

<sup>1</sup> Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,

Επιστημονική Υπεύθυνη Τμήματος Ενδοκρινολογίας-Διαβήτου και  
Μεταβολισμού, Νοσοκομείο-Μαιευτήριο Αθηνών «Έλενα Βενιζέλου»

<sup>2</sup> Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής ΕΣΥ, Τμήμα Ενδοκρινολογίας-Διαβήτου και  
Μεταβολισμού, Νοσοκομείο-Μαιευτήριο Αθηνών «Έλενα Βενιζέλου»

## Ι. Εισαγωγή

Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να εξασφαλίζει την άμυνα του οργανισμού έναντι της πληθώρας των παθογόνων που απειλούν τον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της ζωής του. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται με την ύπαρξη περίπου  $1 \times 10^{12}$  διαφορετικών υποδοχέων των Τ λεμφοκυττάρων και  $1 \times 10^{10}$  αντισωμάτων που παράγονται από το ανοσολογικό σύστημα. Η ανοχή έναντι των ίδιων αντιγόνων συνδέεται κύρια με την λειτουργία του θύμου αδένος κατά την εμβρυϊκή ζωή και συνιστά την «κεντρικού τύπου ανοσολογική ανοχή». Εκτός όμως από την κεντρικού τύπου ανοχή, σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική ανοχή φαίνεται να διαδραματίζεται και από την «περιφερικού τύπου ανοχή» η οποία στο παρελθόν είχε συνδεθεί με τα Τ-κατασταλτικά λεμφοκύτταρα, την έννοια των οποίων έχει σήμερα αντικαταστήσει αυτή των Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (T-Regulator, TREG).

Κατά την κύηση ο γυναικείος οργανισμός εκτίθεται σε πληθώρα ξένων αντιγόνων, καθώς το κύημα, φέροντας και πατρικά αντιγόνα, αποτελεί κατά το ήμισυ ένα ξένο οργανισμό. Παρ' όλα αυτά υπάρχει, εκ μέρους της μητέρας, ανοσολογική ανοχή, για τη δημιουργία της οποίας ότι σημαντικό ρόλο παίζει η παραγωγή των TREG τα οποία δημιουργούν, τόσο τοπικά στη μήτρα, όσο και συστηματικά, συνθήκες ανοσολογικής ανοχής, τόσο ως προς το κύημα όσο και, με διασταυρούμενο πιθανότατα τρόπο, ως προς άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, που μπορεί να συνυπάρχουν. Η παραγωγή, τοπική και η δράση των TREG ρυθμίζεται από τις ορμονικές αλλαγές της κύησης, κύρια την χοριονική γοναδοτροπίνη (hCG) και την προγεστερόνη, και, λιγότερο, των οιστρογόνων και της πλακουντιακής αυξητικής ορμόνης.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα, συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θέτουν ενδιαφέρουσες προκλήσεις στην αντιμετώπιση τόσο της μητέρας όσο και των συνεπειών της νόσου αλλά και της θεραπείας της στο έμβρυο, το νεογνό, το παιδί αργότερα και γιατί όχι και στο μελλοντικό ενήλικα. Μετά την 16η εβδομάδα της κύησης η πλακουντιακή αγγειοσυγκυτιακή μεμβράνη καθίσταται διαπερατή σε

μεγαλύτερα μόρια και επομένως τα μητρικά αντισώματα κλάσης IgG μπορούν να περάσουν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία και να επηρεάσουν το έμβρυο. Τα αυτοάνοσα νοσήματα που έχουν συνδεθεί με κύηση επιβαρύνοντας και ευαισθητοποιώντας την εξέλιξη της παρατίθενται στον πίνακα 1

Πίνακας 1. Αυτοάνοσα νοσήματα και κύηση

| Συχνότερα                                                                                                                                                                                                                                              | Σπανιότερα                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- ΣΔ τύπου 1</li> <li>- <b>Υπερθυρεοειδισμός</b></li> <li>- <b>Υποθυρεοειδισμός</b></li> <li>- Θυρεοειδίτις λοχείας</li> <li>- ΣΕΛ</li> <li>- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)</li> <li>- N. Addison</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Αυτοάνοση θρομβοκυττοπενία</li> <li>- ΡΑ</li> <li>- Βαρεία μυασθένεια</li> <li>- Αυτοάνοση αιμολυτική αναμία</li> <li>- Πέμφιγα της κύησης</li> <li>- Λεύκη</li> <li>- Μεγαλοβλαστική αναμία</li> <li>- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση</li> <li>- Χρόνια ενεργός ηπατίτις</li> </ul> |

Από το σύνολο των άνω νοσημάτων στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστούν τα νοσήματα του θυρεοειδούς που αφορούν την κύηση: ο υπο- και ο υπερθυρεοειδισμός αλλά και η αυτοάνοση θυρεοειδίτις με απλή παρουσία των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, χωρίς σύγχρονη απορρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας.

## II. Υποθυρεοειδισμός και κύηση

### II.1. Συχνότητα - Αιτιολογία

Αποτελεί συχνή θυρεοειδοπάθεια της κύησης με συχνότητα σε μη επιλεγμένο υλικό, διαφέρουσα στις διάφορες μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο, που κυμαίνεται μεταξύ 2.0-2.5% (από 0.14-11.0%).

Παρά τις προσπάθειες που έχουν καταβληθεί η παρουσία ιωδιοπενίας αφορά πάνω από 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους παγκόσμια, έτσι η ιωδιοπενία αποτελεί την κυριότερη αιτία υποθυρεοειδισμού και κατά την κύηση. Αντίθετα σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου την κύρια αιτία αποτελεί η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ΑΑΘ) καθώς η παρουσία των αντισωμάτων έναντι περοξειδάσης και θυρεοσφαιρίνης στις εγκύους με θυρεοειδική υπολειτουργία κυμαίνεται από 25-77% είναι δε, κατά μέσο όρο, υπερπενταπλάσια αυτής των ευθυρεοειδικών εγκύων. Στις περιπτώσεις αυτές η ΑΑΘ μπορεί να συνδέεται τόσο με κλινικό όσο και με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Μια ιδιαίτερη ομάδα που έχει αναφερθεί να συνδέεται με την κύηση είναι η μεμονωμένη μείωση των επιπέδων της ελεύθερης T4(FT4), χωρίς δηλαδή σύγχρονη αύξηση της TSH. Η κατάσταση αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά σε περιοχές με ένδεια ιωδίου και ερμηνεύτηκε ως αδυναμία του θυρεοειδούς να ανταποκριθεί

στην κατά την κύηση παρατηρούμενη αύξηση της θυρεοδεσμευτικής σφαιρίνης και την ταυτόχρονη μείωση των ελεύθερων κλασμάτων. Η συχνότητά της κυμαίνεται από 1.3-2,1% αυξάνει δε δραματικά στις ιωδιοπενικές περιοχές όπου μάλιστα συνεχίζει επιδεινούμενη κατά την κύηση σε ποσοστό >25%.

Εκτός από τα ως άνω αίτια κατά την κύηση παρατηρούνται και όλα τα άλλα αίτια που συνδέονται με υποθυρεοειδισμό (θυροειδεκτομή, προηγηθείσα αγωγή με 131I, αντιθυρεοειδικά φάρμακα κλπ). Συνήθως αποτελούν αιτία γνωστού υποθυρεοειδισμού και βέβαια οι έγκυοι βρίσκονται ήδη σε αγωγή με θυροξίνη, η οποία απαιτεί προσαρμογή, με δεδομένη την αύξηση των αναγκών σε θυροξίνη κατά την κύηση, και φυσικά τακτική παρακολούθηση.

### II.3. Συνέπειες του υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση

Η δυσκολία της αξιολόγησης των αναφερόμενων στη βιβλιογραφία συνεπειών του υποθυρεοειδισμού έγκειται στο ότι στις περισσότερες μελέτες δε διευκρινίζεται (1) ο χρόνος της διάγνωσης της διαταραχής (πριν ή μετά τη σύλληψη), (2) πότε και αν άρχισε αγωγή υποκατάστασης με θυροξίνη και (3) η επάρκεια της υποκατάστασης κατά την κύηση. Αυτό εν μέρει εξηγεί τις διαφορές που παρατηρούνται στη συχνότητα εμφάνισης των επιπλοκών αλλά και τη βαρύτητά τους (Πίνακας 2).

Ιδιαίτερη μνεία χρειάζεται στις συνδεόμενες με την κύηση αιτίες υποθυρεοειδισμού, δηλαδή την ΑΑΘ, την ιωδιοπενία και την συνδεόμενη με αυτήν μείωση της FT4.

Η παρουσία ΑΘΑ(+) ακόμη και επί ευθυρεοειδισμού απαιτεί συνεχή παρακολούθηση της εγκύου καθώς παραδόξως, παρά τη μείωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά την κύηση, μπορεί να εμφανιστεί υποθυρεοειδισμός, προφανώς εξ αιτίας των μειωμένων εφεδρειών του αδένα. Επομένως σε παρουσία των ΑΘΑ(+) κατά το 1ο τρίμηνο, ακόμη επί ευθυρεοειδισμού, επιβάλλεται παρακολούθηση για την έγκαιρη διάγνωση υπολειτουργίας και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.

Η μεμονωμένη μείωση της FT4 παρουσίασε ιδιαίτερο ενδιαφέρον μετά την παρατήρηση ότι τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών κατά το 1ο τρίμηνο συνδέονται με τη φυσιολογική νευροψυχοκινητική ανάπτυξη του εμβρύου. Οι δυσκολίες στην ακριβή μέτρηση της FT4 αποτελούν ένα σημαντικό εμπόδιο στον καθορισμό της οντότητας αυτής και τη δημιουργία σαφών οδηγιών. Από την άλλη πλευρά έχει δειχθεί ότι από τις εγκύους που εμφανίζουν αυτήν τη διαταραχή μόνο το 14% θα συνεχίσουν να είναι υποθυρεοειδικές, ενώ από τις υπόλοιπες το μεν 26% θα εμφανίσει αυτόματη πλήρη αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας και το 60% μερική αποκατάσταση. Επί πλέον δείχθηκε ότι οι διαταραχές στο έμβρυο εξαρτώνται εν πολλοίς από την ικανότητα της μητέρας να αποκαταστήσει ευθυρεοειδισμό κατά την πορεία της κύησης, καταδεικνύοντας ότι αυτή καθ' αυτή η μείωση των επιπέδων της T4 κατά το πρώτο διάστημα της κύησης δεν είναι αρκετή για να προκαλέσει τις διαταραχές οι οποίες φαίνεται να συνδέονται και με τη μετέπειτα

θυρεοειδική επάρκεια. Όλα τα ως άνω δεδομένα καθιστούν το πρόβλημα αρκετά σύνθετο και βέβαια την αντιμετώπισή του, εκτός από την αναμφισβήτητη ανάγκη ενίσχυσης της επάρκειας ιωδίου, με τη χορήγηση θυροξίνης αμφιλεγόμενη.

Πίνακας 2. Εξέλιξη της κύησης σε γυναίκες με υποθυρεοειδισμό

| Συγγραφέας        | No εγκύων | Αποβολή | Αναιμία | Υπέρταση Προεκλαμψία | Ρήξη Πλακούντα | Συγγενείς Ανωμαλίες | Πρώιμος Τοκετός | Τοκετός νεκρού εμβρύου | ↑ Κ.Τ | Αιμορραγία μετά τοκετό |
|-------------------|-----------|---------|---------|----------------------|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|-------|------------------------|
| Jones & Man, 1969 | 33        | ●       |         |                      |                | ●                   | ●               | ●                      |       |                        |
| Niwander, 1972    | 244       |         |         |                      |                |                     |                 | ●                      |       |                        |
| Montoro, 1981     | 11        |         |         |                      |                |                     | ○               | ○                      |       |                        |
| Davis, 1988       | 28        |         | ●□      | ●■                   | ●□             |                     | ●               | ●                      |       | ●■                     |
| Leung, 1993       | 68        |         |         | ●■                   |                | ●                   | ●■              | ●                      |       | ■                      |
| Wasscrstrum, 1995 | 42        |         | ○□      |                      |                |                     | ○               |                        |       | ●                      |
| Allan, 2000       | 209       | ●■      |         | ○□                   | ○□             |                     | ○               | ●                      | ○□    |                        |
| Abalovich, 2002   | 51        | ●■      |         |                      |                | ●                   | ●■              | ●                      |       |                        |
| Blazer, 2003      | 259       |         |         |                      |                | ●                   | ●               |                        |       |                        |
| Pop, 2004         | 135       |         |         |                      |                |                     |                 |                        |       | ◆                      |
| Casey, 2005       | 404       |         |         |                      | ■              | □                   | ■               |                        |       |                        |
| Idris, 2005       | 40        |         |         |                      |                |                     | ●               |                        |       | ●                      |
| Tan, 2006         | 419       |         |         | ○                    | ○              |                     | ○               |                        | ○     |                        |
| Matalon, 2006     | 1.102     |         |         |                      | ○              |                     | ○               |                        |       | ● ○                    |
| Casey, 2007       | 831       |         |         |                      | ■◇             |                     | ■◇              |                        |       |                        |
| Cleary-Goldman    | 490       | □◇      |         | □                    | □◆             |                     | □◆              | □                      |       |                        |
| Mannisto, 2009    | 278       | ○□      |         |                      |                | ○□                  | ○□              | ●■                     |       |                        |
| Benhadi, 2009     | 11        | ■       |         |                      |                |                     |                 | ■                      |       |                        |

Θετική συσχέτιση      Αρνητική συσχέτιση

Κλινικός υποθ/σμός :      ●      ○

Υποκλινικός >> :      ■      □

Μειωμένη ελευθ.Τ<sub>4</sub> :      ◆      ◇

G.E.Krassas, K.Poppe and D.Glinosier  
Endocrine Reviews, 2010

Συνοψίζοντας, δεν υπάρχει αμφισβήτηση σχετικά με τη σχέση της παρουσίας διαφόρου βαθμού υποθυρεοειδισμού και μαιευτικής ή νεογνικής νοσηρότητας. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα ποικίλλουν αφήνοντας πολλά ερωτήματα αναπάντητα κύρια όσον αφορά το ρόλο της βαρύτητας της νόσου, της έγκαιρης διάγνωσής της και κύρια της θεραπευτικής παρέμβασης με θυροξίνη.

Στα ερωτήματα αυτά αναμένεται να δοθεί απάντηση με τα αποτελέσματα της μελέτης CATS (Controlled Antenatal Thyroid Screening) η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη στο Ηνωμένο Βασίλειο. Η μελέτη αυτή είναι προοπτική και αφορά τον έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας 22.000 εγκύων με βασικό ερώτημα τη σχέση της με τη νευροεγκεφαλική (neurocognitive) εξέλιξη των παιδιών που γεννήθηκαν. Από τα πρώτα αποτελέσματα που έγιναν γνωστά είναι η διάκριση των θυρεοειδικών δυσλειτουργιών διακρίνεται σε 2 ομάδες (1) την ομάδα της μεμονωμένης μείωσης

της FT4 που αποτελεί το 50% και (2) την ομάδα που εμφανίζει υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό και αποτελεί το έτερο 50%.

#### **II.4. Θεραπεία του υποθυρεοειδισμού στην κύηση**

1 – Κύηση με γνωστό υποθυρεοειδισμό: αύξηση κατά 30-50%, κατά μέσο όρο, της δόσης πριν την κύηση. Αν ληφθεί υπ' όψιν η δόση σύμφωνα με το βάρος σώματος συστήνεται αύξηση από 1.6-2.0μg/kg σε 2.0-2.4μg/kg. Η ανάγκη αύξησης της δόσης εκδηλώνεται από την 4η-8η εβδομάδα κύησης και φυσικά εξατομικεύεται. Στόχος είναι η διατήρηση της τιμής της TSH κάτω των 2.5 mIU/ml. Είναι αυτονόητο ότι το εύρος της αύξησης εξαρτάται από τη διάγνωση αλλά και τη δόση πριν την κύηση πχ το εύρος είναι σαφώς μικρότερο στις περιπτώσεις αγωγής καταστολής μετά ολική θυρεοειδεκτομή για καρκίνο θυρεοειδούς. Σημαντικό είναι να θυμάται κανείς ότι το ένα τέταρτο των γυναικών με φυσιολογικό έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας στην αρχή της κύησης παρουσιάζουν επιδείνωση του υποθυρεοειδισμού κατά την εξέλιξή της και επομένως απαιτούν διαφοροποίηση της δόσης θυροξίνης.

Η παρακολούθηση των επιπέδων της TSH πρέπει να γίνεται ανά 6-8 εβδομάδες. Στις περιπτώσεις όμως διαφοροποίησης της δόσης η επανεκτίμηση πρέπει να γίνει στις 4 εβδομάδες. Όπως ήδη αναφέρθηκε η τιμή της TSH για το 1ο τρίμηνο δεν πρέπει να υπερβαίνει το 2.5 mIU/ml, ενώ για το 2ο και 3ο τρίμηνο τα 3.0 mIU/ml.

2 – Διάγνωση του υποθυρεοειδισμού για 1η φορά κατά την κύηση: άμεση έναρξη αγωγής με θυροξίνη σύμφωνα με τα ως άνω και επί σοβαρού βαθμού υποθυρεοειδισμού συστήνεται η χορήγηση αρχικά έως και τριπλάσιας της υπολογιζόμενης τελικής δόσης προκειμένου να αποκατασταθεί άμεσα η εξωθυρεοειδική δεξαμενή της T4.

3 – Μετά τον τοκετό: επάνοδος στη δόση την προ της κύησης κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων εβδομάδων. Σημειώνεται βέβαια ότι οι γυναίκες με διάγνωση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό και πρέπει να βρίσκονται σε τακτική παρακολούθηση τουλάχιστον για τους επόμενους 4 μήνες.

#### **II.5. Έλεγχος για υποθυρεοειδισμό κατά την κύηση – Οδηγίες**

Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ενδοκρινολόγων και των μαιευτήρων σχετικά με την αναγκαιότητα ελέγχου της θυρεοειδικής λειτουργίας σε όλες τις εγκύους. Η ένωση των Αμερικανών κλινικών ενδοκρινολόγων συστήνει το συστηματικό έλεγχο της TSH σε όλες τις εγκύους, αντίθετα, το αμερικανικό κολέγιο μαιευτήρων γυναικολόγων θεωρεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν κίνδυνο από μη διάγνωση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση. Παρ' όλα

αυτά: (1) η συχνότητα του 2.8% του υποθυρεοειδισμού της κύησης (2) το ποσοστό 5-20% των γυναικών με ασυμπτωματική αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα μια κατάσταση που προδιαθέτει, όπως αναφέρθηκε για ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού κατά την εξέλιξη της κύησης και (3) το υπολογιζόμενο ποσοστό ~2% της μεμονωμένης μείωσης της ελεύθερης T4 αποτελούν επαρκείς λόγους για τη σύσταση ελέγχου σε όλες τις εγκύους.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ανεξάρτητα της γνώμης και άποψης επί του θέματος ο έλεγχος επιβάλλεται σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου που είναι:

- Παρουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού θυρεοειδοπάθειας
- Συμπτωματολογία θυρεοειδικής δυσλειτουργίας
- Ιστορικό άλλης αυτοάνοσης νόσου
- Υπογονιμότητα
- ΣΔ τύπου 1
- Ιστορικό ακτινοβολίας τραχήλου
- Γυναίκες με ΑΘΑ (+)

Τρεις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες είναι ήδη σε εξέλιξη με τη μία να έχει πρόσφατα δημοσιευθεί σχετικά με την θυρεοειδική ανεπάρκεια στην κύηση. Η πρώτη ήδη αναφέρθηκε είναι η μελέτη CATS στο Ηνωμένο Βασίλειο. Η δεύτερη αποτελεί πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ, με την υψηλή επιμέλεια του NIH και μελετά το αποτέλεσμα αγωγής με θυροξίνη στις περιπτώσεις υποκλινικής νόσου ή μεμονωμένης ανεπάρκειας της T4. Η τρίτη, από την ομάδα Negro και συν, δημοσιεύτηκε πρόσφατα, αφορά 4562 εγκύους που τυχαιοποιήθηκαν σε συστηματικό έλεγχο και κατά περίπτωση. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς τις ανεπιθύμητες μαιευτικές επιπλοκές, η ομάδα που πήρε αγωγή με θυροξίνη παρουσίασε σημαντικά μικρότερη επιβάρυνση.

Καταλήγοντας, παρά τη μη ομοφωνία σχετικά με το συστηματικό έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας των εγκύων και αναμένοντας τα αποτελέσματα των μεγάλων υπό εξέλιξη μελετών, κανείς πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος ως προς την κατεύθυνση αυτή στην παρακολούθηση της εγκύου, επανεξετάζοντας τη σχετική διερεύνηση στην τακτική παρακολούθηση.

### **III. Υπερθυρεοειδισμός και κύηση**

#### **III.1. Συχνότητα – Αιτιολογία**

Ο υπερθυρεοειδισμός αποτελεί μία αρκετά σπανιότερη θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση καθώς η συχνότητά του στις περισσότερες μελέτες δεν ξεπερνά το 1.0% (0.4% συμπτωματικός και 0.6% υποκλινικός).

Εκτός από τις γνωστές αιτίες που προκαλούν τη νόσο και εκτός κύησης, δύο είναι οι βασικές αιτίες που συνδέονται με την παρουσία του επί εγκυμοσύνης:

1. Η νόσος του Graves' που είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας, και

2. Ο παροδικός υπερθυρεοειδισμός της κύησης, μη αυτοάνοση υπερλειτουργία του αδένου που παρατηρείται κατά την αρχή της κύησης και οφείλεται πιθανότατα στη διασταυρούμενη με την TSH δράση της hCG, της οποίας ως γνωστόν τα επίπεδα αυξάνουν δραματικά το πρώτο ήμισυ της κύησης. Η συχνότητά του ποικίλλει στις διάφορες σειρές 0.1% έως και 11% με τη μέση συχνότητα να υπολογίζεται στο 2.4% και συνδέεται συνήθως με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα της hCG, όπως συμβαίνει σε δίδυμη κύηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις η θυρεοειδική υπερλειτουργία παραμένει υποκλινική, έχει όμως συνδεθεί, στις σοβαρότερες μορφές με υπερέμεση της κύησης

Η διάκριση των δύο αυτών παθολογικών καταστάσεων είναι σημαντική αλλά και συχνά δύσκολη καθώς αποτελούν δύο τελείως διαφορετικές καταστάσεις, με διαφορετική πορεία, διαφορετική επίπτωση στην υγεία της εγκύου και την εξέλιξη της κύησης και φυσικά απαιτούν τελείως διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση.

Τέλος, μία αιτία που συνδέεται με την κύηση αλλά σήμερα είναι σπάνια καθώς η διάγνωσή της τίθεται έγκαιρα είναι η τροφοβλαστική νόσος.

### III.2. Διάγνωση

Παρά το γεγονός ότι η κλινική εικόνα του υπερθυρεοειδισμού δε διαφέρει κατά την κύηση, συχνά τα συμπτώματα, ιδίως των ήπιων μορφών, δε διαφοροποιούνται από αυτά που παρατηρούνται στην κύηση όπως, κόπωση, ευερεθιστότητα, ταχυκαρδία, δυσανεξία ζεστού, υπεριδρωσία. Ένα χρήσιμο σύμπτωμα είναι η απώλεια βάρους παρά την αυξημένη όρεξη, εκτός αν συνυπάρχει υπερέμεση οπότε και αυτό καθίσταται επισφαλές.

Η εργαστηριακή προσέγγιση, επί κλινικής υπόνοιας της νόσου, παρουσιάζει και αυτή τις δυσκολίες της. Η συνήθως αξιόπιστη μέτρηση της TSH, στην κύηση και ιδίως στο 1ο τρίμηνο είναι επισφαλής καθώς η συνυπάρχουσα αυξημένη hCG, ακόμη και όταν δεν προκαλεί ήπιο υπερθυρεοειδισμό, καταστέλλει όμως την παραγόμενη από τη μητρική υπόφυση TSH. Για το λόγο αυτό έχει ήδη προταθεί διαφοροποίηση των κατώτερων ορίων της TSH ανάλογα με την ηλικία της κύησης όπως αναφέρεται στον πίνακα 3

*Πίνακας 3. Προτεινόμενα κατώτερα όρια TSH κατά την κύηση*

| Ηλικία κύησης          | Κατώτερα όρια TSH (mIU/ml) |
|------------------------|----------------------------|
| 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο | 0.03-0.08                  |
| 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο | 0.10-0.20                  |
| 3 <sup>ο</sup> τρίμηνο | 0.20-0.30                  |

Η συνύπαρξη αυξημένων επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών σε συνδυασμό με την αντίστοιχη κλινική εικόνα και την κατεσταλμένη TSH θέτουν φυσικά τη διάγνωση της νόσου.

### III.3. Νόσος Graves'

Αποτελεί, τη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού στην κύηση καθώς αφορά ποσοστό >85% των περιπτώσεων. Η χαρακτηριστική παρουσία των αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της TSH (TR-Ab) στα οποία οφείλεται και η παθογένεια της νόσου βάζει τη διάγνωση μαζί με τον υπόλοιπο κλασικό εργαστηριακό έλεγχο. Η κλινική της παρουσία μπορεί να αφορά:

1. Γυναίκες με ενεργό νόσο πριν τη σύλληψη και υπό αντιθυρεοειδική αγωγή
2. Γυναίκες με θετικό ιστορικό της νόσου, αλλά σε ύφεση
3. Γυναίκες με θετικό ιστορικό της νόσου και «ριζική» αντιμετώπισή της με <sup>131</sup>I ή θυρεοειδεκτομή
4. Γυναίκες με πρώτη διάγνωση της νόσου κατά την κύηση
5. Γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου τοκετού νεογνού με θυρεοειδοπάθεια

Τόσο η κλινική της πορεία όσο και η παρουσία και η μέτρηση των TR-Ab υπακούει στο γενικότερο κλίμα της ανοσολογικής ανοχής κατά την κύηση, έτσι ενώ κατά το 1ο τρίμηνο η νόσος μπορεί να παρουσιάσει έξαρση ή/και υποτροπή (εξ αιτίας πιθανότατα των αυξημένων επιπέδων hCG), στη συνέχεια περιορίζεται. Η μέτρηση των TR-Ab θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη και συστήνεται στις περιπτώσεις ύφεσης ή ιστορικού αμφίβολου για ύπαρξη της νόσου, καθόσον η παρουσία τους μπορεί να συνδέεται με εμβρυϊκή ή νεογνική νόσο. Η αναζήτηση των TR-Ab αντισωμάτων γίνεται το 1ο τρίμηνο.

Τόσο η πορεία όσο και οι επιπτώσεις και οι επιπλοκές της νόσου είναι άμεσα εξαρτημένες από τον έλεγχό της. Πλημμελής έλεγχος έχει συνδεθεί με διάφορες επιπλοκές όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

Η βλαπτική επίδραση του υψηλού επιπέδου των θυρεοειδικών ορμονών στην πορεία της κύησης και το έμβρυο δείχθηκε σε μία περίπτωση κύησης σε γυναίκα με αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες, καθώς τα ιδιαίτερα υψηλά επίπεδά τους στην ευθυρεοειδική μητέρα οδήγησαν σε υπερθυρεοειδισμό του εμβρύου, πρόωρο τοκετό και νεογνό χαμηλού βάρους.

*Πίνακας 4. Επιπτώσεις της ν. Graves' στην εξέλιξη της κύησης*

| Επιπλοκή                     | N° εγκύων | Πλημμελής έλεγχος | Ικανοποιητικός έλεγχος | Εργασία                 |
|------------------------------|-----------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| Αποβολή                      | -         | 26                | 13                     | Momotari, 1991          |
| Συμφορητική καρδ. ανεπάρκεια | 60        | 25                | 3                      | Davis, 1989             |
| Θυρεοτοξική κρίση            | 60        | 21                | <2                     | Davis, 1989             |
| Προεκλαμψία                  | 60        | 21                | 6                      | Davis, 1989             |
|                              | 223       | 11                | 2                      | Millar, 1994            |
| Πρόωρος τοκετός              | -         | 15                | 10                     | Momotari, 1991          |
|                              | 223       | 18                | 3                      | Millar, 1994            |
| Νεογνό χαμηλού βάρους        | 188       | 23                | 10                     | Phoojaroenchaisai, 2001 |
|                              | 223       | 27                | 6                      | Millar, 1994            |
| Νεκρό έμβρυο                 | 60        | 25                | -0-                    | Davis, 1989             |

G.E.Krassas, K.Poppe and D.Glinoe, Endocrine Reviews, 2010

### III.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση υπερθυρεοειδισμού κατά την κύηση

Η αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών κατά την κύηση είναι επιβεβλημένη. Στόχος της αντιθυρεοειδικής αγωγής είναι η διατήρηση των επιπέδων αυτών στα ανώτερα φυσιολογικά με τη μικρότερη δυνατή δόση, καθώς όλα τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα. Η κύηση δε φαίνεται να επηρεάζει την κινητική των φαρμάκων αυτών.

Ιστορικά το φάρμακο επιλογής αποτέλεσε η προπυλθειουρακίλη (PTU) καθώς αφενός θεωρήθηκε ότι διέρχεται σε μικρότερο βαθμό τον πλακούντα, ως υδατοδιαλυτή και περισσότερο συνδεδεμένη με λευκωματίνη, αφετέρου η χρήση της μεθιμαζόλης (MMI) συνδέθηκε με τη λεγόμενη «εμβρυοπαθεια της μεθιμαζόλης» που συνίστατο σε δερματική απλασία, ατρησία του οισοφάγου και της χοάνης. Η σχετικά πρόσφατη παρατήρηση ότι η χρήση της προπυλθειουρακίλης στην παιδιατρική συνδέθηκε με σημαντικό κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας, η οποία μάλιστα αναφέρθηκε ως ιδιοσυγκρασιακή, περιόρισε σημαντικά το χαρακτηρισμό της ως φαρμάκου επιλογής και συστήνεται η χρήση της στο 1ο τρίμηνο, όπου είναι ανεπιθύμητη η έκθεση του εμβρύου στην παρουσία της μεθιμαζόλης. Όμως από το 2ο τρίμηνο συστήνεται αλλαγή σε μεθιμαζόλη. Συγκριτικές μελέτες του σχετικού κινδύνου των δύο φαρμάκων στην κύηση δεν υπάρχουν.

Οι οδηγίες για την φαρμακευτική αγωγή του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση φαίνονται στον πίνακα 5

Πίνακας 5. Οδηγίες θεραπευτικής αντιμετώπισης υπερθυρεοειδισμού (v. Graves') στην κύηση

|   |                                                                                                                                                                       |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Καταγραφή και έλεγχος των κλινικών σημείων ανά 2-4 εβδομάδες                                                                                                          |
| 2 | Χορήγηση της μικρότερης δόσης αντιθυρεοειδικών με στόχο τη διατήρηση της FT <sub>4</sub> στα ανώτερα φυσιολογικά ή ελαφρώς υπερθυρεοειδικά επίπεδα                    |
| 3 | Δεν επιχειρείτε αποκατάσταση της TSH σε φυσιολογικά επίπεδα. Τιμές 0,1-0,4 είναι επιθυμητές ιδίως όταν συνδυάζονται με σταθεροποιημένη κλινική εικόνα.                |
| 4 | Επιλογή της PTU το 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο και συνέχιση μετά με MMI. Να υπολογίζεται πάντοτε η πιθανότητα μείωσης ή/και διακοπής της αγωγής με την εξέλιξη της κύησης. |
| 5 | Δόση PTU μέχρι 200mg/ημερησίως θεωρούνται σχετικά ασφαλείς                                                                                                            |
| 6 | Συνεργασία με το θράσποντα μαιευτήρα-παρακολούθηση εμβρύου για πιθανό υπερθυρεοειδισμό. Χρήσιμο σ' αυτό το Υ/Γ και η μέτρηση των TR-Ab αντισωμάτων.                   |
| 7 | Χρησιμοποίηση των β-αναστολέων και των σκευασμάτων ιωδίου περιεγχειρητικά, εφόσον αποφασισθεί χειρουργική παρέμβαση                                                   |
| 8 | Θυρεοειδεκτομή το 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο επί αναγκαιότητας μεγάλης δόσης αντιθυρεοειδικών, εμφάνισης επιπλοκών ή μη συμμόρφωσης της ασθενούς                          |
| 9 | Επί διακοπής των αντιθυρεοειδικών στο 3 <sup>ο</sup> τρίμηνο να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα υποτροπής της νόσου μετά τον τοκετό                                     |

G.E.Krassas, K.Poppe and D.Glinoer, Endocrine Reviews, 2010

### III.5. Επιπτώσεις του υπερθυρεοειδισμού της κύησης στο έμβρυο-νεογνό

Αποτελούν ένα από τα σοβαρά προβλήματα που τίθενται στον κλινικό στις περιπτώσεις υπερθυρεοειδικής εγκύου. Ο εμβρυϊκός θυρεοειδής καθίσταται από την 12η εβδομάδα σταδιακά ενεργός και πριν το μέσον της κύησης αρχίζει την παραγωγή θυροξίνης ευαισθητοποιούμενος τόσο στη ρύθμιση μέσω της TSH αλλά και των κυκλοφορούντων TR-Ab. Επομένως οι επιπτώσεις στο έμβρυο υπερθυρεοειδικής εγκύου μπορεί να διακριθούν σε 2 κατηγορίες:

1. Δευτεροπαθείς λόγω διαπλακουντιακής διέλευσης των αντι-TSH αντισωμάτων από τη μητέρα στο έμβρυο: αφορά ποσοστό 1-5% των νεογνών μητέρων με v. Graves'. Η συχνότητα είναι μικρή γιατί αφενός η αυτοάνοση δραστηριότητα καταστέλλεται σημαντικά μετά το 1ο τρίμηνο και αφετέρου η παρουσία TR-Ab δε σημαίνει απαραίτητα διεγερτική δράση στον υποδοχέα καθώς ορισμένα από αυτά μπορεί να έχουν ανασταλτική δράση ή /και ουδέτερη. Ιδιαίτερη ομάδα που αξίζει προσοχής είναι αυτή των γυναικών με ιστορικό θεραπευθείσας v. Graves' (με θυρεοειδεκτομή ή 131I) οι οποίες μπορεί μάλιστα να βρίσκονται σε αγωγή υποκατάστασης με θυροξίνη. Στην ομάδα αυτή συστήνεται η μέτρηση των TR-Ab, ή εφόσον αυτό δεν είναι εφικτό, η παρακολούθηση τόσο του εμβρύου όσο και του νεογνού για εμφάνιση σημείων υπερθυρεοειδισμού. Σημεία εμβρυϊκού υπερθυρε-

οειδισμού είναι η παρουσία ταχυκαρδίας, η επιταχυνόμενη οστική ηλικία σε συνδυασμό με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Ο νεογνικός υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται την 7η-10η ημέρα μετά τον τοκετό καθώς έχει μηδενισθεί η αντιθυρεοειδική προστασία από τη μητρική αγωγή. Η κλινική εικόνα αφορά την παρουσία απώλειας βάρους, αφυδάτωσης, εμέτων, διάρροιας, ταχυκαρδίας, ευερεθιστότητας, μειωμένης θρέψης, και σπάνια καρδιακής ανεπάρκειας. Θεραπευτικά συστήνεται στήριξη του νεογνού, καθώς η διαταραχή είναι παροδική και υφίεται με την απομάκρυνση των μητρικών αντισωμάτων περίπου στις 4-8 εβδομάδες.

2. Αποτέλεσμα της θεραπείας της μητέρας με αντιθυρεοειδικά φάρμακα: η θεραπεία με τα υπάρχοντα αντιθυρεοειδικά σκευάσματα, παρά το γεγονός της διέλευσής τους από τον πλακούντα, θεωρείται σήμερα γενικά ασφαλής, με την προϋπόθεση ότι τηρούνται επιμελώς οι οδηγίες. Επισημαίνεται ξανά ότι το σημαντικότερο είναι η αποκατάσταση ευθυρεοειδισμού στη μητέρα καθώς αυτό εξασφαλίζει την απρόσκοπτη συνέχιση της κύησης και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβryo-νεογνό. Αυτό φαίνεται σε όλες τις σύγχρονες σειρές, όπου στην πλειοψηφία των εγκύων με ν. Graves' και τακτική παρακολούθηση δεν υπήρξαν προβλήματα, ενώ τα προβλήματα που σημειώθηκαν οφείλονταν είτε σε χαμηλά επίπεδα TR-Ab και υψηλές δόσεις αντιθυρεοειδικής αγωγής με αποτέλεσμα νεογνικό υποθυρεοειδισμό, είτε σε υψηλά επίπεδα TR-Ab και χαμηλή δοσολογία αντιθυρεοειδικών με αποτέλεσμα νεογνικό υπερθυρεοειδισμό.

Μια ιδιαίτερη και σπάνια κατηγορία συγγενούς υποθυρεοειδισμού, αποτέλεσμα πλημμελώς ρυθμιζόμενου στη μητέρα υπερθυρεοειδισμού, οφείλεται στην καταστολή της εμβρυϊκής TSH λόγω των υψηλών επιπέδων της θυροξίνης στο έμβryo. Παρά το γεγονός ότι η διαταραχή αποκαθίσταται σε μερικές εβδομάδες, υποστηρίζεται ότι τα παιδιά αυτά βρίσκονται σε κίνδυνο απορρύθμισης της θυρεοειδικής τους ομοιοστασίας, πιθανόν ως αποτέλεσμα του μακροχρόνιου κεντρικού υποθυρεοειδισμού.

### III.6. Παραμένοντα ερωτήματα

- Καθορισμός αξιόπιστης μεθόδου μέτρησης της FT4 και των φυσιολογικών ορίων της TSH κατά την κύηση
- Καθορισμός επιπέδων-στόχων της FT4 κατά τη θεραπεία με αντιθυρεοειδικά
- Καθορισμός των επιλογών για αντιθυρεοειδική αγωγή
- Νέες μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της εμβρυϊκής θυρεοειδικής λειτουργίας

## IV. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα και κύηση

### IV.1. Εισαγωγή-Αυτοανοσία και κύηση

Όπως αναφέρθηκε, η κύηση διαφοροποιεί το ανοσολογικό σύστημα καθώς στοχεύει στη διατήρηση και ανοχή του κυήματος το οποίο φέρει και πατρικά αντιγόνα. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτις, η ψωριασική αρθρίτις, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτις κ.ά. σημειώνουν σημαντική κλινική βελτίωση κατά τη διάρκειά της.

Το 1975 περιγράφηκε για πρώτη φορά η παρουσία ενός αντιπηκτικού παράγοντα σε γυναίκα με καθ' ἑξιν αποβολές και λίγο αργότερα προσδιορίστηκε ότι το αντιπηκτικό αυτό ήταν του ερυθρηματώδους λύκου. Έκτοτε πολλά κέντρα μελέτησαν και συνέδεσαν την παρουσία του φωσφολιπιδικού συνδρόμου, όπως αυτό ονομάστηκε, με τον κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου και καθ' ἑξιν αποβολών, ιδίως μετά το 1ο τρίμηνο.

Η πρόγνωση τη κύησης, επί συνύπαρξης αυτοάνοσου νοσήματος εξαρτάται από το είδος του εκάστοτε αντισώματος. Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποιο αντίσωμα που να έχει συνδεθεί παθογενωμονικά με ειδικές επιπλοκές της κύησης.

Η παρουσία διαφόρων αντισωμάτων έχει συνδεθεί με διάφορα προβλήματα από υπογονιμότητα (αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα όπως, το αντιπηκτικό του λύκου, αντίσωμα έναντι της καρδιολοπίνης και της β2 γλυκοπρωτεΐνης) ως τις διάφορες άλλες επιπλοκές της κύησης (ΑΘΑ, ΑΝΑ, αντισώματα έναντι της προθρομβίνης κλπ).

Οι επιπλοκές της κύησης που έχουν συνδεθεί με την παρουσία αντισωμάτων είναι:

- Αποβολή κυήματος
- Καθυστέρηση ανάπτυξης εμβρύου
- Υπέρταση-προεκλαμψία
- Πρόωρος τοκετός
- Τοκετός νεκρού εμβρύου

Πηγές των πληροφοριών μας όσον αφορά τη σχέση των εκάστοτε αντισωμάτων με τις ως άνω επιπλοκές, είναι:

1. Ανοσοδιεγερμένα πειραματόζωα
2. Εκτίμηση παρουσίας του ή των αντισωμάτων προς μελέτη σε υπογονιμότητα ή σε γυναίκες με επιπλοκές στην κύηση (prevalence studies)
3. Αυξημένη παρουσία επιπλοκών κύησης σε γυναίκες με υψηλό τίτλο αντισωμάτων (cohort studies)
4. Συγκριτικές μελέτες μετά από θεραπεία, που εξετάζουν κατά πόσον η θεραπευτική παρέμβαση μείωσης των επιπέδων των αντισωμάτων ή των κλινικών τους συνεπειών σχετίζονται θετικά με την έκβαση της κύησης.

Με τα ως άνω δεδομένα καθορίζεται η θετική προγνωστική αξία σε κάθε είδους αντίσωμα που εκφράζει το ποσοστό των θετικών στο αντίσωμα ασθενών που εμφανίζουν συγκεκριμένες επιπλοκές (Positive Predictive Value, PPV).

#### **IV.2. ΑντιΘυρεοειδικά Αντισώματα (ΑΘΑ)**

Η παρουσία των ΑΘΑ σε ποσοστό 5-15% στο γενικό πληθυσμό, καθιστά την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα την πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, η οποία μάλιστα είναι συχνά αδιάγνωστη καθώς δε συνοδεύεται απαραίτητα από θυρεοειδική δυσλειτουργία.

Παρά τις εγγενείς δυσκολίες αξιολόγησης των δεδομένων, οι περισσότερες μελέτες συνδέουν την παρουσία των ΑΘΑ με προβλήματα υπογονιμότητας, είτε αυτά συνίστανται σε υπογονιμότητα -αδυναμία επίτευξης κύησης, είτε σε αδυναμία διατήρησής της και ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών. Δε έχει συνδεθεί η παρουσία τους με άλλη επιπλοκή από τις αναφερθείσες ως άνω.

Η παρουσία των ΑΘΑ(+) έχει προταθεί ως ανεξάρτητος δείκτης «επικινδυνότητας» στην κύηση καθώς δείχθηκε ότι, αφενός η παρουσία τους στις γυναίκες υπογόνιμων ζευγαριών είναι πολλαπλάσια (ως και τέσσερις φορές) αυτής των γυναικών χωρίς πρόβλημα υπογονιμότητας, αφετέρου ευθυρεοειδικές γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών παρουσιάζουν συχνότερα υψηλό τίτλο ΑΘΑ και αντίθετα, δηλαδή γυναίκες με υψηλό τίτλο ΑΘΑ έχουν μεγαλύτερο ποσοστό αποβολών το οποίο μάλιστα υπολογίστηκε σε 20-25% έναντι αυτού γυναικών με φυσιολογικά εξελισσόμενη κύηση που ήταν 15-20%). Συγχρόνως ενδείξεις σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν ότι η πρόκληση παραγωγής αντιθυρεο-σφαιρινικών αντισωμάτων σε ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο ποσοστό απώλειας των κυήσεων, αλλά και πλακούντες με χαμηλότερο βάρος.

#### **IV.3. ΑΘΑ και υπογονιμότητα**

Ο ή οι λόγοι της σχέσης της αυξημένης παρουσίας των ΑΘΑ στις γυναίκες υπογόνιμων ζευγαριών δεν έχουν διευκρινισθεί, καθώς τα δεδομένα από τα πειραματόζωα αλλά και από τα *in vitro* πειράματα είναι ανεπαρκή. Από τη άλλη πλευρά πρέπει κανείς να λαμβάνει υπ' όψιν ότι, με τη χρήση, σήμερα, ιδιαίτερα ευαίσθητης μεθόδου μέτρησης της β-hCG, έχει βρεθεί ότι το 31% των βιοχημικών κυήσεων καταλήγουν σε αποβολή πριν την κλινική διαπίστωση και βέβαια οι λόγοι είναι πολλαπλοί (ανατομικοί, ορμονικοί, θρομβωτικοί γενετικοί, λοιμώδεις, αυτοάνοσοι κλπ). Επομένως η αναφερόμενη υπογονιμότητα είναι πολύ πιθανόν να αποτελεί μία πρόωμη αποβολή.

#### **IV.4. ΑΘΑ και καθ' ἑξιν αποβολές**

Με δεδομένο ότι η παρουσία των ΑΘΑ μπορεί να εκφράζει και γενικευμένη διέγερση του ανοσοποιητικού, το 1990 για πρώτη φορά η ομάδα του Stagnaro-Green και

συν μελέτησε τη σχέση των ΑΘΑ με τη συχνότητα των αποβολών σε 552 γυναίκες. Η ομάδα των γυναικών με θετική παρουσία ΑΘΑ εμφάνισαν διπλάσια συχνότητα αποβολών σε σύγκριση με τις γυναίκες με αρνητικά ΑΘΑ και αυτό ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας, παρουσία άλλων αντισωμάτων όπως αυτών της καρδιολοπίνης, μαιευτικό ιστορικό αλλά και του ίδιου του τίτλου των ΑΘΑ. Στη συνέχεια μελέτες από διάφορα κέντρα επιβεβαίωσαν αυτή τη σχέση, τόσο σε αυτόματες κυήσεις (πίνακας 6), όσο και σε κυήσεις με μεθόδους υποστηριζόμενης αναπαραγωγής (σχήμα 1), συνηγορώντας υπέρ της χρήσης των ΑΘΑ ως παραμέτρου εκτίμησης του κινδύνου αποτυχίας της κύησης.

Πίνακας 6. Σχέση μεταξύ αποβολών και ΑΘΑ (+)

| 1 <sup>ος</sup> συγγραφέας-έτος | N <sup>ο</sup> TPO (+) | N <sup>ο</sup> TPO (-) | Αποβολές %    |         | P                     |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|---------------|---------|-----------------------|
|                                 |                        |                        | TPO (+)       | TPO (-) |                       |
| Stagnaro-Green, 1990            | 100                    | 392                    | 17.0          | 8.4     | 0.011                 |
| Glinoe, 1991                    | 45                     | 603                    | 13.3          | 3.3     | <0.001                |
| Lejeune, 1993                   | 23                     | 340                    | 22.0          | 5.0     | <0.005                |
| Pratt, 1993                     | 13                     | 29                     | 64.0          | 14      | 0.003                 |
| Singh, 1995                     | 106                    | 381                    | 32.0          | 16.0    | NA                    |
| Iijima, 1997                    | 125                    | 951                    | 10.4          | 5.5     | <0.05                 |
| Kim, 1998                       | 28                     | 51                     | 40.0          | 11.4    | <0.05                 |
| Muler, 1999                     | 25                     | 148                    | 33.0          | 19.0    | 0.29                  |
| Rushworth, 2000                 | 24                     | 81                     | 42            | 42      | NA                    |
| Bagis, 2001                     | 108                    | 768                    | 11.1          | 3.1     | <0.0001               |
| Pappe, 2003                     | 32                     | 202                    | 53.0          | 23.0    | 0.016                 |
| Sieiro Netto, 2004              | 29                     | 505                    | 10.3          | 2.0     | 0.029                 |
| Negro, 2006                     | 57a<br>58b             | 869                    | 3.5a<br>13.8b | 2.4     | <0.05<br>[b & TPO(-)] |
| Negro, 2007                     | 21                     | 234                    | 23.8          | 11.5    | NA                    |

NA:μη διαθέσιμο, a: σε αγωγή με T<sub>4</sub>, b: χωρίς αγωγή με T<sub>4</sub>

Karpara A, Krassas E, Hormones, 2008

Σημειώνεται ότι σε καμία μελέτη δε δείχτηκε ρόλος του τίτλου των ΑΘΑ, ενώ σε κάποιες από τις μελέτες συνδέθηκε ενίσχυση της σχέσης αυτής με την παρουσία υψηλότερων επιπέδων της TSH στην ομάδα με ΑΘΑ (+).

Τρεις πιθανοί παθολογοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη σχέση των ΑΘΑ με τις αποβολές:

1. Η παρουσία των ΑΘΑ εκφράζει μια γενικευμένη ενεργοποίηση του αυτοάνοσου μηχανισμού έναντι της εμβryo-πλακουντιακής μονάδας. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί εδώ ότι, η παρουσία των ΑΘΑ συνδέεται με αυξημένη συχνότητα αποβολών κατά το 1ο τρίμηνο ενώ του φωσφολιπιδικού συνδρόμου μετά την 22η εβδομάδα.

2. Η παρουσία των ΑΘΑ μπορεί να δρα, όπως ήδη αναφέρθηκε, ως παράγοντας υπογονιμότητας (πχ αποτυχία συνέχισης βιοχημικής κύησης) καθυστερώντας την επίτευξη κύησης και μεταθέτοντάς την σε μεγαλύτερη ηλικία, που από μόνη της επιβαρύνει την επιτυχία της συνέχισης. Παρ' όλα αυτά η μέση ηλικία των ομάδων που έχουν μελετηθεί (θετικών και αρνητικών ΑΘΑ) ήταν αντίστοιχη.

3. Η παρουσία των ΑΘΑ πιθανόν να συνδέεται από υποκλινική αύξηση της TSH ή μικρότερη ικανότητα προσαρμογής της λειτουργίας του θυρεοειδούς στις ανάγκες της κύησης. Σε αυτό συνηγορεί το γεγονός ότι στις ομάδες με ΑΘΑ(+) η TSH παρουσίαζε σημαντική αύξηση των επιπέδων της κατά την πορεία της κύησης σε σχέση με την ομάδα των ΑΘΑ(-), τα δε επίπεδα αυτά πολλές φορές υπερέβαιναν τα ανώτερα φυσιολογικά για την ηλικία της κύησης και ως εκ τούτου ήταν ενδεικτικά υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Σε αυτό συνηγορεί το γεγονός ότι, όπως ήδη αναφέρθηκε η παρουσία ΑΘΑ(+) σε εγκύους με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι 5πλάσια απ' ότι στις ευθυρεοειδικές με ποσοστό που ποικίλλει μεν στις διάφορες μελέτες, υπολογίζεται κατά μέσο όρο 48%.

Οι ως άνω εξηγήσεις δεν αναιρούν φυσικά η μία την άλλη, αντίθετα μπορεί καλύτερα να αποτελούν συνεργαζόμενους παράγοντες στην παθογένεια της δράσης των ΑΘΑ στην εξέλιξη της κύησης.

#### **IV.5. Προληπτική χορήγηση θυροξίνης κατά την κύηση σε γυναίκες με ΑΘΑ(+)**

Η συνήθης αντιμετώπιση των καθ' ἑξιν αποβολών στις οποίες πιθανολογείται αυτοάνοση αιτία και κύρια παρουσία φωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι με συγχορήγηση ηπαρίνης, ασπρίνης και ανοσοσφαιρίνης. Το 2000 για πρώτη φορά η ομάδα του Vaquero χορήγησε μικρή δόση θυροξίνης σε γυναίκες με ΑΘΑ(+) και τις σύγκρινε με ομάδα ΑΘΑ(+) γυναικών στις οποίες χορηγήθηκε αγωγή με ανοσοσφαιρίνη. Το αποτέλεσμα δικαίωσε την ιδέα της θυροξίνης καθώς το 81% των γυναικών που την πήραν είχαν επιτυχή ολοκλήρωση της κύησης έναντι του 54.5% της ομάδας της ανοσοσφαιρίνης.

Λίγα χρόνια αργότερα η ομάδα Negro και συν επιβεβαιώνουν το αποτέλεσμα και σε δύο συνεχόμενες μελέτες δείχνουν ότι, η χορήγηση θυροξίνης σε εγκύους με ΑΘΑ(+) είχε ως αποτέλεσμα να μειώσει τον κίνδυνο αποβολής στο επίπεδο της ομάδας ελέγχου, δηλαδή της ΑΘΑ(-) εγκύων. Προχωρώντας περισσότερο η ομάδα αυτή πρότεινε ότι τιμές  $TSH > 2.5 \text{ mU/L}$  σε εγκύους ΑΘΑ(+), πρέπει να θεωρείται παθολογική και να αποτελεί ένδειξη έναρξης αγωγής με θυροξίνη. Πρότειναν μάλιστα, ως καλύτερο, την έναρξη της χορήγησης θυροξίνης πριν από την κύηση. Σημειώνεται πάντως ότι ανάλογη μελέτη σε γυναίκες που χρησιμοποιούν μεθόδους υποστηριζόμενης αναπαραγωγής δεν έδωσε αντίστοιχα ευρήματα.

Το 2003 οι Porpe και Glinioer προτείνουν μέτρηση TSH, ελεύθερης T4 και ΑΘΑ στην αρχή της κύησης και

- Αν η TSH είναι αυξημένη ή η ελεύθερη T4 κάτω από τα φυσιολογικά όρια επιβάλλεται έναρξη αγωγής με θυροξίνη.
- Αν τα ΑΘΑ είναι θετικά και η TSH βρεθεί  $<2.5\text{mU/L}$  δεν είναι απαραίτητη η αγωγή με θυροξίνη, παρ' όλα αυτά, στο τέλος του 2ου τριμήνου, πρέπει να επαναληφθούν οι μετρήσεις καθώς, όπως αναφέρθηκε η πιθανότητα αύξησης της  $\text{TSH} > 2.5\text{mU/L}$  είναι πολλή μεγάλη, και τότε πρέπει ν' αρχίσει η αγωγή με θυροξίνη.
- Τέλος υπενθυμίζεται ο ρόλος του σεληνίου στη θυρεοειδική ορμονογένεση καθώς η χορήγησή του είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ΑΘΑ.

Παρά τις συγκλίνουσες πληροφορίες σχετικά με το ρόλο των ΑΘΑ στην εξέλιξη της κύησης, είναι σχετικά νωρίς να εξαχθούν τελικά αποτελέσματα κύρια όσον αφορά την προληπτική χορήγηση θυροξίνης. Από όλους σημειώνεται η ανάγκη περισσότερων και καλά σχεδιασμένων μελετών. Ήδη, όπως αναφέρθηκε μία τέτοια προοπτική πολυκεντρική μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη στις ΗΠΑ, υπό την επίβλεψη του NIH.

#### **ΑΘΑ και θυρεοειδίτις μετά τον τοκετό**

Εκτός της σχέσης τους με την εξέλιξη της κύησης και τον κίνδυνο αποβολής της, όπως ήδη αναφέρθηκε, η παρουσία ΑΘΑ(+), στην αρχή της κύησης, ακόμη και επί ελέγχου ενδεικτικού ευθυρεοειδισμού, επιβάλλει την παρακολούθηση της εγκύου καθώς, παρά την μείωση του τίτλου και της παραγωγής τους στα επόμενα τρίμηνα, η πιθανότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού είναι πολύ μεγάλη. Ένας επί πλέον λόγος όμως ελέγχου για παρουσία ΑΘΑ(+) είναι το γεγονός ότι η παρουσία τους συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με την πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό. Για το λόγο αυτό επιβάλλεται η παρακολούθηση των λεχωίδων με θετικά αντι-ΤΡΟ αντισώματα ανά 4-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και για τουλάχιστον 6-12 μήνες.

#### **V. Βιβλιογραφία**

- Weetman A.P: Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. Nature Reviews, June 2010, vol 6, 311-318
- Krassas E.G, Poppe K, Glinioer D: Thyroid Function and Human Reproductive Health. Endocrine Reviews, 2010, vol 31, 702-755
- Toulis K.A, Goulis D.G, Venetis C.A, Kolibianakis E.M, Negro R, Tarlatzis B.C, Papadimas J: Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. Europ J Endocrinol, 2010, vol 162, 643-652
- Stagnaro-Green A: Maternal Thyroid Disease and Preterm Delivery. JCEM 2009, vol 94, 21-25
- Carp H.J.A, Meroni P.L, Shoenfeld Y: Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. Rheumatology, 2008, vol 47, iii6-iii8
- Karpara A, Krassas E: Thyroid autoimmunity and miscarriage. Hormones, 2008, vol 7(4), 294-302
- Lakasing L, Williamson C: Obstetric complications due to autoantibodies. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005, vol 19(1), 149-175

### Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ο υποθυρεοειδισμός στην κύηση έχει συχνότητα:  
α. 0,01%-0,02%  
β. 0,05%-0,10%  
γ. 0,14%-11%
2. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού στην κύηση έχει στόχο τη διατήρηση της TSH  
α. <5 mIU/mL  
β. <4 mIU/mL το πρώτο τρίμηνο  
γ. <2,5 mIU/mL το πρώτο τρίμηνο
3. Σχετικά με τον υπερθυρεοειδισμό της κύησης  
α. Είναι πάντοτε αυτοάνοσης αιτιολογίας  
β. Δεν εμφανίζεται σε πολύδυμες κυήσεις  
γ. Μπορεί να είναι μη αυτοάνοσης αιτιολογίας
4. Θεραπεύοντας τον υπερθυρεοειδισμό στην κύηση  
α. Προσπαθούμε να φέρουμε τις θυρεοειδικές ορμόνες σε υποθυρεοειδικά επίπεδα  
β. Χορηγούμε μεθιμαζόλη ως φάρμακο πρώτης επιλογής  
γ. Δεν επιχειρείται αποκατάσταση της TSH σε φυσιολογικά επίπεδα
5. Για τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα  
α. Ο τίτλος τους παίζει ρόλο στη γονιμότητα  
β. Εάν είναι θετικά και η TSH >2,5 mIU/mL στην αρχή της κύησης πρέπει να χορηγείται αγωγή με θυροξίνη  
γ. Εάν είναι θετικά και η TSH <2,5 mIU/mL στην αρχή της κύησης πρέπει να χορηγείται αγωγή με θυροξίνη

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά  
γ,γ,γ,γ,β