



Τρέχουσα γνώση σχετικά με τη φυσιολογία και την αυτοανοσία του θυρεοειδούς στην κύηση και μετά τον τοκετό

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

4^η ΕΚΔΟΣΗ, 06/02/2017

Β' ΤΕΥΧΟΣ

Η εγκυμοσύνη, ακόμα περισσότερο σε γυναίκες με αυτοανοσία θυρεοειδούς, προκαλεί σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών.

Οι μηχανισμοί αυτοανοσίας είναι οι κύριοι υπεύθυνοι των παθήσεων αυτών, ενώ η νόσος Hashimoto και η νόσος των Graves-Basedow αποτελούν τις κύριες μορφές δυσθυρεοειδισμού στην κύηση.

Η φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία είναι απαραίτητη για μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη. Οι παθολογίες του θυρεοειδή αδένου ενδιαφέρουν περίπου το 1-2% όλων των κυήσεων, αν και πιστεύεται ότι οι **υποκλινικές παθήσεις**, εκείνες οι παθήσεις δηλαδή που δεν γίνονται άμεσα αντιληπτές γιατί δεν δίνουν κλινική συμπτωματολογία, είναι πολύ περισσότερες.

Η αυτοανοσία του θυρεοειδούς είναι συχνή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, και θέτει **ενδιαφέρουσες προκλήσεις** στην αντιμετώπιση τόσο

για τη μητέρα όσο και των συνεπειών της νόσου αλλά και της θεραπείας της για το έμβρυο, το νεογνό, το παιδί αργότερα και γιατί όχι και για το μελλοντικό ενήλικα.

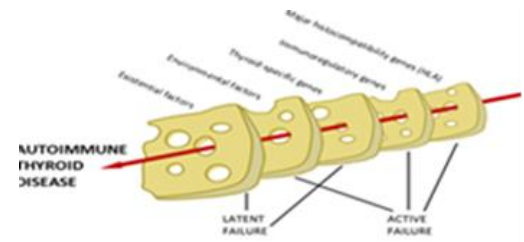
Οι μηχανισμοί αυτοανοσίας είναι οι κύριοι υπεύθυνοι των παθήσεων αυτών, ενώ η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) και η νόσος των Graves-Basedow (GD) αποτελούν τις κύριες μορφές δυσθυρεοειδισμού στην κύηση.

Παραλλαγές της HT είναι οι χρόνιες θυρεοειδίτιδες όπως η θυρεοειδίτιδα της λοχείας, η ανώδυνος ή σιωπηλή (silent) θυρεοειδίτιδα καθώς και η θυρεοειδίτιδα Riedel, ενώ πρόσφατα έχει προστεθεί η IgG4- θυρεοειδίτιδα.

Η θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό (PPT) ή θυρεοειδίτιδα της λοχείας είναι μια αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος που επηρεάζει το 4-10% των γυναικών και εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τον τοκετό.

Τι είναι, πού οφείλεται και πώς εκδηλώνεται η θυρεοειδίτιδα;

Ο όρος «θυρεοειδίτιδα» είναι ένας όρος «ομπρέλα» με τον οποίο περιγράφεται μια ετερογενής ομάδα φλεγμονωδών διαταραχών του θυρεοειδούς, **διαφορετικής αιτιοπαθογένειας** (από αυτοάνοση μέχρι και λοιμώδης) και **κλινικών χαρακτηριστικών**.



Γενικά, σε κάθε θυρεοειδίτιδα υπάρχει καταστροφή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των θυρεοειδικών θυλακίων και ιδιαίτερη ιστολογική εικόνα.

Η θυρεοειδίτιδα είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομική και σπανίως οφείλεται σε λοίμωξη από ιό ή βακτήριο ή σε άλλο εξωγενή παράγοντα. Με βάση τη διάρκειά τους διακρίνονται σε οξεία ή πυώδη, υποξεία και χρόνια.

Η θυρεοειδίτιδα λοιπόν μπορεί να προκληθεί από κάποια αυτοάνοση διαταραχή (όπως η ΗΤ), μετά από μια εγκυμοσύνη θυρεοειδίτιδα της λοχείας, θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό (PPT), από ιούς ή βακτήρια προκαλώντας πόνο στον θυρεοειδή (υποξεία θυρεοειδίτιδα) και λόγω φαρμάκων ή έκθεσης σε ακτινοβολία.

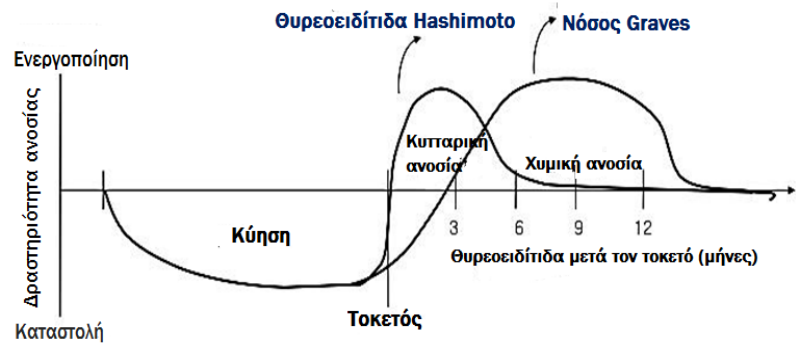
Ποιό είναι το φάσμα της θυρεοειδίτιδας που εμφανίζεται κατά την κύηση και την περίοδο μετά τον τοκετό;

Το όλο το φάσμα της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς κατά την κύηση και την περίοδο μετά τον τοκετό εμφανίζεται στον παρακάτω πίνακα (1).

Πίνακας (1). Αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς κατά την κύηση και την περίοδο μετά τον τοκετό
1. Ασυμπτωματική αυτοάνοση νόσος
α) ευθυρεοειδικές με θετικά θυρεοειδικά αυτοαντισώματα (TPOAbs και /TgAbs)
β) υποκλινικός υποθυρεοειδισμός
2. Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός
α) καταστροφή των κυττάρων του θυρεοειδούς (νόσος Hashimoto)
β) κυκλοφορούντα αντισώματα που προσδένονται στον υποδοχέα της TSH (TSHR)
3. Νόσος του Graves (GD)
α) ευθυρεοειδικές γυναίκες
β) υπερθυρεοειδισμός
4. Θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό (PPT)

Η επικράτηση των αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδούς (AITDs) στον έγκυο πληθυσμό είναι συγκρίσιμη με αυτή που βρέθηκε στο γενικό γυναικείο πληθυσμό με ένα παρόμοιο εύρος ηλικίας, δηλαδή μεταξύ 5-15%.

Η προσεκτική μελέτη των γυναικών με αντισώματα του θυρεοειδούς κατά την κύηση έχει δείξει ότι, παρά την αναμενόμενη μείωση στους τίτλους των αντισωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης, η λειτουργία του θυρεοειδούς σταδιακά επιδεινώθηκε προς



υποθυρεοειδισμό κατά ένα σημαντικό ποσοστό.

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.

Αυτά τα εμβρυικά αντιγόνα καθώς και η έκφραση αρκετών επαγόμενων από οιστρογόνα χημειοκινών πιθανόν προκαλούν την επέκταση των T-λεμφοκυττάρων Treg.

προκαλείται από σημαντικές ορμονικές αλλαγές.

Ρυθμιστικό ρόλο έχουν τα CD4 + CD25 + T λεμφοκύτταρα (T-Regulator, Treg), όντας σημαντικά όχι μόνο σε περιφερική ανοχή έναντι ξένων και αυτοαντιγόνων, αλλά επίσης και σε εμβρυϊκή ανοχή.

Τα T-κύτταρα Treg αποδείχθηκε ότι ρυθμίζουν τη δραστηριότητα Th1-τύπου, η οποία οδηγεί σε κυτταρική ανοσία, και τη δραστηριότητα Th2-τύπου, που εμπλέκεται στην χυμική ανοσία.

Δημιουργούνται στην αρχή της κύησης και αυξάνουν με ταχείς ρυθμούς κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ οξύνονται στο δεύτερο τρίμηνο.

Στην κύηση και μετά τον τοκετό, μπορεί να εμφανισθούν διαφορετικά είδη αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Graves (GD), της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (HT) και της μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδας (PPT).

Χαρακτηριστικά, τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα (TgAbs και TPOAbs) μειώνονται κατά τη διάρκεια της κύησης, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από την κατασταλτική μεσολάβηση των Treg.

Μετά τη γέννα, επιστρέφουν στα προ-εγκυμοσύνης επίπεδα, καταλήγοντας συχνά στην μετά τον τοκετό επιδείνωση της θυρεοειδικής αυτοάνοσας.

Στην ΗΤ, τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (Th) που διηθούν το

Ποιος ο ρόλος της εγκυμοσύνης στην ενεργοποίηση της θυρεοειδικής αυτοάνοσας;

Προκειμένου να ανεχθεί το έμβρυο, κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας υφίσταται αρκετές προσαρμογές.

Τόσο η συστηματική καταστολή της μητέρας, όσο και η ανοσοκαταστολή του πλακούντα εμπλέκονται στη διατήρηση της κύησης, που

παρέγχυμα του θυρεοειδούς είναι τύπου 1 (Th1, προφλεγμονώδη) και εκκρίνουν τύπου 1 (προφλεγμονώδεις) κυτταροκίνες, ενώ στη GD έχουν τύπου 2 φαινότυπο (Th2) και εκκρίνουν τύπου 2 (αντιφλεγμονώδεις) κυτταροκίνες.

Τι είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT);

Η θυρεοειδίτιδα **Hashimoto**, γνωστή επίσης ως βρογχοκήλη χρόνιας θυρεοειδίτιδας, είναι μέρος του φάσματος των αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδούς (AITDs) και χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των κυττάρων του θυρεοειδούς από διάφορες κύτταρο- και ανοσοδιαμεσολαβούμενες διεργασίες.

Αυτή η κατάσταση είναι η **πιο κοινή αιτία του υποθυρεοειδισμού** στις Ηνωμένες Πολιτείες σε άτομα ηλικίας άνω των 6 ετών. Είναι **πιο συχνή στις γυναίκες**, στα άτομα με **οικογενειακό ιστορικό** θυρεοειδίτιδας, αλλά και στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Σχεδόν **όλοι οι ασθενείς με HT έχουν θετικά αποτελέσματα** για αυτοαντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPOAbs).

Από αυτούς τους ασθενείς, το 50-70% έχουν επίσης θετικά αποτελέσματα για αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα (TgAbs).

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της TSH **μπορεί να διαφέρει σημαντικά** σε αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, λόγω της επίθεσης του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί φλεγμονή του θυρεοειδούς.

Ο «τραυματισμένος» θυρεοειδής δυσκολεύεται στην **προσπάθεια του να παράγει τις ορμόνες του** και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό.

Τα κλασικά ιστολογικά ευρήματα της HT είναι εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση, ρήξη του ωοθυλακίου, ηωσινοφιλία, υπερπλασία και ίνωση.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή από τους ιατρούς, διότι αυτός ο τύπος αυτοάνοσης

θυρεοειδίτιδας, αν και αποτελεί το υπ' αριθμόν ένα αίτιο του υποθυρεοειδισμού στον κόσμο αποτελεί επίσης και την πιο κοινή αδιάγνωστη αυτοάνοση νόσο.



Πολλοί ασθενείς **δε λαμβάνουν μια εμπειριστατωμένη αξιολόγηση υπολειτουργίας του θυρεοειδούς αδένά τους** και τίθενται σε αντιθυρεοειδικά φάρμακα χωρίς επαρκείς δοκιμές για την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

Μπορεί να συνυπάρχει η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα;

Η HT **μπορεί να συνυπάρχει** με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως λεύκη, αλωπεκία, σακχαρώδη διαβήτη, νόσο Addison, υποπαραθυρεοειδισμό, ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και μυασθένεια Gravis.

Σπανίως, η HT **μπορεί να συνδυαστεί** με οφθαλμοπάθεια Graves. Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συνδυασμού της **HT με λέμφωμα**, το οποίο όπως προαναφέρθηκε παρουσιάζεται με

αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς αυτούς.

Πάντως, οι ασθενείς αυτοί **δεν παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θυρεοειδικού καρκίνου** σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ωστόσο, παρουσιάζουν **συχνότερα νόσο Alzheimer και νεφρική σωληναριακή οξέωση.**

Υπάρχει γενετική προδιάθεση στη νόσο Hashimoto;

Υπάρχει σίγουρα ο **γενετικός παράγοντας** στην HT, καθώς βλέπουμε συνήθως **μέλη οικογενειών** με την ίδια κατάσταση.

Μερικές φορές αυτό οφείλεται στην **αδυναμία ελέγχου του ιού Epstein-Barr** που συνήθως εμπλέκεται στη νόσο Hashimoto.

Μπορεί επίσης να σχετίζεται με **γενετικές διαφορές στον υποδοχέα της βιταμίνης D**, την ευαισθησία στη γλουτένη, το μεταβολισμό

των οιστρογόνων, την αποτοξίνωση, την μεθυλίωση και μια σειρά από άλλους παράγοντες.

Τα περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με **αυξημένο κίνδυνο** για ανάπτυξη θυρεοειδικής αυτοανοσίας **αφορούν την GD.**

Ποιος ο ρόλος των TPOAbs στην παθογένεια της HT;

Τα TPOAbs είναι αντισώματα κυρίως τάξης IgG, και ανήκουν κυρίως στις υποτάξεις IgG1 και IgG4.

Τα κυτταροτοξικά TPOAbs ανήκουν στην υπόταξη IgG1 και όχι στην IgG4. Πρόσφατα, προσδιορίστηκαν και αντισώματα τάξης IgE.

Σε αντίθεση με τα TgAbs, τα TPOAbs φαίνεται να έχουν παθογενετικό ρόλο, αφού στην HT (α) μπορούν και ενεργοποιούν in vitro την πρόσδεση του συμπληρώματος, (β) τα επίπεδά τους

σχετίζονται με την ενεργό φάση της νόσου και (γ) μπορούν να προσβάλλουν, in vitro, τα θυρεοειδικά κύτταρα, μέσω ενός κυτταροτοξικού μηχανισμού των NK-κυττάρων.

Ο όρος “**μικροσωμικό αντίσωμα**”, που εξακολουθεί να χρησιμοποιείται συχνά, είναι κατάλοιπο της εποχής όπου η TPO δεν είχε ακόμη αναγνωριστεί ως αντιγόνο στις αυτοάνοσες παθήσεις που προκαλούνται από τα μικροσώματα. Οι δύο όροι “ TPOAb ” και “μικροσωμικό αντίσωμα” είναι **κλινικά ταυτόσημοι**, αλλά **διαφέρουν** ως προς τις αναλυτικές μεθόδους.

HASHIMOTO'S THYROIDITIS



Επίπεδα TPOAbs > 1300 IU/mL βρέθηκαν συχνότερα σε περίπτωση HT και ταυτόχρονης ύπαρξης πολυεστιακού θηλώδους καρκινώματος – δηλαδή καρκινώματος σε περισσότερα από ένα σημεία του θυρεοειδικού ιστού.

Σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες, οι ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα πολυεστιακό καρκίνωμα του θυρεοειδούς και HT είχαν **συχνότερα αυξημένα επίπεδα TSH** στον ορό και μετάσταση στον κοντινό φρουρό λεμφαδένα.

Πως αντιμετωπίζονται οι ευθυρεοειδικές έγκυες γυναίκες με θετικά TPOAbs;

Η παρουσία των TPOAbs σε ευθυρεοειδικές έγκυες γυναίκες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας του εμβρύου και περιγεννητικής θνησιμότητας, που είναι

δύο έως τρεις φορές υψηλότερη από ότι στις γυναίκες χωρίς αυτοαντισώματα.

Επιπλέον, **ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού περίπου διπλασιάζεται**. Σε μερικές γυναίκες, η θεραπεία με λεβοθυροξίνη (T₄) μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά αποβολών.

Η παρουσία των TPOAbs σε ευθυρεοειδικές έγκυες γυναίκες σχετίζεται επίσης με ανάπτυξη υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Στην αρχή της κύησης, οι έγκυες γυναίκες με θετικά TPOAbs είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TSH στον ορό από τις γυναίκες με αρνητικά TPOAbs, αν και τα επίπεδα ήταν εντός των ορίων αναφοράς.

Περίπου το 20% των γυναικών με θετικά αυτοαντισώματα, στη συνέχεια θα αναπτύξουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, αν αφεθούν χωρίς θεραπεία.

Οι ευθυρεοειδικές γυναίκες με θετικά αντισώματα TPOAbs που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) έχουν επίσης **υψηλότερα ποσοστά αποβολών**. Η απόφαση για τη θεραπεία ευθυρεοειδικών έγκυων γυναικών με θετικά TPOAbs με λεβοθυροξίνη (T₄) ή η παρακολούθησή τους **για την ανάπτυξη του υποθυρεοειδισμού** κατά τη διάρκεια της κύησης **είναι αμφιλεγόμενη**.

Οι περισσότερες έγκυες γυναίκες **είναι απίθανο να γνωρίζουν** την κατάσταση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων τους, επειδή η **καθολική προβολή** τους δεν γίνεται σε τακτική βάση. Σύμφωνα με την ATA (American Thyroid Association) βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για να συστήσουν υπέρ ή κατά της θεραπείας με θυροξίνη σε αυτή την ομάδα των εγκύων γυναικών, Ωστόσο προτάθηκε, η παρακολούθησή τους για την πιθανή ανάπτυξη του υποθυρεοειδισμού.

Τι είναι η νόσος του Graves και ποιος ο ρόλος της TSI στη παθογένεια της;

Η GD είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από **διάχυτη**

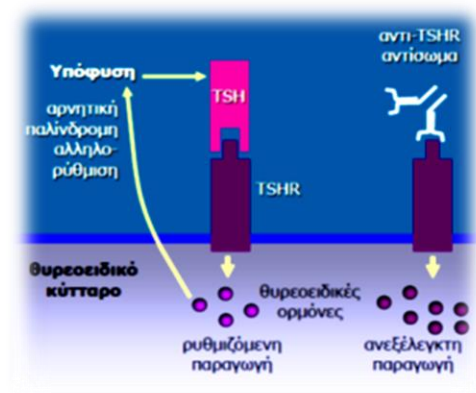
βρογχοκήλη και υπερθυρεοειδισμό, λόγω διάχυτης υπερπλασίας και υπερλειτουργίας των θυρεοειδικών κυττάρων, ως **αποτέλεσμα διέγερσης** του υποδοχέα της TSH (TSH-R) από αντισώματα.

Προσβάλλει τις **γυναίκες 9 φορές πιο συχνά** από τους άνδρες και ευθύνεται για **το 80%** των περιπτώσεων υπερθυρεοειδισμού.

Κατά την αυτοάνοση αυτή διαδικασία ο θυρεοειδής **διηθείται** από λεμφοκύτταρα, κυρίως T, αλλά και B (τα οποία, ωστόσο, συναντώνται σε μικρότερο αριθμό σε σχέση με το πλήθος τους σε HT).

Τα B λεμφοκύτταρα εκκρίνουν τα αντισώματα που **διεγείρουν τον TSH-R** και αναφέρονται ως **ανοσοσφαιρίνη διέγερσης του θυρεοειδούς (TSI)** με αποτέλεσμα υπερθυρεοειδισμό και βρογχοκήλη, στην εκδήλωση των οποίων **συμμετέχουν και διάφορες τοπικά παραγόμενες κυτοκίνες**.

Τα αντισώματα αυτά **διασχίζουν τον πλακούντα** και μπορούν να αλληλεπιδράσουν με θυρεοειδή του εμβρύου. Μετά την 16η εβδομάδα της κύησης η πλακουντιακή αγγειοσυγκυτιακή μεμβράνη καθίσταται διαπερατή σε μεγαλύτερα μόρια και επομένως τα μητρικά αντισώματα τάξης IgG, από τη μητέρα με αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο, μπορούν να περάσουν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία και να επηρεάσουν το έμβρυο.



Σχήμα. Αυτοαντισώματα στη GD

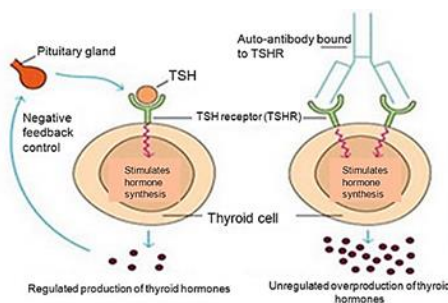
Η GD είναι σχεδόν το μοναδικό μεταξύ αυτοάνοσων νοσημάτων, όπου η πιο σημαντική κλινική εκδήλωση της νόσου, ο υπερθυρεοειδισμός, εξαρτάται εξ ολοκλήρου από αυτή, και εντελώς ανακεφαλαιώνει από την **αλληλεπίδραση** ενός αυτοαντισώματος με το αυτοαντιγόνο του.

Ο έλεγχος για το αυτοαντίσωμα TSI είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για τη διάγνωση του GD υπερθυρεοειδισμού, δεδομένου ότι συσχετίζεται με τη δραστικότητα της νόσου.

Τα TSI είναι ειδικά της νόσου, απαντούν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών και αποτελούν επίσης προγνωστικό δείκτη ύφεσης (παραμονή υψηλών τίτλων μετά τη θεραπεία υποδηλώνει υποτροπή).

Παράλληλα, στα πλαίσια της αυτοάνοσης διαδικασίας εμφανίζονται στον ορό των ασθενών με GD και άλλα αντιθυρεοειδικά αντισώματα (TPOAbs, TgAbs, TBIAbs), σε τίτλους όμως χαμηλότερους από αυτούς της χρόνιας αυτοάνοσης HT.

Τα υψηλά επίπεδα της μητρικής TSI, είναι γνωστό ότι είναι η πιο κοινή αιτία εμβρυϊκού ή νεογνικού υπερθυρεοειδισμού. Αυτό συνήθως εμφανίζεται μόνο όταν τα επίπεδα της TSI της μητέρας είναι πολύ υψηλότερα από τα ανώτερα όρια αναφοράς. Σε όλες τις έγκυες γυναίκες με GD, τα επίπεδα της TSI θα πρέπει να μετρώνται κατά το τρίτο τρίμηνο.



Σχήμα 1. Θυρεοδιεγερτικά αντισώματα TSI στη GD

Μια υψηλή συγκέντρωση της TSI στον ορό είναι πιθανότερο να συνδέεται με εμβρυϊκή θυρεοτοξίκωση. Τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με GD πρέπει να αξιολογούνται για υπερθυρεοειδισμό.

Περίπου το 1% από αυτά τα μωρά έχουν υπερθυρεοειδισμό. Εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία, το ποσοστό θνησιμότητας τους μπορεί να φθάσει περίπου το 30%. Πρέπει να τονισθεί ότι στην **εξόφθαλμο βρογχοκήλη** η παραγωγή των TSI αντισωμάτων **επάγει** την υπερθυρεοειδική κατάσταση.

Θετικά αποτελέσματα είναι έντονα ενδεικτικά της GD, αλλά **δεν συσχετίζονται πάντα** με την παρουσία και τη σοβαρότητα του υπερθυρεοειδισμού.

Είναι απαραίτητη η διαφοροποίηση της TSI από μη διεγερτικά αντισώματα για διάγνωση της GD;

Από κλινική άποψη, η ανάγκη για μία δοκιμή διαφοροποίησης της TSI από μη διεγερτικά αντισώματα (ανασταλτικά αντισώματα TSHR ή ουδέτερα αντισώματα) για διάγνωση της GD είναι **πολύ περιορισμένη** επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις τα TRAbs μετρούνται σε ασθενείς με θυρεοτοξίκωση.

Εάν η θυρεοτοξίκωση προκαλείται από TSI (δηλαδή, ο ασθενής έχει GD), τότε ο ασθενής την χρησιμοποιεί ως τον **καλύτερο βιολογικό αισθητήρα της διεγερτικής δραστικότητας** των TRAbs αναπτύσσοντας θυρεοτοξίκωση.

Έτσι, για όλους τους πρακτικούς σκοπούς, η παρουσία TBI σε έναν ασθενή με θυρεοτοξίκωση αποτελεί ένδειξη ότι το TBI έχει διεγερτική δράση. Ωστόσο, σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν είναι θυρεοτοξικός και ο κλινικός γιατρός **πρέπει να καθορίσει αν η TSI είναι παρούσα** (π.χ. μια έγκυος γυναίκα που είχε εκτομή θυρεοειδούς), τότε μια TSI εκτός από την TBI δοκιμασία θα παρέχει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες.

Πότε είναι απαραίτητη η μέτρηση των TRAbs;

Η μέτρηση των TRAbs είναι περιττή για τον καθορισμό της αιτίας του υπερθυρεοειδισμού εάν έχει γίνει πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου.

Ωστόσο, οι μετρήσεις TRAbs χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο ως **εναλλακτική λύση**, ειδικά όταν η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου δεν είναι διαθέσιμη ή αντενδείκνυται (π.χ. διάκριση υπερθυρεοειδισμού Graves από θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό (PPT) σε μια μητέρα που θηλάζει).

Οι TRAbs μετρήσεις είναι επίσης χρήσιμες για την **εκτίμηση της πιθανότητας ύφεσης** μετά από λήψη αντιθυρεοειδικών φαρμάκων σε ασθενείς με GD.

Γιατί μόνο το 1-5% των βρεφών, των οποίων οι μητέρες με υπερθυρεοειδισμό του Graves επηρεάζονται, εξηγείται από το επίπεδο των αντισωμάτων υποδοχέα διεγερτικής θυρεοτροπίνης στον μητρικό ορό (TRAbs).

Όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση της διεγερτικής TRAb στη μητέρα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, **τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα** του υπερθυρεοειδισμού νεογνικής Graves.

Στην πράξη, ο υπερθυρεοειδισμός Graves είναι πιο πιθανός για το έμβρυο ή το βρέφος, όταν η δραστικότητα TSHR-Ab του μητρικού ορού **είναι πάνω από 500%** των τιμών στον ορό φυσιολογικών ατόμων.

Μπορεί να είναι κλινικά δύσκολο να διαφοροποιηθεί ο παροδικός υπερθυρεοειδισμός μετά τον τοκετό από τη GD σε μια γυναίκα που ήταν ευθυρεοειδική πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της.

Η μέτρηση των TRAbs, και ειδικά της TSI, σίγουρα ενδείκνυται, **ιδιαίτερα αν η γυναίκα είναι σε θηλασμό**, δεδομένου ότι η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου αντενδείκνυται.

Είναι απαραίτητη η μέτρηση των TRAbs για τον κίνδυνο της νεογνικής GD και πότε;

Σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει γνωστό ιστορικό GD της μητέρας κατά τη γέννηση, προτείνουμε μέτρηση των TRAbs στο αίμα του ομφάλιου λώρου, καθώς το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο της νεογνικής GD.

Νεογνά με αρνητικά TRAbs στο αίμα του ομφάλιου λώρου είναι **απίθανο να αναπτύξουν την GD**, μπορούν να παρακολουθούνται κλινικώς, μέσω ελέγχου των δοκιμών λειτουργίας του θυρεοειδούς μόνο εάν αναπτυχθούν συμπτώματα ή σημεία του υπερθυρεοειδισμού.

Πως γίνεται η εργαστηριακή διάγνωση της GD;

Η εργαστηριακή διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού βασίζεται στην **ανεύρεση αυξημένων τιμών fT₄ και fT₃ και κατεσταλμένης TSH**. Θα πρέπει, ωστόσο, να λαμβάνεται υπόψη ότι τα επίπεδα των T₄ και T₃ **δεν συμβαδίζουν** πάντοτε με τη βαρύτητα της GD.

Σε σπάνια περιστατικά μπορεί να είναι αυξημένη μόνο η T₃, ενώ η T₄ να είναι φυσιολογική (T₃ τοξίκωση). Η T₃ τοξίκωση είναι συχνότερη σε τοξικό αδένωμα, καταστάσεις υποτροπής GD, καταστάσεις ιωδιοπενίας, σε μορφές μέτριας βαρύτητας και κατά το στάδιο μετά τη θεραπευτική αγωγή. Αύξηση μόνο της T₄ (T₄ τοξίκωση) χωρίς αύξηση της T₃ μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με **υπάρχουσα άλλη συστηματική πάθηση**, καθώς επίσης και σε ασθενείς που έλαβαν ιωδιούχα.

Η μέτρηση της fT₄ **προτιμάται** από τη μέτρηση της ολικής T₄, διότι υπάρχουν καταστάσεις (προαναφερθείσες) που επηρεάζουν την TBG με αποτέλεσμα να αυξάνει η ολική T₄, ενώ δεν αυξάνει η fT₄.

Η ανεύρεση αντιθυροειδικών αντισωμάτων επιβεβαιώνει το υπόστρωμα αυτοανοσίας, αλλά η αναζήτηση των παθογνωμονικών της νόσου αυτοαντισωμάτων TSI χρειάζεται για τη διάγνωση μόνο σε άτυπες περιπτώσεις.



Ποιοι είναι οι κίνδυνοι της νόσου Graves/υπερθυρεοειδισμού για τη μητέρα;

Εκτός από τα κλασικά συμπτώματα που σχετίζονται με υπερθυρεοειδισμό, ο ανεπαρκώς αντιμετωπιζόμενος μητρικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό και μια σοβαρή επιπλοκή γνωστή ως προεκλαμψία.

Η GD βελτιώνεται συχνά κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης και μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό.

Η εμβρυϊκή και νεογνική δυσλειτουργία του θυρεοειδούς δεν είναι κοινή, αλλά παράγοντες κινδύνου, όπως **οι υψηλοί τίτλοι TRAbs και ειδικότερα της TSI**, θα πρέπει να αξιολογούνται σε όλες τις έγκυες γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό.

Υπερθυρεοειδισμός μπορεί να επαναληφθεί κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, όπως η GD ή η θυροειδίτιδα μετά τον τοκετό, ως εκ τούτου, **είναι φρόνιμο να αξιολογηθεί η λειτουργία του θυρεοειδούς 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό**.

Ποιοι είναι οι κίνδυνοι της νόσου Graves/υπερθυρεοειδισμού για το έμβρυο;

Στο έμβρυο, η **περίσσεια** των ορμονών του θυρεοειδούς μπορεί να είναι η αντανάκλαση των θυροειδικών ορμονών της μητέρας ή των διεγερτικών TRAbs (TSI) της μητέρας που διασχίζουν τον πλακούντα. Αυτά τα αντισώματα έχουν επίδραση στο έμβρυο μόνο μετά τη 12η εβδομάδα της κύησης, όταν ο εμβρυϊκός θυροειδής αρχίζει να ανταποκρίνεται στην διέγερση.

Σε προχωρημένη κύηση αντιπροσωπεύουν τον **υπ' αριθμόν ένα κίνδυνο νεογνικού υπερθυρεοειδισμού**, ο οποίος παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι 5% των νεογνών από μητέρες με GD.

Συνήθως διαρκεί για **μέχρι 12 εβδομάδες** λόγω της αργής εκκαθάρισης των μητρικών αυτοαντισωμάτων, που έχουν ένα χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 3 εβδομάδες.

Ποια η φυσική ιστορία της νόσου Graves/υπερθυρεοειδισμού στην κύηση;

Είναι η παρόξυνση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, λόγω **αθροιστικών επιδράσεων της hCG στη διέγερση του υποδοχέα της TSH**.

Κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης, τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποχωρούν σε βαρύτητα, λόγω των ανοσολογικών μεταβολών στην κύηση και, κατά συνέπεια, η απαίτηση για αντιθυροειδικά φάρμακα μειώνεται. Τα συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν εκ νέου κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, επειδή η GD επιδεινώνεται ή αναπτύσσεται μετά τον τοκετό (θυροεοξίκωση).

Ποια η κλινική εικόνα της νόσου Graves/υπερθυρεοειδισμού στις

γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας;

Η κλινική εικόνα της νόσου Graves / υπερθυρεοειδισμού στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας καλύπτει ένα ευρύ φάσμα.

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου Graves μπορεί να παρουσιαστούν με 5 διαφορετικά σενάρια:

- ✚ Αρχική διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της κύησης, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν συμπτώματα προγενέστερα της κύησης.
- ✚ Προγενέστερη διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού, με τον ασθενή σε αντιθυρεοειδική θεραπεία κατά τη στιγμή της σύλληψης.
- ✚ Υποτροπή του υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς σε ύφεση από αντιθυρεοειδική θεραπεία.
- ✚ Προγενέστερη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού με χειρουργική επέμβαση ή I131.
- ✚ Προγενέστερη γέννηση ενός βρέφους με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

Ποια είναι η φυσική ιστορία της GD μετά τον τοκετό;

Η GD επιδεινώνεται συνήθως κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, συνήθως κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό και συχνά απαιτούνται υψηλότερες δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων αυτό το διάστημα.

Η στενή παρακολούθηση με τη μέτρηση της TSH και των fT4, T3 για τη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι απαραίτητη.

Υπάρχει γενετική προδιάθεση στη GD;

Τα περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικής αυτοανοσίας αφορούν την GD. Με εξαίρεση τη μετάλλαξη HLA-DRb1 Arg 74, η παρουσία της οποίας σχετίζεται με πενταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης

GD, τα υπόλοιπα γονίδια έχουν μικρή συμβολή.

Τέλος, γονιδιωματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι πιο ισχυροί προδιαθεσικοί γενετικοί παράγοντες για την εμφάνιση θυρεοειδικής αυτοανοσίας είναι παραλλαγές που αφορούν τα γονίδια HLA (DR3) και CTLA-4.



Πως διαφοροποιείται η Hashitoxicosis (HD) από τον υπερθυρεοειδισμό Graves (GD);

Περίπου το 5 έως 10% των παιδιών παρουσιάζουν μια θυρεοτοξική φάση, η κατάσταση αυτή ονομάζεται "Hashitoxicosis" και έχει μια μεταβλητή κλινική πορεία.

Η Hashitoxicosis γενικά διαφοροποιείται από τον υπερθυρεοειδισμό του Graves με τη μικρότερη διάρκεια της, διαρκεί μερικούς μήνες και όχι χρόνια και από την απουσία οφθαλμοπάθειας.

Η διάγνωση μπορεί να είναι περίπλοκη, καθώς τα χαρακτηριστικά της παρουσιάζουν μερικές φορές σημαντική επικάλυψη με GD. Οι περισσότεροι ερευνητές υποθέτουν την HD και τη GD ως ταυτόχρονες καταστάσεις χρόνιας θυρεοειδίτιδας και ξετάζουν και τις δύο ασθένειες, όπως οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος.

Η μέτρηση των TRAbs χρησιμοποιείται συχνά ως μια βολική, οικονομικά αποδοτική μέθοδος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Τα TRAbs είναι συνήθως αρνητικά σε ασθενείς με Hashitoxicosis.

Μερικοί ασθενείς παράγουν τα δύο αντισώματα του θυρεοειδούς διέγερσης και αντισώματα του θυρεοειδούς-αποκλειστές.

Η κλινική πορεία εξαρτάται από το κυρίαρχο αντίσωμα.

Τι είναι η σιωπηλή ή ανώδυνη θυρεοειδίτιδα;

Η σιωπηλή (ανώδυνη) θυρεοειδίτιδα χαρακτηρίζεται από προσωρινή φάση θυρεοτοξίκωσης, ακολουθούμενη (όχι πάντοτε) από φάση υποθυρεοειδισμού και επάνοδο σε ευθυρεοειδική κατάσταση. Οφείλεται σε αυτοάνοση φλεγμονή του θυρεοειδούς σε αντιδιαστολή προς την (επώδυνη) υποξεία θυρεοειδίτιδα, η οποία είναι αντιδραστική φλεγμονή του θυρεοειδούς σε προηγούμενη ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα διακρίνεται στη σποραδική μορφή και τη θυρεοειδίτιδα της λοχείας, η οποία εκδηλώνεται εντός του πρώτου έτους από τον τοκετό. Η τελευταία μπορεί, επίσης, να εκδηλωθεί και μετά από αυτόματη ή προκλητή αποβολή κατά την 5η-20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

Τι είναι η θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό (PPT);

Η θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό είναι μια καταστροφική αυτοάνοση νόσος που προκαλείται από ένα αυτοάνοσο μηχανισμό κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τον τοκετό και φέρεται να επηρεάζει 4-10% των γυναικών.

Η PPT μπορεί να συμβεί και μετά από αυτόματη ή προκλητή έκτρωση.

Συνήθως η κλασική κλινική πορεία της θυρεοειδίτιδας παρουσιάζεται με έναν από τους τρεις τρόπους :

1. Παροδική θυρεοτοξίκωση (συνήθως 1-4 μήνες μετά τον τοκετό, διαρκεί για 1-3 μήνες) και μόνο

2. Παροδικό υποθυρεοειδισμό (συνήθως 4-8 μήνες μετά τον τοκετό και διαρκεί έως και 9 -12 μήνες) και μόνο
3. Παροδική θυρεοτοξίκωση ακολουθούμενη από υποθυρεοειδισμό και στη συνέχεια ανάκαμψη

Τα σημεία και συμπτώματα και των δύο φάσεων **μπορεί να μην αναγνωρισθούν από τη γυναίκα**, δεδομένου ότι αυτά τα συμπτώματα αποδίδονται συχνά στη νέα ζωή της μαμάς μετά τον τοκετό και το άγχος της έχοντας ένα νέο μωρό στο σπίτι και μπορεί επίσης να αποδοθούν στην αϋπνία και στην κατάθλιψη της λοχείας.

Ωστόσο, η εμφάνιση της μπορεί να μην αναγνωρισθεί, αλλά **είναι σημαντική** επειδή περίπου το 20% των γυναικών που πέρασαν PPT θα **αναπτύξουν μόνιμο υποθυρεοειδισμό μέσα στα επόμενα 10 χρόνια**.

Συνιστάται λοιπόν ετήσια αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και κυρίως σε περίπτωση επόμενης εγκυμοσύνης.

Ποια η παθογένεια της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό (PPT);

Αν και η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή, η θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό, όπως και η ανώδυνη θυρεοειδίτιδα, θεωρείται μια μορφή παραλλαγής της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (θυρεοειδίτιδα Hashimoto).

Τα παθολογικά ευρήματα στις δύο διαταραχές είναι παρόμοια και οι δύο συνδέονται με συγκεκριμένους HLA-B και HLA-D απλότυπους, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κληρονομούμενοι παράγοντες κινδύνου είναι σημαντικοί.

Οι γυναίκες που προορίζονται για ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό συνήθως έχουν υψηλές συγκεντρώσεις TPOAbs στον ορό στην αρχή της κύησης, όπου μειώνονται αργότερα (όσο αυξάνεται η ανοσολογική ανοχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και, στη συνέχεια, αυξάνονται και πάλι μετά τον τοκετό.

Έτσι, οι γυναίκες που προορίζονται να αναπτύξουν θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό έχουν μια υποκείμενη ασυμπτωματική αυτοάνοση νόσο θυρεοειδίτιδας στη αρχή της κύησης, που διευρύνεται και εμφανίζεται κλινικά κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, όταν υπάρχουν διακυμάνσεις στην ανοσολογική λειτουργία.



Ποιες γυναίκες είναι σε κίνδυνο για την ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό (PPT);

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανιστεί PPT σε κάθε γυναίκα **εάν υπάρχει μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος όπως:**

- ✚ Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1)
- ✚ Θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (κυρίως TPOAbs)
- ✚ Ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς
- ✚ Ιστορικό θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό σε προηγούμενες εγκυμοσύνες καθώς ~20% των γυναικών παρουσιάζουν υποτροπή της θυρεοειδίτιδας στις επόμενες κύσεις
- ✚ Οικογενειακό ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς

Κατά πόσον ενδείκνυται ο έλεγχος της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό (PPT);

Αν και η συχνότητα της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό μας θέτει το ερώτημα του κατά πόσον ενδείκνυται ο έλεγχος της, αυτή θα μπορούσε να γίνει με την **περιοδική κλινική αξιολόγηση ή τον προσδιορισμό των επιπέδων της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών (T3 και fT4) στον ορό μετά τον τοκετό**, ώστε να διαπιστωθεί αν η μητέρα βρίσκεται στη φάση θυρεοτοξίκωσης ή στην υποθυρεοειδική φάση.

Εναλλακτικά, μπορούν να **μετρηθούν τα TPOAbs στον ορό**, είτε νωρίς στην εγκυμοσύνη ή αμέσως μετά τον τοκετό.

Οι υψηλές συγκεντρώσεις των αυτοαντισωμάτων σε αυτούς τους χρόνους προβλέπουν (αλλά όχι με βεβαιότητα) τη μετέπειτα ανάπτυξη της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό, ενώ οι χαμηλές συγκεντρώσεις την καθιστούν πολύ απίθανη.

Οι ασυμπτωματικές γυναίκες θα πρέπει να εξετάζονται σε 3 και 6 μήνες μετά τον τοκετό, χρησιμοποιώντας τη μέτρηση της TSH στον ορό. Επιπλέον, οι γυναίκες με ιστορικό θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόνιμου υποθυρεοειδισμού και θα πρέπει να εξετάζονται στη συνέχεια ετησίως.

Εντούτοις, η θεραπευτική αγωγή βασίζεται στην **σοβαρότητα των συμπτωμάτων και όχι απαραίτητα στις εργαστηριακές τιμές**.



Ποια η συχνότητα της θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό (PPT) στις γυναίκες με διαβήτη τύπου 1(τ1ΣΔ);

Η συχνότητά της PPT στο γενικό πληθυσμό είναι 5%-21% (συνήθως σε ευρωπαϊκές χώρες 4%-7%), ενώ στις γυναίκες με τ1ΣΔ εκτοξεύεται στο 25%.

Γι' αυτό οι γυναίκες με τ1ΣΔ πρέπει τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και ένα χρόνο μετά τον τοκετό, ανά τρίμηνο να ελέγχουν τη θυρεοειδική τους λειτουργία.

Προγνωστικοί παράγοντες στις γυναίκες για να αναπτύξουν PPT είναι να έχουν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (κυρίως TPOAbs), να είναι μεγάλης ηλικίας και να καπνίζουν.

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα τείνει να είναι ένας αβλαβής θεατής με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο τ1ΣΔ, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο λύκος, κλπ. Ορισμένοι ιατροί δίνουν βαρύτητα σε αυτά τα αυτοάνοσα νοσήματα αγνοώντας το ενδεχόμενο ότι ο θυρεοειδής είναι αυτός που δέχεται επίσης επίθεση.

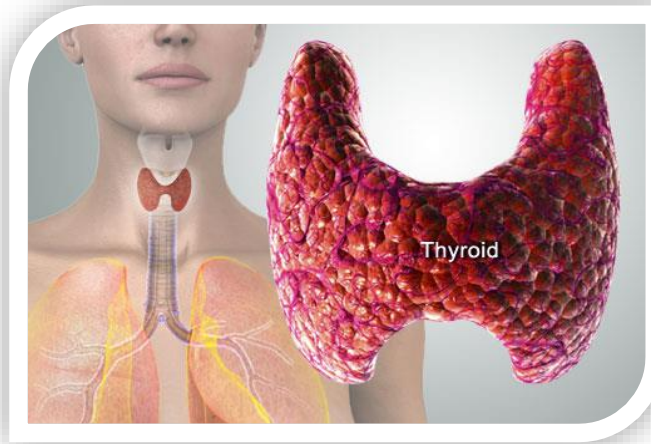
Πως συσχετίζεται η συγκέντρωση της TSH με την αντίσταση στην TSH;

Οι γενετικές ατέλειες των υποδοχέων της ορμόνης είναι η πιο κοινή μορφή της αντίστασης στην ορμόνη τελικού οργάνου.

Ένα παράδειγμα τέτοιων ατελειών είναι η αντίσταση στην TSH, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της TSH (TSHR). Η αντίσταση στην TSH έχει ως αποτέλεσμα την ατελή παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών από τη νεογνική περίοδο, δηλαδή τον συγγενή υποθυρεοειδισμό.

Κλασικά, οι κλινικοί φαινότυποι της ανοχής στην TSH εξαιτίας μεταλλάξεων του TSHR, θεωρείται ότι ποικίλουν ανάλογα με την απομένουσα δραστηριότητα του μεταλλαγμένου υποδοχέα. Πρόσφατα έχει αναφερθεί μία νέα υποομάδα αντίστασης στην TSH, η οποία χαρακτηρίζεται από παραδόξως υψηλή θυρεοειδική πρόσληψη ιωδίου.

Μια αυξημένη συγκέντρωση της TSH στον ορό μπορεί σπάνια να οφείλεται σε αντίσταση της TSH λόγω δευτερογενούς αλλοίωσης του υποδοχέα της TSH, ή αποτυχίας του



κυττάρου να εκφράσει τον υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια, ή σε μηχανισμούς ανεξάρτητους του υποδοχέα. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς είναι ευθυρεοειδικοί, ενώ άλλοι έχουν υποθυρεοειδισμό. Οι συγκεντρώσεις της fT4 και της T3 στον ορό είναι τυπικά φυσιολογικές ή χαμηλές και ο θυρεοειδής αδένας δεν μεγεθύνεται.

Ίσως είναι δύσκολο να διακρίνει κάποιος τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (κοινό) από την αντίσταση στην TSH (σπάνια).

Η παρουσία των άλλων μελών της οικογένειας που εκφράζουν τον ίδιο φαινότυπο και τελικά ένα ελάττωμα στον υποδοχέα TSH επιβεβαιώνει τη διάγνωση της αντίστασης στην TSH.

Ποια είναι τα αναμενόμενα επίπεδα TSH του νεογνού μετά την κύηση;

Αμέσως μετά τον τοκετό, η TSH στον ορό αυξάνει σε περίπου 70-80 mIU/L. Αυτή η αύξηση συνδέεται με την έκθεση του νεογνού σε ένα ψυχρότερο περιβάλλον και στην περίδεση του ομφάλιου λώρου.

Η συγκέντρωση της TSH ελαττώνεται τάχιστα κατά τις πρώτες 24 ώρες και στη συνέχεια με βραδύτερο ρυθμό ελαττώνεται και φτάνει σε τιμές <10 mIU/L μετά την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Σε μερικά βρέφη, η TSH στον ορό μπορεί να παραμείνει σε υψηλά επίπεδα μεταξύ 6 και 15 mIU/L για αρκετούς μήνες μετά τη γέννηση.

Στα πρόωρα νεογνά συμβαίνουν ποιοτικές αλλά ποσοτικά μικρότερες αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία από ότι στα τελειόμηνα νεογνά και αυτό είναι αποτέλεσμα της ανωριμότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς αδένου.

Η αύξηση της TSH 30 λεπτά μετά τον τοκετό είναι αναλόγως μικρότερη, ~ 40 mIU/L. Κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, οι συγκεντρώσεις της fT4 στον ορό είναι χαμηλότερες σε πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά, αν και ακόμη και πρόωρα νεογνά έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις fT4 σε σύγκριση με μεγαλύτερες ηλικίες.

Πως σχετίζεται η παρουσία των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων με την υπογονιμότητα;

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η απόλυτη αδυναμία σύλληψης μετά από ένα χρόνο τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς αντισύλληψη. Ο συνολικός επιπολασμός της υπογονιμότητας εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 10-15% και παρέμεινε σταθερός κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών.

Ο ή /οι λόγοι της σχέσης της αυξημένης παρουσίας των αντιθυροειδικών αντισωμάτων στις γυναίκες υπογόνιμων ζευγαριών δεν έχουν διευκρινισθεί, καθώς τα δεδομένα από τα πειραματόζωα αλλά και από τα in vitro πειράματα είναι ανεπαρκή.

Από την άλλη πλευρά πρέπει κανείς να λαμβάνει υπ' όψιν ότι, με τη χρήση, σήμερα, της ιδιαίτερα ευαίσθητης μεθόδου μέτρησης της β-hCG, έχει βρεθεί ότι **το 31% των βιοχημικών κηρήσεων 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 πρώιμη αποβολή.

Υπάρχει συσχέτιση των αντιθυροειδικών αντισωμάτων με τις καθ' έξιν αποβολές;

Ως επανειλημμένες ή καθ' έξιν αποβολές ορίζονται οι από δύο ή περισσότερες κλινικά αναγνωρισμένες αποτυχημένες εγκυμοσύνες πριν από τις 20 εβδομάδες ή με ένα εμβρυϊκό βάρος <500g.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι τόσο η έκτοπη όσο και η μύλη κύηση δεν πρέπει να συμπεριληφθούν στον ορισμό.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυροειδούς είναι από τις πιο συχνές ενδοκρινικές διαταραχές σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Συχνά παραμένουν αδιάγνωστα για αρκετά χρόνια πριν εμφανιστεί υπερθυροειδισμός ή υποθυροειδισμός.

Οι Stagnaro-Green et al, ήταν οι πρώτοι που συνέδεσαν τα αντιθυροειδικά αντισώματα με τις καθ' έξιν αποβολές σε μια μελέτη του 1990 που έδειξε αυξημένα επίπεδα αντιθυροειδικών αντισωμάτων σε γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές.

Από τότε, η βιβλιογραφία είναι γεμάτη με αντίστοιχες μελέτες που υποδηλώνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ των αντιθυροειδικών αντισωμάτων και των καθ' έξιν αποβολών.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου τα αντιθυροειδικά αντισώματα οδηγούν σε επανειλημμένες αποβολές είναι άγνωστος.

Οι περισσότεροι ερευνητές υποθέτουν ότι τα αντισώματα του θυροειδούς είναι απλώς δείκτες της πιο γενικευμένης αυτοανοσίας που οδηγεί σε πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης.



Το κύημα είναι ένα ημιαλλογενές μόσχευμα. Αν και το έμβρυο είναι "ξένο" ως προς τη μητέρα, οι περισσότερες κηρήσεις δεν οδηγούνται σε ανοσολογική απόρριψη (maternal tolerance).

Σε κηρήσεις με μεθόδους υποστηριζόμενης αναπαραγωγής (IVF), συνηγορούν υπέρ της χρήσης των αντιθυροειδικών αντισωμάτων ως παραμέτρου εκτίμησης του κινδύνου αποτυχίας της κύησης.

Τι είναι ο παροδικός νεογνικός υποθυροειδισμός;

Μερικά βρέφη θα αναπτύξουν νεογνικό πρωτοπαθή υποθυροειδισμό, που υποδεικνύεται από χαμηλά επίπεδα fT4 και ολικής T3 και αυξημένα επίπεδα TSH.

Ο υποθυροειδισμός είναι συνήθως παροδικός, που προκαλείται από τη μητρική αντιθυροειδική φαρμακευτική αγωγή ή τα μητρικά κατασταλτικά αντισώματα του υποδοχέα της TSH (TBI), με το βρέφος να παρουσιάζει ευθυροειδισμό ή

υπερθυροειδισμό (νεογνική νόσος Graves) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της ζωής.

Σε αντίθεση με τα TSI, τα TBI προσδένονται στον υποδοχέα της TSH (TSHR) και αναστέλλουν τη διεγερση των θυροειδικών κυττάρων από την TSH, οδηγώντας σε υποθυροειδισμό.

Περιστασιακά, τα βρέφη μπορεί να αναπτύξουν παροδικό κεντρικό υποθυροειδισμό, που εκδηλώνεται με χαμηλά επίπεδα fT4 και TSH, καθώς έχει αποκατασταθεί η νεογνική νόσος του Graves (συνήθως μεταξύ 3 και 12 εβδομάδων). Η θεραπεία εξαρτάται από τον τύπο και τη διάρκεια της υποθυροειδισμού.

Τα βρέφη με βιοχημικές ενδείξεις υποθυροειδισμού (χαμηλή fT4 και ολική T3, με υψηλή TSH) θα πρέπει να επαναξιολογηθούν μια εβδομάδα αργότερα και, στη συνέχεια, σειριακά, μέχρι τη λειτουργία του θυροειδούς να είναι σταθερά φυσιολογική, ή να καθοριστεί αν ο υποθυροειδισμός θα συνεχιστεί.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο υποθυροειδισμός οφείλεται στη μητρική φαρμακευτική αγωγή με αντιθυροειδικά και θα επιλυθεί κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων εβδομάδων της ζωής και δεν απαιτείται θεραπευτική αγωγή σε αυτές τις περιπτώσεις.

Ο υποθυροειδισμός που παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο από δύο εβδομάδες πιθανότατα προκαλείται από τα μητρικά TSHR-Ab, που τώρα είναι αντισώματα δέσμησης.

Τι είναι η υποξεία θυροειδίτιδα (De Quervain);

Η υποξεία θυροειδίτιδα, η οποία περιγράφηκε από τον Ελβετό Fritzde-Quervain, είναι μία αυτοπεριοριζόμενη αντιδραστική φλεγμονή του θυρο-

ειδούς αδένα σε προηγηθείσα ίωση του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Χαρακτηρίζεται από την ξαφνική έναρξη πόνου στο θυρεοειδή με συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού, που μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα.

Ο θυρεοειδής διογκώνεται απότομα και είναι επώδυνος στη ψηλάφηση και, λόγω της καταστροφής του από την φλεγμονή, απελευθερώνει αποθηκευμένες ορμόνες στην κυκλοφορία, σε μεγάλες ποσότητες, προκαλώντας υπερθυρεοειδισμό.

Περίπου τα 2/3 των ασθενών με τη νόσο έχουν γονότυπο HLA-B35, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου.

Πως γίνεται η διάγνωση της υποξείας θυρεοειδίτιδας De Quervain;

Βασικό στοιχείο στη διάγνωση είναι η κλινική εικόνα και ο τρόπος που ξεκίνησε το πρόβλημα.

Οι εξετάσεις αίματος δείχνουν τον υπερθυρεοειδισμό (αυξημένες θυρεοειδικές ορμόνες, χαμηλή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη TSH), αλλά τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα είναι αρνητικά, ενώ είναι αυξημένοι οι δείκτες φλεγμονής όπως η ταχύτητα καθίζησης (ΤΚΕ) και η CRP.

Η οριστική διάγνωση γίνεται με το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς, που δείχνει πολύ χαμηλή λειτουργικότητα του αδένα (λόγω της καταστροφής του ο θυρεοειδής δεν μπορεί να προσλάβει το ραδιενεργό ιώδιο ή τεχνήτιο).

Αναμφίβολα, η εγκυμοσύνη φαίνεται να είναι ένα γερό crash test για τον οργανισμό, μία μοναδική ευκαιρία να διαφανούν όλες οι ανεπάρκειες.

Η θυρεοειδική αυτοάνοσια αποτελεί τη συχνότερη οργανοειδική αυτοάνοση διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η κλινική εικόνα της, δεν είναι σοβαρή, όμως η αυξημένη συχνότητά της την καθιστά ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας.

Θέλω να πιστεύω ότι η προσφερθείσα στα αναγραφόμενα γνώση μπορεί να σας βοηθήσει να απαντήσετε στις κατωτέρω ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής που θέτουν οι ενδιαφέρουσες προκλήσεις στην αντιμετώπιση τόσο της μητέρας όσο και των συνεπειών της νόσου.



Επιμέλεια Σύνταξης:

Τάκης Αποστολόπουλος,
Κλινικός Βιοχημικός - Βιολόγος,
Επιστημονικός Συνεργάτης Medisyn

Επιμέλεια Έκδοσης:

Τσουμπρή Βασιλική,
Υπεύθυνη Marketing Medisyn
www.medisyn.eu

Απαντήστε στα ερωτήματα

1. Ο υποθυρεοειδισμός στην κύηση έχει συχνότητα:

a) 0,01%-0,02%

b) 0,05%-0,10%

c) 0,14%-11%

2. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού στην κύηση έχει στόχο τη διατήρηση της TSH

a) <5 mIU/mL

b) <4 mIU/mL το πρώτο τρίμηνο

c) <2,5 mIU/mL το πρώτο τρίμηνο

3. Σχετικά με τον υπερθυρεοειδισμό της κύησης

a) Είναι πάντοτε αυτοάνοσης αιτιολογίας

b) Δεν εμφανίζεται σε πολύδυμες κύσεις

c) Μπορεί να είναι μη αυτοάνοσης αιτιολογίας

4. Θεραπεύοντας τον υπερθυρεοειδισμό στην κύηση

a) Προσπαθούμε να φέρουμε τις θυρεοειδικές ορμόνες σε υποθυρεοειδικά επίπεδα

b) Χορηγούμε μεθιμαζόλη ως φάρμακο πρώτης επιλογής

c) Δεν επιχειρείται αποκατάσταση της TSH σε φυσιολογικά επίπεδα

5. Για τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα

a) Ο τίτλος τους παίζει ρόλο στη γονιμότητα

b) Εάν είναι θετικά και η TSH >2,5 mIU/mL στην αρχή της κύησης πρέπει να χορηγείται αγωγή με θυροξίνη

c) Εάν είναι θετικά και η TSH <2,5 mIU/mL στην αρχή της κύησης πρέπει να χορηγείται αγωγή με θυροξίνη.