan de Dienst Intensieve Neonatologie van het UZ Gent.
Prof. dr. Margarita Craen is hoofd van de Afdeling Kinderendocrinologie van het UZ Gent.



Referenties:

1. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-8.
2. Polak M, Leger J, Luton D, et al. Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offspring of a euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. *Ann Endocrinol* 1997; 58:338-42.
3. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90:6093-8.
4. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol* 2001; 54:365-70.
5. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptors antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:584-9.
6. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 159-65.
7. Carroll DN, Kamath P, Stewart L. Congenital viral infection? *Lancet* 2005; 365:1110.
8. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1040-3.
9. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7:127-30.
10. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity* 2003; 36:339-50.
11. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3233-8.
12. Momotani N, Yamashita R, Makino F, et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000; 53:177-81.
13. Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. *J Pediatr* 1996; 128:855-8.
14. Cooper DS. Antithyroid drugs. *New Engl J Med* 2005; 352:905-17.

Sildenafil maakt een comeback in de cardiologie

De fosfodiësterase-5-remmers hebben de laatste jaren een centrale plaats ingenomen in de behandeling van erectiele disfunctie. Sildenafil was het eerste middel van deze nieuwe klasse, later kwamen daar tadalafil en vardenafil bij. Oorspronkelijk werd sildenafil ontwikkeld als middel voor de behandeling van angor, maar het bleek inadequaat in deze indicatie. Vandaag krijgt sildenafil weer alle belangstelling van cardiologen wegens de relaxerende activiteit op de vaatwand.

De laatste jaren werden verschillende middelen ontwikkeld tegen pulmonale hypertensie maar deze hebben vaak maar een beperkte werkzaamheid. Wel zeer doeltreffend om de gemiddelde arteriële druk in de a. pulmonalis te reduceren is toediening van iNO: geïnhaleerd stikstofmonoxide. Maar wegens de vorming van toxische nevenproducten is het noodzakelijk NO toe te dienen via een gesloten ademhalingscircuit. Bovendien kan het stopzetten van deze behandeling leiden tot een gevaarlijke rebound van pulmonale hypertensie.

In juni 2005 keurde de FDA sildenafilcitraat goed als behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. In de praktijk wordt sildenafil vaak gebruikt in het postoperatieve beleid bij pulmonale hypertensie. Het middel vergemakkelijkt het stopzetten van pulmonale vaatverwijders die intraveneus of door inhalatie moeten worden toegediend.¹

Het gunstige effect van sildenafil op de vasculaire weerstand in de longen wordt tot op zekere hoogte ook gezien bij toediening van tadalafil maar niet van vardenafil. Alleen sildenafil geeft een significante verbetering van de arteriële oxygenatie die vergelijkbaar is met iNO.²

Een andere mogelijke cardiologische indicatie voor sildenafil is de behandeling van secundair hartfalen bij hypertrofische cardiomyopathie. In een muismodel werd de werkzaamheid van sildenafil aangetoond tegen linker-ventrikelhypertrofie als gevolg van de aortaconstrictie. Toediening van sildenafil brengt een opvallende reductie tot stand van de hypertrofie, de remodeling en de fibrose.³ Klinische studies zijn aan de gang om na te gaan of ook bij menselijke patiënten deze gunstige effecten optreden.

Gebaseerd op een artikel van **Ann L. Moens**, verschenen in *Patient Care Interne Geneeskunde* 4, december 2005.

Referenties:

1. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(1): 194-7; discussion 194-7.
2. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7): 1488-96.
3. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11(2): 214-22.