



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»

Μεταπτυχιακή εργασία
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΑΝΔΡΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»

Μεταπτυχιακή εργασία
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΑΝΔΡΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019

*Στον Γιώργο
μου για τη συμπαράσταση και την κατανόησή του
σε όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την Αξιολόγηση της Διπλωματικής μου Εργασίας, την κ. Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης – Διευθύντρια της Γ΄ Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών-Νοσοκομείο «Αττικόν» και Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κ. Γεώργιο Μαστοράκο, Καθηγητή Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών- «Αρεταίειο» Νοσοκομείο και τον κ. Νικόλαο Σαλάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών-Νοσοκομείο «Αττικόν».

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέπων μου κ. Γεώργιο Βαλσαμάκη, Επίκουρο Καθηγητή Ενδοκρινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την αμέριστη βοήθεια και καθοδήγησή του στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στον Γιώργο μου, στους γονείς μου, Κώστα και Όλγα, και στην αδερφή μου Ηλιάννα για την ηθική τους στήριξη και την υπομονή τους, που ήταν πάντα δίπλα μου, τόσο στις επιτυχίες όσο και στις αποτυχίες, δίνοντας μου δύναμη και κουράγιο να συνεχίσω να προσπαθώ για το καλύτερο.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο πρώτος ενδοκρινής αδένας που αναγνωρίστηκε και παρατηρήθηκε ότι η απουσία ή η μεγέθυνση του, συνοδεύεται από βιολογικές αλλαγές σε περιοχές του σώματος που βρίσκονται μακριά από αυτόν. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο αδένας παράγει μια ουσία, η οποία φτάνει στους ιστούς-στόχους μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.

Ο αδένας αυτός είναι άκρως σημαντικός στην υγεία του ανθρώπου, αφού μέσω αυτού ρυθμίζεται ο μεταβολικός ρυθμός του οργανισμού. Το όνομά του προέρχεται από την ελληνική λέξη «θυρεός» γιατί το σχήμα του προσομοιάζει με δίλοβο θυρεό. Βρίσκεται στο πρόσθιο πλάγιο κάτω τμήμα του τράχηλου και παράγει δυο ορμόνες, τη θυροξίνη (T4) και την τριιωδοθυρονίνη (T3), η δράση των οποίων είναι καθοριστική για τη φυσιολογική ανάπτυξη ιδιαίτερα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Οι ορμόνες αυτές αυξάνουν επίσης το ρυθμό της βασικής χρησιμοποίησης οξυγόνου και το ρυθμό του μεταβολισμού και επομένως το ρυθμό παραγωγής θερμότητας, έτσι ώστε να τους προσαρμόζουν στις ενεργειακές ανάγκες, στην παροχή θερμίδων και στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου ρυθμίζουν παράλληλα την παροχή των απαραίτητων για τη διατήρηση του ρυθμού του μεταβολισμού θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου αλλά και την ωρίμανση του σκελετού.

Τα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένου είναι συχνά στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας των γυναικών. Η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας επηρεάζει τη γονιμότητα της γυναίκας, την εξέλιξη της κύησης, τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και την υγεία της μητέρας και του νεογνού. Ο θυρεοειδής αδένας στη διάρκεια της κύησης παρουσιάζει φυσιολογική αύξηση του μεγέθους του σε ποσοστό 30-50%, η οποία οφείλεται κυρίως στη δράση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και της χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG) που προκαλούν αδενική υπερπλασία και αύξηση της αγγείωσης του αδένου. Έτσι αναφέρεται η εμφάνιση βρογχοκήλης στην κύηση σε ποσοστό 10-70 % περίπου [1,2]. Σε περιοχές όπως η Ισλανδία που η διατροφή είναι πλούσια σε ιώδιο, δεν παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της βρογχοκήλης στη διάρκεια της κύησης. Επίσης στις ΗΠΑ με την ιωδίωση του μαγειρικού άλατος, δεν παρουσιάζεται διαφορά του ποσοστού εκδήλωσης βρογχοκήλης στις εγκύους σε σχέση με τις μη εγκύους [3,4].

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ Η ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η περίοδος της εγκυμοσύνης κατακλύζεται από ποικίλες και πολλές αλλαγές οι οποίες κρίνονται απαραίτητες για τη φιλοξενία και ανάπτυξη του νέου οργανισμού. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν κάθε λειτουργία του οργανισμού και ρυθμίζουν το μεταβολισμό της μητέρας, προωθούν την ανάπτυξη του εμβρύου και προετοιμάζουν τη μητέρα για την κυοφορία, τον τοκετό και αργότερα για το θηλασμό. Πιο κάτω αναφέρονται μερικές από τις αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εγκυμοσύνη.

Αλλαγές στον όγκο και στη σύνθεση του αίματος Προς το τέλος του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης αυξάνεται ο όγκος πλάσματος αίματος ο οποίος σε μια φυσιολογική γυναίκα είναι περίπου 2600 ml. Η αύξηση αυτή είναι περίπου 50% πιο πάνω και είναι επιθυμητή.

Αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα Παρατηρείται μικρή υπερτροφία καθώς το διάφραγμα σπρώχνεται προς τα επάνω και αριστερά. Ο βαθμός ανύψωσης εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση της μήτρας καθώς και από τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα Κατά την εγκυμοσύνη αυξάνουν οι απαιτήσεις σε οξυγόνο ως απάντηση της ανάπτυξης του μεταβολικού ρυθμού και της ανάπτυξης ιστών. Ακόμη το έμβρυο απαιτεί οξυγόνο και ένα τρόπο να αποβάλλει το διοξείδιο του άνθρακα.

Αλλαγές στη νεφρική λειτουργία Τα νεφρά πρέπει να ανταπεξέλθουν στις αυξημένες μεταβολικές και κυκλοφοριακές απαιτήσεις του σώματος καθώς και στην αποβολή των απορριμμάτων του εμβρύου. Για τη διευκόλυνση της αποβολής των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού της μητέρας και του εμβρύου αυξάνονται η κυκλοφορία του αίματος και η σπειραματική διήθηση στα νεφρά.

Αλλαγές στη γαστρεντερική λειτουργία Και σ' αυτό το σύστημα παρατηρούνται αρκετές αλλαγές. Η όρεξη αυξάνεται, ενδέχεται να υπάρξουν ναυτίες και εμετοί, η κινητικότητα και η εντερική έκκριση μειώνονται, αλλάζει η αίσθηση της γεύσης και ενισχύεται η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Επιπλέον, η αυξημένη παραγωγή προγεστερόνης προκαλεί μειωμένη κινητικότητα των λείων μυών του γαστρεντερικού σωλήνα το οποίο μπορεί να προκαλέσει καούρες, αυξημένη απορρόφηση νερού από το παχύ έντερο και δυσκοιλιότητα. Ακόμη μπορεί να εμφανιστούν ασυνήθιστες επιλογές τροφών, έλλειψη υγρών, κοιλιακή πίεση από τη μήτρα και πρησμένες αιμορροΐδες.

Ορμονικές αλλαγές Η έγκυος εκκρίνει πάνω από τριάντα διαφορετικές ορμόνες κατά τη διάρκεια της κυοφορίας. Οι περισσότερες από αυτές είναι πρωτεΐνες ή στεροειδή που συντίθενται στους ενδοκρινείς αδένες στο σώμα και η παραγωγή τους επηρεάζεται από την υγεία και τη θρεπτική κατάσταση της μητέρας.

Μεταβολικές προσαρμογές Ο βασικός μεταβολισμός συνήθως αυξάνεται μέχρι τον τέταρτο μήνα της κύησης σε ποσοστό 15 με 20%. Αυτό οφείλεται σε αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο για το έμβρυο και στην αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από τη καρδιακή λειτουργία της μητέρας. Κατά την κύηση συμβαίνουν πολυσύνθετες προσαρμογές στο μεταβολισμό υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών ώστε να εξασφαλίζεται η προμήθεια καυσίμων στο έμβρυο όταν οι ανάγκες είναι στο μέγιστο, στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης.

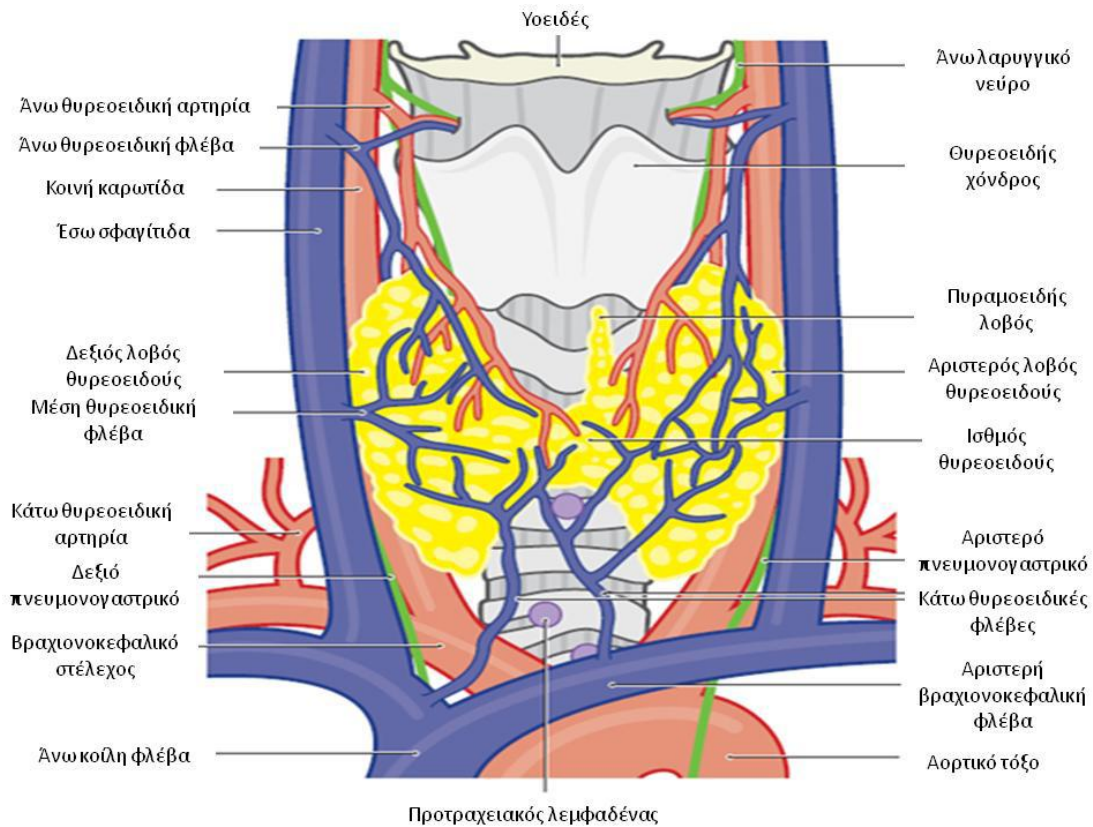
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1. Ανατομία του θυροειδούς αδένος

Ο θυροειδής αδένος είναι ενδοκρινής αδένος με σχήμα πεταλούδας και βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου μπροστά από την τραχεία, χαμηλότερα και πλάγια από τους θυροειδικούς κρικοειδείς χόνδρους (εικόνα 1). Αποτελείται από τον δεξιό και αριστερό λοβό καθένος εκ των οποίων έχει διαστάσεις περίπου 5x3x1,5 εκ και συνδέονται στο κέντρο από τον ισθμό. Ο κάθε λοβός έχει σχήμα πυραμίδας με την κορυφή προς τα επάνω φτάνοντας μέχρι το μέσο του θυροειδούς χόνδρου και την βάση προς τα κάτω όπου βρίσκεται στο ύψος του 4^{ου} τραχειακού ημικρίκιου. Περιβάλλεται από λεπτό, ινώδη χιτώνα συνδετικού ιστού και καλύπτεται από ινώδη κάψα που αποτελείται από δύο στιβάδες, την εσωτερική και εξωτερική κάψα όπου στο μεσοδιάστημα τους περιέχονται μεγάλοι κλάδοι αγγείων καθώς επίσης και οι παραθυροειδείς αδένες [5]. Ιστολογικά ο θυροειδικός ιστός αποτελείται από πολυάριθμες λειτουργικές μονάδες, τα θυροειδικά θυλάκια, διαμέτρου 200-300 μm. Κάθε θυλάκιο επενδύεται από μια στιβάδα κυβικού επιθηλίου και περιέχει κολλοειδές υλικό πλούσιο σε θυροσφαιρίνη, μια ιωδιωμένη γλυκοπρωτεΐνη η οποία αποτελεί την προσωρινά πρόδρομη μορφή αποθήκευσης των θυροειδικών ορμονών (πριν από την απελευθέρωσή τους ως τριιωδοθυρονίνη T3 και τετραϊωδοθυρονίνη ή θυροξίνη T4) [6]. Το ύψος του κυβικού επιθηλίου ποικίλει ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση του αδένος. Όταν είναι ανενεργός η κολλοειδής μάζα είναι μεγάλη και τα κύτταρα που περιβάλλουν το θυλάκιο επιπεδώνονται ενώ όταν υπερλειτουργεί η ποσότητα του κολλοειδούς μειώνεται και τα θυλακιοειδή κύτταρα μετατρέπονται σε κυλινδρικά.

Το βάρος του αδένος κατά τη γέννηση είναι 2 gr, ενώ στον ενήλικα κυμαίνεται από 15-20 gr. και έχει ένα βαθύ καταστανοκόκκινο χρώμα [7,8] Το βάρος εξαρτάται από τη λειτουργικότητά του, το φύλο, ορμονικούς παράγοντες και το βάρος του σώματος. Μερικές φορές, από τον ισθμό εξέχει μια μικρή προσεκβολή προς τα άνω, ο πυραμοειδής λοβός, ο οποίος αποτελεί υπόλειμμα του εμβρυϊκού θυρογλωσσικού πόρου [9-12]. Στο σχήμα 1 απεικονίζεται και η πορεία του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου τόσο αριστερά όσο και δεξιά που είναι υπεύθυνο για την κινητικότητα της σύστοιχης φωνητικής χορδής και κατά συνέπεια της ομιλίας. Το λαρυγγικό νεύρο εκφύεται από το πνευμονογαστρικό και αφού περάσει κάτω από το αορτικό τόξο αριστερά ή την υποκλείδιο αρτηρία δεξιά πορεύεται προς τα άνω στην τραχειοισοφαγική αύλακα οπισθίως του σύστοιχου λοβού του θυροειδούς αδένος έως ότου εισέλθει στον λάρυγγα. Στην περίπτωση της χειρουργικής αφαίρεσης του

θυροειδούς αδένα είναι απαραίτητη η γνώση της τοπογραφικής ανατομίας του λαρυγγικού νεύρου αφού κάκωση του νεύρου μπορεί να οδηγήσει σε βράγχος φωνής ή ακόμα και σε αφωνία σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης βλάβης



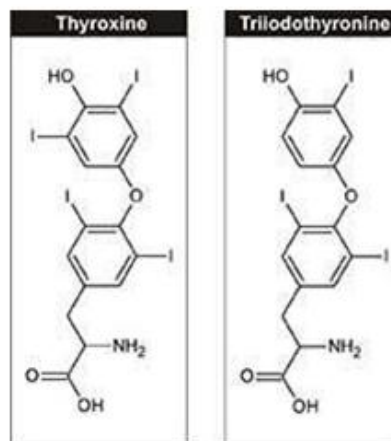
Εικόνα 1. Μορφολογία θυροειδούς αδένα [13].

Ο αδένας χαρακτηρίζεται από την πλούσια αγγείωσή του καθώς έχει έναν από τους υψηλότερους ρυθμούς αιματικής ροής ανά γραμμάριο ιστού. Η αρτηριακή αιμάτωση του θυροειδούς πραγματοποιείται με τις δύο άνω θυροειδικές (από την έξω καρωτίδα), και τις δύο κάτω θυροειδικές (από τη σπονδυλική αρτηρία) και τη μέση θυροειδική (από την αορτή). Οι φλέβες που απάγουν το αίμα είναι οι άνω και οι μέσες θυροειδικές (που εκβάλλουν στην έξω σφαγίτιδα) και οι κάτω θυροειδικές (που εκβάλλουν στις ανώνυμες φλέβες) [9, 11,12, 27, 28,]. Η αιματική ροή ρυθμίζεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

1.2. Φυσιολογία του θυρεοειδούς αδένος

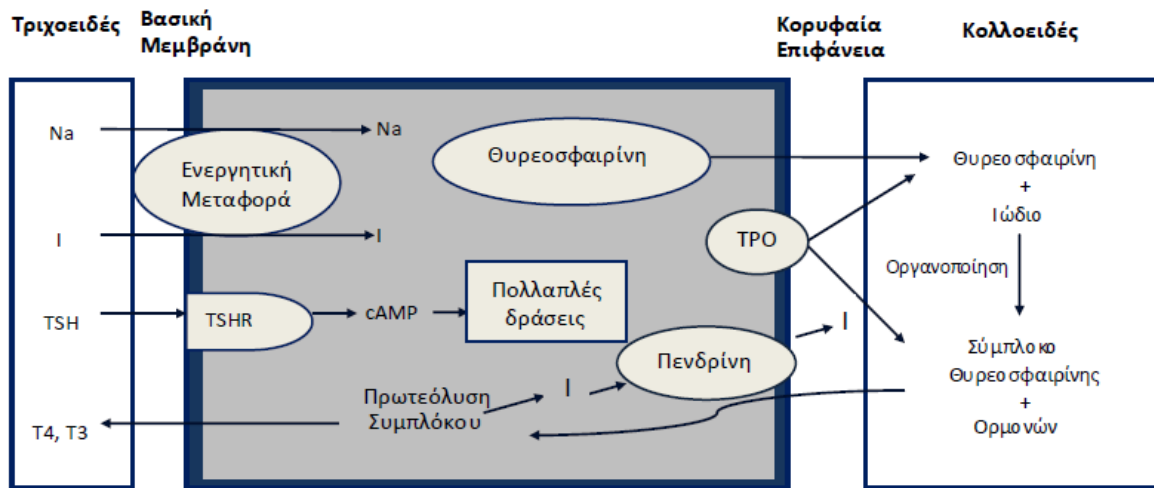
Βιοσύνθεση και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών

Ο θυρεοειδής αδένος όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 1.1, αποτελείται από σφαιρικά θυλάκια που σχηματίζονται από επιθηλιακά κύτταρα τα οποία είναι γεμάτα με την κολλοειδές ουσία με κύριο συστατικό της τη θυρεοσφαιρίνη. Αυτά είναι υπεύθυνα για την σύνθεση, την αποθήκευση και την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών τη θυροξίνη ή τετραιωδοθυρονίνη (T4), και τη τριιωδοθυρονίνη (T3). Στην εικόνα 2 παρουσιάζεται η δομή τους όπου φαίνεται ότι η T3 περιέχει 3 άτομα ιωδίου ενώ η T4 περιέχει 4. Η T4 αποτελεί το 90% της παραγωγής του θυρεοειδούς και η T3 μόνο το 10% [14].



Εικόνα 2. Δομές θυροξίνης και τριιωδοθυρονίνης αντίστοιχα [15].

Η βιοσύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών είναι μια διαδικασία τεσσάρων βημάτων και περιγράφεται στην εικόνα 3.



Εικόνα 3. Βιοσύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών [16].

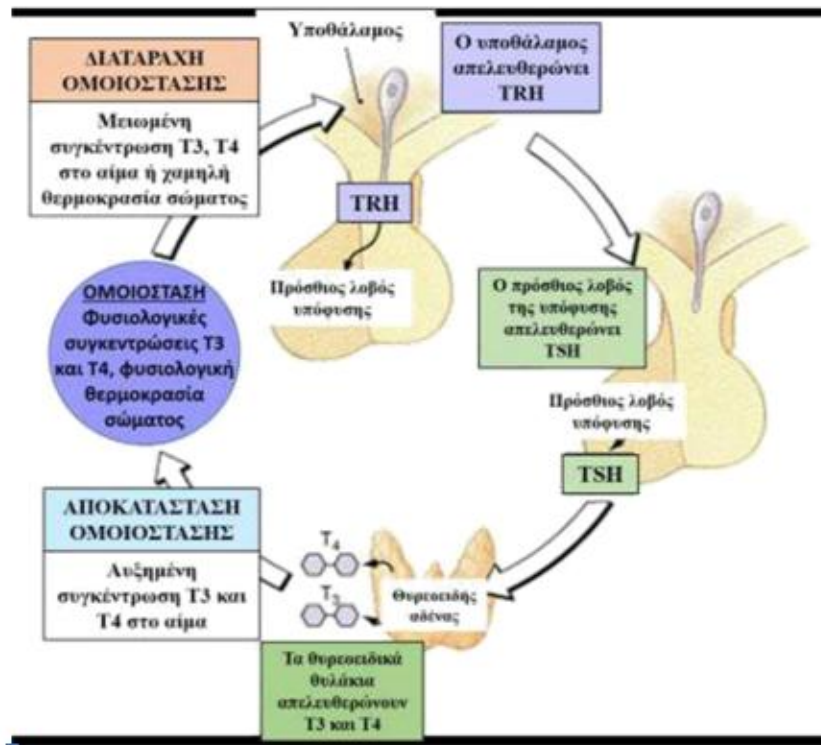
Το ανόργανο ιώδιο συγκεντρώνεται στα θυλακιωδή κύτταρα του θυρεοειδούς με τη βοήθεια μιας αντλίας ενεργητικής μεταφοράς ιωδίου, του συμμεταφορέα Na^+/I^- (NIS), ο οποίος παγιδεύει το ιώδιο από την κυκλοφορία του αίματος και το μεταφέρει εντός των θυρεοειδικών κυττάρων. Διάφορα ανιόντα όπως η υπερχλωρική ρίζα, η θειοκυανική και η ρίζα υπερτεχνητίου μπορούν να συναγωνιστούν το ιώδιο στο σύστημα αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του NIS. Μετά τη μεταφορά του ιωδίου εντός του θυρεοειδικού κυττάρου, το ιώδιο μετακινείται από τη βασική μεμβράνη προς την κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου, την οποία και διαπερνά με τη βοήθεια μιας πρωτεΐνης μεταφοράς γνωστή ως πενδρίνη. Μεταλλάξεις του γονιδίου της πρωτεΐνης αυτής προκαλούν το σύνδρομο Pendred το οποίο χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού και νευροαισθητικής κώφωσης. Τα θυλακιωδή κύτταρα συνθέτουν και τη γλυκοπρωτεΐνη, θυρεοσφαιρίνη η οποία υφίσταται εξωκυττάρωση μέσω της κορυφιαίας επιφάνειας εντός του κολλοειδούς. Η θυρεοσφαιρίνη είναι πλούσια σε μόρια τυροσίνης με τα οποία θα ενωθεί το ιώδιο για να σχηματίσει τις θυρεοειδικές ορμόνες. Το ένζυμο θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) οξειδώνει ταχέως το συσσωρευμένο ιώδιο στην κορυφαία επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων σε ελεύθερο ιώδιο. Για αυτήν την αντίδραση απαιτείται υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το οποίο παράγεται τοπικά υπό την επίδραση του συστήματος NADPH-οξειδάσης. Στη συνέχεια το ιώδιο ενσωματώνεται (οργανοποίηση) στις θέσεις 3' ή και 5' των μορίων τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης σχηματίζοντας τη μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και τη διϊωδοτυροσίνη (DIT) αντίστοιχα. Στην συνέχεια γίνεται η σύζευξη ενός μορίου MIT και ενός DIT καθώς και δύο μορίων DIT μέσω ενός αιθερικού δεσμού (υπό την επίδραση της TPO) σχηματίζοντας έτσι την T3 (3,5,3 τριϊωδοθυρονίνη) και T4 (3,5,3,5 τετραϊωδοθυρονίνη αντίστοιχα σε σύμπλοκη

μορφή με τη θυρεοσφαιρίνη. Συντίθεται επίσης η ανάστροφη T3, rT3, 3,3,5 τριϊωδοθυρονίνη) η οποία δεν έχει βιολογική δραστικότητα. Σε καταστάσεις υποσιτισμού ή σοβαρής ασθένειας μπορεί να παραχθούν μεγαλύτερες ποσότητες rT3 σε σχέση με την T3 για εξοικονόμηση ενέργειας.

Οι δύο αυτές ορμόνες T3 και T4 εκκρίνονται στο αίμα αφού πρώτα αποσπαστούν από το μόριο της θυρεοσφαιρίνης και μεταφέρονται σε όλους τους ιστούς του σώματος μας. Η έκκριση της TSH από την υπόφυση συνδέεται με την G πρωτεΐνη ενός υποδοχέα του θυρεοειδή αδένου και προκαλεί πρωτεόλυση του κολλοειδούς και μεταφορά των ορμονών από την πλαγιοβασική μεμβράνη στο αίμα. Το μεγαλύτερο ποσοστό της T3 και T4 συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος κυρίως με την σφαιρίνη σύνδεσης της θυροξίνης (TBG), με την αλβουμίνη α και οι υπόλοιπες μπορούν να κυκλοφορούν ελεύθερα σε ασύζευκτη μορφή. Η TBG δρα ως αποθήκη της T4 στο πλάσμα, από όπου μπορούν να αποδεσμευτούν και να προστεθούν στις ήδη ελεύθερες ορμόνες που είναι οι μόνες βιολογικά δραστικές. Η μισή ποσότητα της T3 και T4 απελευθερώνονται στα κύτταρα και συνδέονται ξανά με ενδοκυττάρια πρωτεΐνες και χρησιμοποιούνται με αργό ρυθμό [16,17]. Ο θυρεοειδής χαρακτηρίζεται από μία μοναδικότητα μια και τα κύτταρα του είναι τα μόνα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος που έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν ιώδιο από την κυκλοφορία.

Ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας

Η ανάπτυξη και η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου ελέγχεται από τον υποθάλαμο υποφυσιακό θυρεοειδικό άξονα. Συγκεκριμένα ο υποθάλαμος εκκρίνει μια ορμόνη, την εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης (TRH) η οποία διεγείρει τη σύνθεση και έκκριση της TSH από την υπόφυση. Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδή που φαίνεται στην παρακάτω εικόνα αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης (negative feedback mechanism) [18]. Η σχηματική αναπαράσταση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς και της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης φαίνεται στην εικόνα 4.



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς και της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης [19].

Η παραγωγή και έκκριση της T₃ και T₄ από το θυρεοειδή αδένά διεγείρονται από την υποφυσιακή θυρεοειδοτρόπο ορμόνη TSH ενώ η T₃ και T₄ αναστέλλουν την παραγωγή και έκκριση της ορμόνης TRH και της ορμόνης TSH. Η μειωμένη παραγωγή T₃ και T₄ ορμονών του θυρεοειδούς έχει σαν επακόλουθο την αυξημένη έκκριση της διεγερτικής ορμόνης της TSH (TRH) και της θυρεοειδοτρόπου TSH και έτσι οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και έκκριση των T₃ και T₄. Αντιθέτως η αυξημένη παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών ή τη χορήγηση υψηλών δόσεων αυτών μέσω φαρμάκων αναστέλλει την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου TSH και της TRH. Αυτή η παλίνδρομη ρύθμιση που παρατηρείται στον άξονα πετυχαίνει τη ρύθμιση των συγκεντρώσεων των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό εντός των φυσιολογικών επιπέδων [8]. Εάν ο θυρεοειδής αδένας πάσχει από υποθυρεοειδισμό (ανεπάρκεια λειτουργίας του θυρεοειδούς) ή υπερθυρεοειδισμό (υπερπαραγωγή θυρεοειδικών ορμονών).

Δράση των ορμονών

Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν σε κυτταρικό και σε ιστικό επίπεδο αυξάνοντας το μεταβολισμό και τις διαδικασίες ανάπτυξης. Στο εσωτερικό των κυττάρων προωθούν την παραγωγή πρωτεϊνών, ενζύμων και άλλων ορμονών, αυξάνουν την Na⁺ /K⁺ ATPάση και τον

αριθμό των μιτοχονδρίων όπου έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση κατανάλωσης οξυγόνου, αύξηση του μεταβολικού ρυθμού, την αυξημένη παραγωγή θερμότητας και άνοδο της θερμοκρασίας σε όλους τους ιστούς (εκτός του εγκεφάλου, του σπλήνα και τους γεννητικούς αδένες [20]. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν τα στάδια του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπών αφού προκαλούν γρήγορη πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα, αύξηση του ρυθμού απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα και αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στις κατεχολαμίνες, την ινσουλίνη και την αυξητική ορμόνη. Έτσι αυξάνεται η γλυκογονόλυση και η νεογλυκογένεση στο ήπαρ και η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα λιπώδη, ηπατικά και μυϊκά κύτταρα. Επηρεάζουν επίσης τόσο την λιπογένεση όσο και τη λιπόλυση ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η λιπολυτική δράση οφείλεται και στην ενίσχυση της δραστηριότητας των κατεχολαμινών στο λιπώδη ιστό. Η χοληστερόλη ελαττώνεται από τις θυρεοειδικές ορμόνες καθώς διευκολύνεται η ηπατική πρόσληψη χοληστερόλης μέσω αύξησης της σύνθεσης των υποδοχέων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ [21]

Επιπλέον η καλή ανάπτυξη των νευρώνων του φλοιού του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας καθώς και η επαρκής μυελινοποίηση των νευρικών ινών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις ορμόνες του θυρεοειδούς. Στο καρδιαγγειακό σύστημα αυξάνουν την καρδιακή απόδοση μέσω της μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων από την δερματική αγγειοδιαστολή και την αύξηση του όγκου παλμού [22].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1.Φυσιολογικές μεταβολές του θυρεοειδούς αδένος κατά την κύηση

Στην διάρκεια της κύησης παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, ο οποίος παρουσιάζει φυσιολογική αύξηση του μεγέθους του κατά 30-50%. Αυτό οφείλεται στην παρατηρούμενη αδενική υπερπλασία και την αυξημένη αγγειοβρίθεια, με συνέπεια να αναφέρεται ότι η ανάπτυξη βρογχοκήλης είναι συχνή στη διάρκεια της κύησης. Η παρατήρηση αυτή αφορά εγκύους που διαμένουν σε περιοχές με ένδεια ιωδίου. Η ένδεια ιωδίου που παρατηρείται στην εγκυμοσύνη οφείλεται στις αυξημένες απαιτήσεις σε ιώδιο της μητέρας λόγω της ενεργού μεταφοράς του στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα και στην αυξημένη κατά δύο φορές απέκκριση του ιωδίου από τα ούρα, λόγω της αυξημένης σπειραματικής διήθησης και της μειωμένης σωληναριακής επαναρρόφησης που υπάρχει στη κύηση [23].

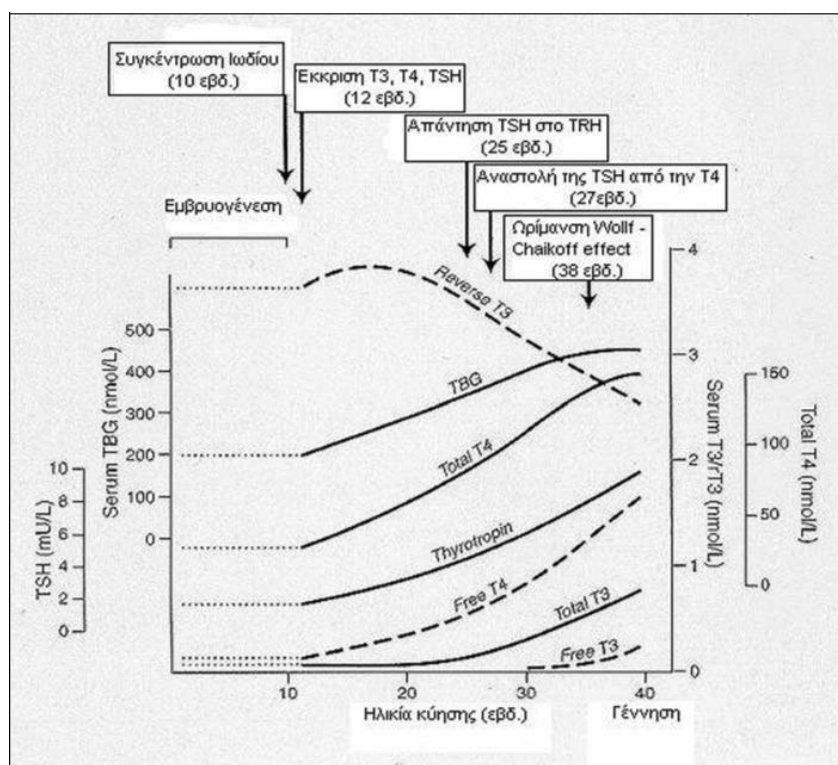
Τα οιστρογόνα προάγουν την παραγωγή της δεσμευτικής σφαιρίνης της θυροξίνης (TBG) με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της T4. Επιπλέον κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης τα αυξημένα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης (CG) οδηγούν σε διασταυρούμενη αντίδραση με τον υποδοχέα της TSH με αποτέλεσμα παροδική αύξηση της ελεύθερης T4 και μερική καταστολή της TSH. Επιπρόσθετα η αποϊωδίωση της μητρικής T4 στον πλακούντα αυξάνει τη διακύκλιση (turnover) της T4 [2]. Από την 12^η εβδομάδα της κύησης διπλασιάζονται και τα επίπεδα της δεσμευτικής των θυρεοειδικών ορμονών πρωτεΐνης (Thyroxin Binding Globulin-TBG) η οποία συντίθεται στο ήπαρ λόγω της αύξησης των οιστρογόνων. Η υποθαλαμική ορμόνη TSH μειώνεται (αλλά μπορεί να παραμείνει και αμετάβλητη) λόγω της αύξησης της β-χοριακής γοναδοτροπίνης. Τα υψηλά επίπεδα των πλακουντιακών οιστρογόνων διεγείρουν το ήπαρ σε αύξηση της σύνθεσης της TBG που σε συνδυασμό με την παραγωγή της HCG από τον πλακούντα έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της θυροξίνης (T4) στην κυκλοφορία της μητέρας. [23,24]. Η παραγωγή ορμονών αυξάνεται, και έτσι σημειώνεται αύξηση στις τιμές των T3 και T4 (ενώ οι τιμές της ελεύθερης FT3 και FT4 παραμένουν σταθερές).

Πίνακας 1. Αλλαγές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών κατά την κύηση [25].

Κατάσταση μητέρας	TSH	FTI	fT4	T4	T3	TUptake
Υπερθυρεοειδισμός	↓	↑	↑	↑	↑/↔	↑
Υποθυρεοειδισμός	↑	↓	↓	↓	↓/↔	↓
Φυσιολογική κύηση	↓	↔	↔	↔	↔	↓

↔: φυσιολογικά, ↑: αυξημένα, ↓: μειωμένα, →: ανώτερα φυσιολογικά, ←: κατώτερα φυσιολογικά

Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής της εγκύου υφίσταται διάφορες μεταβολές και στη συνέχεια το έμβryo αναπτύσσει το δικό του άξονα και επιπλέον ο πλακούντας έχει ενεργό ρόλο στη μεταφορά και το μεταβολισμό του ιωδίου και της θυροξίνης [26]. Η λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς αδένου του εμβρύου αναπτύσσεται την 12^η εβδομάδα. Από την εβδομάδα αυτή εκκρίνεται η TSH και η T4, ενώ η παραγωγή αυτή των εμβρυϊκών ορμονών επηρεάζεται και από τη θυρεοειδική λειτουργία της μητέρας. Οι θυρεοειδικές ορμόνες του εμβρύου συνεχίζουν να αυξάνουν σταδιακά καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης (εικόνα 5). Αμέσως μετά τον τοκετό τα επίπεδα της TSH του νεογνού παρουσιάζονται σημαντικά αυξημένα και επανέρχονται στα φυσιολογικά 72 ώρες αργότερα.



Εικόνα 5. Ωρίμανση του θυρεοειδούς αδένου στο έμβryo και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στο νεογνό [27].

Η φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου του εμβρύου τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και τους 6-8 πρώτους μήνες της ζωής του νεογνού συμβάλλει αποφασιστικά στην ομαλή ανάπτυξη και εξέλιξη ορισμένων ζωτικών συστημάτων του οργανισμού.

2.2. Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένου

Οι διαταραχές του θυρεοειδή αδένου ταξινομούνται ως υπερέκκριση ή υποέκκριση θυρεοειδικών ορμονών, δηλαδή την υπέρμετρη ή την μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδή αδένου αντίστοιχα. Οι διαταραχές διακρίνονται σε πρωτοπαθείς οι οποίες οφείλονται σε διαταραχή του ίδιου του θυρεοειδή και δευτεροπαθείς όπου επηρεάζεται η λειτουργία του εξαιτίας της αυξημένης ή μειωμένης παραγωγής της TSH ορμόνης. Τα κυριότερα νοσήματα του θυρεοειδή αδένου είναι τα εξής:

Υπερθυρεοειδισμός (θυρεοτοξίκωση), που προκαλείται από την υπερπαραγωγή και την περίσσεια των θυρεοειδικών ορμονών

Υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα), που προκαλείται από την έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών,

Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός, όπου η TSH είναι αυξημένη αλλά η T4 φυσιολογική,

Θυρεοειδίτιδες, δηλαδή νόσος του θυρεοειδούς που συχνά εκδηλώνεται κλινικά με διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου που μπορεί να οφείλεται σε κυρίως αυτοάνοση νόσο ή λοίμωξη (συνήθως ιογενή), οι οποίες είναι δύο:

- η *θυρεοειδίτιδα Hashimoto*, που αποτελεί την πιο συχνή θυρεοειδίτιδα που οφείλεται σε λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου και μπορεί να εκδηλωθεί με διάχυτη και ανώδυνη διόγκωση του θυρεοειδούς με ύπαρξη ή όχι υποθυρεοειδισμού και σπανιότερα κατά την αρχική της φάση υπερθυρεοειδισμού λόγω εξωκύτωσης των αποθηκευμένων θυρεοειδικών ορμονών, και
- η *θυρεοειδίτιδα του de Quervain*, που χαρακτηρίζεται από επώδυνη διόγκωση του αδένου

Η *Βρογχοκήλη*, δηλαδή η διάχυτη αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς, εξαιτίας της παρατεταμένης αύξησης των επιπέδων της TSH. Βρογχοκήλη παρουσιάζεται και όταν ο οργανισμός δεν λαμβάνει επαρκείς ποσότητες Ιωδίου. Έτσι ο υποθάλαμος και η υπόφυση υπερεκκρίνουν TRH και TSH. Η TSH διεγείρει το Θυρεοειδή ο οποίος με την σειρά του αυξάνεται σε μέγεθος (Βρογχοκήλη). Αυτού του είδους η Βρογχοκήλη ονομάζεται μη-

τοξική (δεν παρατηρείται υπερθυρεοειδισμός). Εάν παρά την αύξηση της παραγωγής TSH, η συγκέντρωση των ορμονών στον οργανισμό είναι χαμηλή, τότε ο ασθενής είναι υποθυρεοειδικός και η Βρογχοκήλη ονομάζεται μη-αντισταθμισμένη [15, 18]

Όζος του θυρεοειδούς αδένα, που είναι εστιακή διόγκωση μιας περιοχής του θυρεοειδούς λόγω καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι παρατεταμένες αλλαγές στις συγκεντρώσεις TRH και TSH με σκοπό την διατήρηση της ισορροπίας των συγκεντρώσεων των TH, έχουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία Όζων στο Θυρεοειδή. Οι Βρογχοκήλες που αναφέραμε πριν, ανάλογα με τον αριθμό και το μέγεθος των Όζων, διακρίνονται σε:

- *Μονοοζώδης Βρογχοκήλη*: Η Μονοοζώδης Βρογχοκήλη είναι η Βρογχοκήλη με έναν Όζο.
- *Πολυοζώδης Βρογχοκήλη*: Πολυοζώδης Βρογχοκήλη είναι η Βρογχοκήλη με έναν αριθμό Όζων διάφορων μεγεθών.
- *Μικροοζώδης Βρογχοκήλη*: Η Μικροοζώδης Βρογχοκήλη είναι η Βρογχοκήλη με πολλαπλούς Όζους μικρού μεγέθους (< 1cm).
- Το *αυτόνομο αδένωμα* είναι ένας Όζος του Θυρεοειδούς. Θερμός λέγεται ο Όζος όταν στο σπινθηρογράφημα εμφανίζεται με αυξημένη πρόσληψη Tc-99m (μετασταθές Τεχνητό 99). Το αδένωμα έχει τα ίδια αίτια με την Βρογχοκήλη, δηλαδή τις παρατεταμένες αλλαγές στις συγκεντρώσεις των TRH και TSH. Ονομάζεται αυτόνομο διότι απελευθερώνει TH ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης της TSH. Παρ' όλα αυτά, η πιο συνήθης εικόνα είναι μια κανονική συγκέντρωση TH και χαμηλή TSH, με την ύπαρξη του αδενώματος.

Καρκίνος του Θυρεοειδούς θεωρείται σπάνιος σε σχέση με τους υπόλοιπους καρκίνους. Όπως και οι άλλες παθήσεις του Θυρεοειδή, έτσι και αυτή είναι συχνότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες σε αναλογία 3:1. Υπάρχουν κατηγορίες του καρκίνου στο Θυρεοειδή οι οποίες αναφέρονται επιγραμματικά:

- Θηλώδης (συχνότερη μορφή, 70%-80% των περιπτώσεων, η αργή εξέλιξη τον καθιστά καρκίνο χαμηλού κινδύνου)
- Θηλακιώδης (10%-15% των περιπτώσεων, πιο επιθετικός από τον θηλώδη και με συχνές μεταστάσεις)
- Μυελοειδής (5%-8% των περιπτώσεων, με γρήγορες μεταστάσεις)
- Αναπλαστικός (ο σπανιότερος καρκίνος του Θυρεοειδούς, 2%-3% των περιπτώσεων, με γρήγορες και απομακρυσμένες μεταστάσεις)

ΣΚΟΠΟΣ- ΥΛΙΚΟ

Σκοπός

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό να γίνει μια ολοκληρωμένη παρουσίαση των νοσημάτων του θυρεοειδούς αδένου στην κύηση. Γίνεται μια αναφορά στην ανατομία και φυσιολογία του αδένου καθώς και περιγραφή των φυσιολογικών μεταβολών της λειτουργίας του κατά την κύηση. Αναλύονται οι συχνότερες παθήσεις του θυρεοειδή αδένου με τις πιθανές τους επιπτώσεις τόσο στο έμβρυο όσο και στην μητέρα. Τέλος, ακολουθεί προτεινόμενη αντιμετώπιση και θεραπεία αυτών.

Υλικό

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε με αναζήτηση σχετικών με το αντικείμενο της εργασίας άρθρων από την ιστοσελίδα Pub Med, από το Up-to-date, το best-practise.bmj, sciencedirect και την ιστοσελίδα της Cochrane Library. Επίσης, υλικό αντλήθηκε από τη διδαχθείσα ύλη του μεταπτυχιακού προγράμματος και συγγραμμάτων Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Ενδοκρινολογίας.

Κατά την αναζήτηση βιβλιογραφίας, χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις-κλειδιά οι όροι: θυρεοειδής αδένου, θυρεοειδοπάθειες, θυρεοειδικές ορμόνες, υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδες, καρκίνο θυρεοειδούς, όζοι θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν άρθρα που έχουν δημοσιευθεί από την περίοδο 1980 έως το 2018. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν άρθρα που είναι δημοσιευμένα σε γνωστά επιστημονικά περιοδικά ελληνικά και ξενόγλωσσα, βιβλία μαιευτικής-γυναικολογίας και ενδοκρινολογίας καθώς και μεταπτυχιακές διατριβές.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. Υπερθυρεοειδισμός και εγκυμοσύνη

Ο υπερθυρεοειδισμός στην κύηση είναι μια νόσος συνυφασμένη με υψηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα και πτώση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Η νόσος έχει συσχετιστεί με κινδύνους όπως πρόωρος τοκετός, αυτόματη αποβολή ή ενδομήτριο θάνατο, προεκλαμψία και καρδιακή ανεπάρκεια. Σπάνια εμφανίζονται περιστατικά θυρεοειδικής κρίσης που οφείλεται σε καισαρική τομή ή πρόωρο τοκετό [29].

Ο υπερθυρεοειδισμός παρατηρείται στο 0.2% των κυήσεων με το 95% αυτών των κυήσεων να σχετίζεται με την νόσο του Graves ή τη διάχυτη τοξική βρογχοκήλη και σπανιότερα σε οζώδη τοξική βρογχοκήλη, τοξικό αδένωμα, μονήρες τοξικό αδένωμα, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto και νόσο του τροφοβλαστικού ιστού [2]. Τα αίτια της νόσου αναφέρονται στον πίνακα 2.

Η νόσος του Graves είναι μια αυτοάνοση κατάσταση οφειλόμενη στη δράση αντισωμάτων που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH και μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην κύηση ή αναζωπυρώνεται ενώ ήταν σε ύφεση. Η έξαρση της νόσου παρατηρείται κυρίως στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και στη συνέχεια υποχωρεί με πιθανότητα να υποτροπιάσει 3-6 μήνες μετά τον τοκετό [30]

Πίνακας 2. Αίτια αυξημένης σύνθεσης και απελευθέρωσης ορμονών [31]

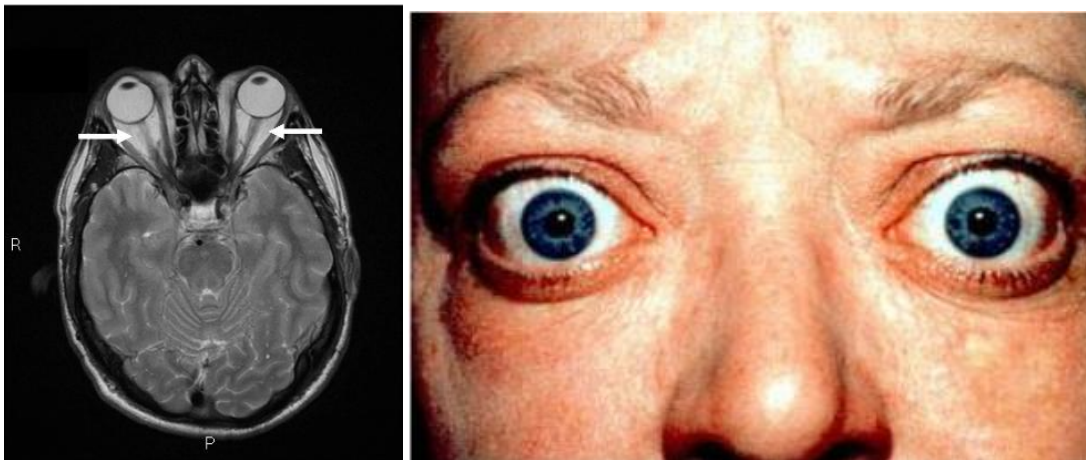
Αυξημένη σύνθεση ορμονών (Υπερθυρεοειδισμός)	Αυξημένη απελευθέρωση ορμονών (Θυρεοτοξίκωση)
<i>Αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος</i>	<i>Θυρεοειδίτιδες</i>
Νόσος Graves	Hashitoxicosis
<i>Αυτόνομη ορμονική παραγωγή</i>	<i>Σιωπηλή θυρεοειδίτιδα</i>
Τοξική οζώδης βρογχοκήλη, τοξικό αδένωμα	Υποξεία θυρεοειδίτιδα
<i>Υπερέκκριση TSH</i>	<i>Θυρεοειδίτιδα από αμωδαρόνη</i>
Θυρεο τροπίνωμα (TSHωμα)	
<i>Διέγερση από αυξημένη hCG</i>	<i>Τεχνητή θυρεοτοξίκωση</i>
Υπερέμεση κύησης, Μύλη κύηση	Εξωγενής υπερθυροξιναιμία
<i>Έκτοπος υπερθυρεοειδισμός</i>	
Στρωματικός όγκος ωοθήκης	

3.2. Διάγνωση

Τα κύρια συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού είναι:

- Ταχυκαρδία της τάξης των 100 παλμών/min και άνω στην ανάπαυση
- Η ταχυσφυγμία στη διάρκεια της κατάκλισης
- Ο τρόμος κυρίως των δακτύλων όταν ευρίσκονται σε υπερέκταση
- Η απώλεια βάρους, παρά την υπάρχουσα αύξηση της όρεξης
- Η νευρική και η αϋπνία
- Η μυϊκή αδυναμία
- Η αυξημένη παραγωγή θερμότητας που εκδηλώνεται με εφιδρώσεις και ευαισθησία προς το θερμό.

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρούνται κάποια συμπτώματα όπως ταχυκαρδία, εξάψεις, εφιδρώσεις και μυϊκή αδυναμία τα οποία εκδηλώνονται και στον υπερθυρεοειδισμό και δυσκολεύουν τη διάγνωση της νόσου. Στα μεταβολικά αυτά συμπτώματα προστίθενται η διόγκωση του θυρεοειδούς αδένος και οι εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς όπως εξόφθαλμο και προκνημιαίο μυξοίδημα.



Εικόνα 1. MRI οφθαλμών με ασθενή με οφθαλμοπάθεια Graves. Τα βέλη δείχνουν το περικογχικό λίπος.

Το κύριο εργαστηριακό εύρημα στον υπερθυρεοειδισμό είναι τα αυξημένα επίπεδα της ελεύθερης T4 πάνω από 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Η επιβεβαίωση της νόσου γίνεται με την εμφάνιση υψηλών επιπέδων της ελεύθερης T4 και χαμηλών επιπέδων της TSH (<0.05 mU/ml) στο αίμα. Στα αρχικά στάδια της νόσου ανευρίσκεται αυξημένη η T3. Η συνήθως αξιόπιστη μέτρηση της TSH στην κύηση και ιδίως στο 1^ο τρίμηνο είναι επισφαλής καθώς η συνυπάρχουσα αυξημένη hCG ακόμα και όταν δεν προκαλεί ήπιο υπερθυρεοειδισμό, καταστέλλει την παραγόμενη από τη μητρική υπόφυση TSH. Για το λόγο αυτό έχει ήδη

προταθεί διαφοροποίηση των κατώτερων ορίων της TSH ανάλογα με την ηλικία κύησης (Πίνακας 3). Η συνύπαρξη αυξημένων επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών σε συνδυασμό με την αντίστοιχη κλινική εικόνα και την κατασταλαμένη TSH θέτουν φυσικά τη διάγνωση της νόσου [32].

Πίνακας 3. Προτεινόμενα κατώτερα όρια TSH κατά την κύηση [33]

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

Ο ήπιος βιοχημικός υπερθυρεοειδισμός στην εγκυμοσύνη συχνά συνυπάρχει με την υπερέμεση της κύησης (hyperemesis gravidarum) μία σπάνια σχετικά κατάσταση της εγκυμοσύνης που χαρακτηρίζεται από πολλά επεισόδια εμετών την ημέρα, αφυδάτωση και απώλεια βάρους [34]. Εμφανίζεται την 6η - 9η εβδομάδα κύησης και αυτοπεριορίζεται την 20η εβδομάδα περίπου. Η διάγνωση της γίνεται ακόμα δυσκολότερη σε περιπτώσεις συνύπαρξης μειωμένης TSH και αυξημένων επιπέδων FT4. Ένα μεγάλο ποσοστό (30-60%) των εγκύων με υπερέμεση της κύησης, παρουσιάζουν βιοχημικό υπερθυρεοειδισμό αυξημένες ελεύθερες T3, T4 και μειωμένη TSH, χωρίς όμως κλινική ένδειξη υπερθυρεοειδισμού. Η αιτία της συμπτωματολογίας μάλλον είναι η κατακόρυφη αύξηση της οιστραδιόλης στην αρχή της κύησης, που οφείλεται στην διέγερση από την hCG. Είναι λοιπόν σημαντικό να αξιολογηθούν όλες οι κλινικές και βιοχημικές παράμετροι, προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός από τον βιοχημικό που προκαλεί η απλή υπερέμεση της κύησης. Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς και ψηλάφηση βρογχοκήλης θα βοηθήσουν ώστε να τεθεί η διάγνωση [35]

Περιπτώσεις βαριάς υπερέμεσης στην κύηση μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές στην μητέρα και στο έμβryo. Επιπλοκές για την μητέρα είναι [36]: η εγκεφαλοπάθεια του Wernicke (οφθαλμοπληγία, αταξία, σύγχυση), η περιφερική νευροπάθεια, το σύνδρομο Mallory – Weiss (σχάση του βλεννογόνου της καρδιοοισοφαγικής περιοχής με συνέπεια μεγάλη αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού σωλήνα) και πνευμοθώρακα. Οι επιπτώσεις στο έμβryo είναι ο ενδομήτριος θάνατος ή η γέννηση νεογνού υπολειπόμενης ανάπτυξης.

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερέμεσης της κύησης απαιτείται νοσηλεία της εγκυμονούσας και χορήγηση: υγρών, ηλεκτρολυτών, αντιεμετικών, μετοκλοπραμίδη, ονδασετρόνη, ενίοτε γλυκοκορτικοειδή, βιταμίνη B1 (πρόληψη εγκεφαλοπάθειας Wernicke), βιταμίνη B6 (έχει αντιεμετική δράση). Σε βαριές καταστάσεις πιθανή είναι η τοποθέτηση Levin ή ακόμα η παρεντερική σίτιση [36].

Το σπινθηρογράφημα και οι δοκιμασίες πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου ^{131}I ή τεχνητίου ($^{99\text{m}}\text{T}$) πρέπει να αντενδεικνύονται στην εγκυμοσύνη. Το έμβρυο προσλαμβάνει 20-50 φορές περισσότερο ιώδιο από την μητέρα.

Σε περιπτώσεις μύλης κύησης τα υψηλά επίπεδα της HCG διεγείρουν το θυρεοειδή και προκαλούν υπερθυρεοειδισμό. Σε ορισμένες όμως ασθενείς τα συμπτώματα είναι ήπια παρά την αυξημένη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου. Η εξήγηση είναι άγνωστη αν και οι ασθενείς έγκυοι είναι κλινικά ευθυρεοειδικές με αυξημένη έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών, όταν τα επίπεδα της HCG είναι περί τις 100.000 IU/lt ενώ παρουσιάζουν έκδηλη κλινικά υπερλειτουργία του θυρεοειδούς όταν η HCG είναι περί τις 300.000 IU/lt [37].

3.3. Επίδραση της κύησης στη νόσο

Υπάρχουν παρατηρήσεις που συνηγορούν στη βελτίωση του υπερθυρεοειδισμού από το 2^ο τρίμηνο της κύησης και αυτό πιθανόν να οφείλεται στις μεταβολές των ανοσοποιητικών μηχανισμών στην κύηση. Έχει αναφερθεί ότι στη διάρκεια της κύησης σε ορισμένες ασθενείς ανιχνεύονται πολύ χαμηλά επίπεδα των θυρεοειδικών αντισωμάτων (Thyroid Stimulating Antibody TSAb). Τα αυτοαντισώματα αυτά μιμούνται τη θυρεοτροπίνη της οποίας η κύρια δράση είναι η διέγερση της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η δράση αυτή των αντισωμάτων παρουσιάζεται σημαντικά μειωμένη στην κύηση. Μετά τον τοκετό η νόσος παρουσιάζει συνήθως επιδείνωση [23].

Παρόλα αυτά σε πολλές περιπτώσεις ο υπερθυρεοειδισμός ανακαλύπτεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης με χαρακτηριστικό γνώρισμα την παρουσία υψηλών επιπέδων TSAb γεγονός που συνηγορεί ότι η εγκυμοσύνη υπό ορισμένες προϋποθέσεις συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου. Τιμές των TSAb της μητέρας μεγαλύτερες κατά 90% σε συνδυασμό με την παραμονή του υπερθυρεοειδισμού σε όλη τη διάρκεια της κύησης αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για νεαρές εγκύους που πάσχουν από τη νόσο του Graves για 10 ή περισσότερα χρόνια [37].

3.4. Επίδραση της νόσου στην κύηση

Η πορεία της εγκυμοσύνης και η ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτώνται από την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου. Τις περισσότερες φορές η νόσος δεν εμφανίζει τυπική συμπτωματολογία με αποτέλεσμα να μην τίθενται η διάγνωση τις πρώτες εβδομάδες της κύησης και να εκδηλώνονται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σοβαρές επιπλοκές υπέρτασης, λευκωματουρίας και πνευμονικού οιδήματος με υψηλό ποσοστό περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που φτάνει το 48% [37]. Στις περιπτώσεις που ο υπερθυρεοειδισμός παραμένει στο δεύτερο ήμισυ της κύησης μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρές επιπλοκές στη μητέρα και στο έμβρυο. Στο πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κυριότερες από αυτές τις επιπλοκές.

Πίνακα 3. Επιπλοκές υπερθυρεοειδισμού στη μητέρα και στο έμβρυο.

Επιπλοκές της μητέρας	Επιπλοκές του εμβρύου
Ενδομήτρια λοίμωξη	Υπερθυρεοειδισμός
Θυρεοτοξίκωση	Υπολειπόμενη ανάπτυξη
Προεκλαμψία	Προωρότητα
Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα	Θάνατος
Καρδιακή κάμψη	

Ο υπερθυρεοειδισμός όταν δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά μπορεί να προκαλέσει προεκλαμψία [38]. Πρόσφατη έρευνα του Korevaar et al 2016 έδειξε ότι οι γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό έχουν διαφορετικό κίνδυνο να αναπτύξουν προεκλαμψία, ανάλογα με τη συγκέντρωση της hCG. Οι γυναίκες με υψηλό FT4 και hCG δεν έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν προεκλαμψία. Σε αντίθεση, οι γυναίκες με χαμηλό hCG και υψηλό FT4 έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν προεκλαμψία. Επίσης, αποδεικνύεται ότι η συσχέτιση υψηλού FT4 με προεκλαμψία ενισχύεται σε γυναίκες με υψηλό BMI, αλλά είναι παρόμοια με γυναίκες [39]. Ο υπερθυρεοειδισμός έχει συνδεθεί και με την θυρεοτοξική κρίση [40] καθώς και την καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου [38,41].

Η θυρεοτοξική κρίση είναι σπάνια και αποτέλεσμα της πλημμελούς θεραπευτικής αντιμετώπισης του υπερθυρεοειδισμού και επίδρασης του stress του τοκετού. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να εκδηλωθεί με έντονα συμπτώματα ναυτίας και εμετών και να

χαρακτηριστεί ως υπερέμεση της κύησης. Η θυρεοτοξική κρίση συνοδεύεται με υψηλό ποσοστό εμβρυϊκής θνησιμότητας. Η νόσος μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο ταχυκαρδία και υπερκινητικότητα που παρατηρούνται στο καρδιοτοκογραφικό έλεγχο. Η εμβρυϊκή ταχυκαρδία μπορεί να αντιμετωπισθεί με αύξηση της δόσης των χορηγούμενων αντιθυρεοειδικών φαρμάκων.

Η νόσος του Graves είναι μια αυτοάνοση κατάσταση στην οποία τα θυρεοειδικά αντισώματα που κυκλοφορούν στον ορό της μητέρας μεταφέρονται στο έμβρυο διαπλακουντιακά και μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή θυρεοτοξίκωση σε ποσοστό 1%. Σε αυτή την κατάσταση το έμβρυο βρίσκεται σε κίνδυνο με ταχυκαρδία, καθυστέρηση της ανάπτυξης του ή εκδηλώνεται πρόωρος τοκετός και πολύ υψηλή πιθανότητα για περιγεννητική θνησιμότητα. Επιβάλλεται η λήψη εμβρυϊκού αίματος με ομφαλοκέντηση και η επιβεβαίωση της παρουσίας υπερθυρεοειδισμού του εμβρύου, ώστε να γίνεται η ανάλογη τροποποίηση της θεραπείας. Η παρέμβαση όμως αυτή παρουσιάζει κινδύνους.

Η διάγνωση της νόσου στο έμβρυο είναι δύσκολη στη διάρκεια της κύησης. Η διάγνωση βρογχοκήλης μπορεί να γίνει μετά την 32^η εβδομάδα με την χρήση υπερήχων και αν διαγνωστεί θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ υπέρ και υποθυρεοειδισμού του εμβρύου. Οι παράγοντες κινδύνου εμβρυϊκού υπερθυρεοειδισμού είναι:

- Μη ρυθμιζόμενος υπερθυρεοειδισμός της μητέρας
- Λήψη λεβοθυροξίνης από την μητέρα μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή μετά από θυρεοειδεκτομή και υψηλά επίπεδα TRAb
- Εμβρυϊκή ταχυκαρδία και
- Προχωρημένη οστική ηλικία εμβρύου

3.5. Αντιμετώπιση και Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό στοχεύει αρχικά στην βελτίωση των συμπτωμάτων και στη συνέχεια στην προσπάθεια επίτευξης ύφεσης ή μόνιμης θεραπείας. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επιτυγχάνεται με τη χορήγηση μη ειδικών β-αδρενεργικών αποκλειστών (προπρανολόνη ή ατενολόνη). Η θεραπευτική στρατηγική που ακολουθείται με στόχο την ύφεση ή τη μόνιμη θεραπεία μπορεί να είναι συντηρητική (με αντιθυρεοειδικά φάρμακα) ή μόνιμη και καταστροφική (χειρουργική με χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου).

Υπάρχουν δύο τύποι αντιθυρεοειδικών φαρμάκων οι θειοναμίδες και το διάλυμα ιωδιούχου καλίου. Η κύρια δράση των θειοναμιδών είναι η αναστολή της σύνθεσης των

θυρεοειδικών ορμονών παρεμποδίζοντας την ενσωμάτωση του ιωδίου στην τυροσίνη. Εμφανίζουν ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των θυρεοδιεγερτικών αυτοαντισωμάτων.

Τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη είναι οι θειοναμίδες: προπυλθειουρακίλη (Propylthiouracil) και καρβιμαζόλη (Carbimazol-thyrostal). Έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα επιτυγχάνοντας ομαλοποίηση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε χρόνο 7-8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Η καρβιμαζόλη δρα μετατρέπόμενη στον οργανισμό σε μεθιμαζόλη.

Οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτών στην έγκυο είναι το ερύθημα του δέρματος, ο κνησμός, η ναυτία, ο πυρετός, η κυνάγχη και σπάνια η ακοκκιοκυτταραιμία, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 0.2% σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις φαρμάκων. Κατά συνέπεια απαιτείται συχνά η μέτρηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον επειδή τα φάρμακα αυτά διέρχονται από τον πλακούντα μπορούν να προκαλέσουν στο νεογνό βρογχοκήλη. Η προπυλθειουρακίλη διέρχεται δυσκολότερα από τον πλακούντα και το μαζικό αδένωμα ώστε να αποτελεί φάρμακο εκλογής στη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας αν και υπάρχουν αναφορές ότι και τα δύο φάρμακα διέρχονται το ίδιο από τον πλακούντα. Η παρουσία πάντως βρογχοκήλης στο νεογνό σημαίνει και την παρουσία υποθυρεοειδισμού στο νεογνό ο οποίος πρέπει άμεσα να διαγιγνώσκεται και να θεραπεύεται.

Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με 150 mgx3 την ημέρα προπυλθειουρακίλης ή 15 mgx3 την ημέρα καρβιμαζόλης για χρονικό διάστημα 4-5 εβδομάδων και ακολούθως ρυθμίζεται η δόση. Η καρβιμαζόλη παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ενώ η προπυλθειουρακίλη πρέπει να χορηγείται κάθε 8 ώρες. Κατά την διάρκεια της θεραπείας απαιτείται μέτρηση της ελεύθερης T4 κάθε 2 εβδομάδες. Όταν η ασθενής καταστεί ευθυρεοειδική βελτιώνεται κλινικά και υποχωρούν η ταχυκαρδία και ο τρόμος, κερδίζει βάρος και τα επίπεδα ελεύθερης T4 κατέρχονται. Δεν διακόπτεται όμως η θεραπεία γιατί υπάρχει κίνδυνος υποτροπής σε ποσοστό 70%. Υπάρχουν και περιπτώσεις που η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg την ημέρα ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες της εγκύου.

Η προπυλθειουρακίλη όμως προτιμάται στις έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες διότι [14]:

- Συνδέεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος και διαπερνά τον πλακούντα ή εισέρχεται στο μητρικό γάλα σε μικρότερο βαθμό από τα άλλα αντιθυρεοειδικά φάρμακα
- Έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της μείωσης της ηπατικής μετατροπής της T4 σε T3
- Η μεθιμαζόλη/καρβιμαζόλη εμφανίζουν πιθανό κίνδυνο τερατογένεσης.

Η προπρανολόλη (Propranolol-Inderal) ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά στις μη εγκύους πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στη διάρκεια της κύησης αφού διερχόμενο από τον πλακούντα μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο ενδομήτριο υποξία και καθυστέρηση της ανάπτυξης του και στο νεογνό χαμηλό Apgar Score, υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία, και υπερχολερυθριναιμία. Η προπρανολόλη όπως και οι υπόλοιποι β-αδρενεργικοί αναστολείς πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρής μορφής υπερθυρεοειδισμό με ταχυκαρδία μεγαλύτερη των 120 παλμών /min, έντονες εφιδρώσεις και τρόμο. Η δοσολογία του φαρμάκου είναι 40 mg κάθε 6 ώρες για 3 εβδομάδες περίπου μέχρι να τεθεί υπό τον έλεγχο των παραγώνων της θειουρίας (προπυλθειουρακίλης) ή της ιμιδαζόλης (καρβιμαζόλης).

3.5. 1. Χορήγηση I¹³¹ στην εγκυμοσύνη

Η χορήγηση ιωδίου για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό και βρογχοκήλη στο έμβρυο. Η χορήγηση ιωδίου σε χαμηλή δόση 6-40 mg την ημέρα επιτρέπεται μόνο για μικρό χρόνο σε περιπτώσεις προετοιμασίας των ασθενών για χειρουργική επέμβαση ή στην αντιμετώπιση θυρεοτοξικής κρίσης. Σε περιπτώσεις χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου στην εγκυμοσύνη ο κίνδυνος βλάβης του θυρεοειδούς του εμβρύου είναι μικρός τις πρώτες 8 εβδομάδες της κύησης δεδομένου ότι ο εμβρυϊκός θυρεοειδής δεν προσλαμβάνει το ιώδιο μέχρι την δέκατη εβδομάδα κύησης. Όταν χορηγηθεί μετά την 8^η εβδομάδα κύησης υφίσταται κίνδυνος για το θυρεοειδή του εμβρύου με αποτέλεσμα την πρόκληση υποθυρεοειδισμού και συγγενούς κρετινισμού του νεογνού όπως και την ανάπτυξη κακοήθειας στη μετέπειτα ζωή του. Σε αυτή την περίπτωση συνίσταται διακοπή της κύησης και στις περιπτώσεις που δεν είναι αποδεκτή πρέπει να αποφασίζεται η θεραπεία του εμβρύου με τη χορήγηση θυροξίνης. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από την 32^η εβδομάδα με τη χορήγηση ενδοαμνιακά 500 μg θυροξίνης κάθε εβδομάδα μέχρι το τέλος της κύησης. Όταν χορηγείται ραδιενεργό ιώδιο εκτός κύησης πρέπει να αποφεύγεται η επίτευξη μιας εγκυμοσύνης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών προς αποφυγήν του θεωρητικού κινδύνου της χρωμοσωμιακής βλάβης και των γενετικών ανωμαλιών.

Η χειρουργική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση πρέπει να πραγματοποιείται στο δεύτερο τρίμηνο και εφόσον κριθεί απαραίτητο. Ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας τόσο στην προπυλθειουρακίλη όσο και στην καρβιμαζόλη, αν τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά ή και σε υποψία παρουσίας καρκίνου του θυρεοειδούς. Η

μέθοδος εκλογής παραμένει η θεραπεία με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Μετά τον τοκετό πρέπει να συνεχίζεται η θεραπεία ή να αποφασίζεται η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ή να διενεργείται χειρουργική επέμβαση [23]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1. Υποθυρεοειδισμός και εγκυμοσύνη

Ο υποθυρεοειδισμός είναι μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών είναι ελλιπής. Συνυπάρχει με εγκυμοσύνη σε συχνότητα 1:1600-2000 κυήσεις [37]. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή, που οφείλεται σε αυτοάνοση βλάβη του θυρεοειδούς αδένου, με παρουσία μικροσωματικών αυτοαντισωμάτων και σπανιότερα σε δευτεροπαθή που οφείλεται σε υποφυσιακή ή υποθαλαμική βλάβη. Στο πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό υπάρχουν δύο βασικοί υπότυποι, η ατροφική θυροειδίτιδα και η θυροειδίτιδα Hashimoto που αποτελεί το συνδυασμό της αυτοάνοσης θυροειδίτιδας και της βρογχοκήλης. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να είναι και ιατρογενής μετά από θυροειδεκτομή, θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή μακρά θεραπεία με ορισμένα φαρμάκα όπως είναι τα αντιθυρεοειδικά, το λίθιο και η αμιοδαρόνη. Επίσης πρόσκαιρος υποθυρεοειδισμός μπορεί να συνυπάρχει με την υποξία θυροειδίτιδα Queirvain και τη θυροειδίτιδα της λοχείας.

4.2. Διάγνωση υποθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη

Ο υποθυρεοειδισμός στην εγκυμοσύνη εκδηλώνεται σπάνια αφού η νόσος συνοδεύεται με υψηλό ποσοστό στέρωσης. Αναφέρεται ότι 7 στις 10 γυναίκες που πάσχουν από μυξοίδημα έχουν ανωοθυλακιορηκτικούς κύκλους. Στις περιπτώσεις όμως που συνυπάρχει με εγκυμοσύνη είναι συνήθως ήπιος μορφής και εκδηλώνεται με τα παρακάτω συμπτώματα:

- Αύξηση του βάρους της εγκύου παρά τη μείωση της όρεξης
- Μη ανοχή στο ψύχος, γεγονός ασύνηθες στην κύηση
- Δέρμα ξηρό και τραχύ
- Καταβολή δυνάμεων
- Δυσκοιλιότητα
- Οίδημα βλεφάρων
- Βράχνος φωνής
- Ελαττωμένο καρδιακό ρυθμό, ασυνήθη για την εγκυμοσύνη
- Τριχόπτωση
- Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
- Βρογχοκήλη που είναι παρούσα στους ασθενείς με θυροειδίτιδα ή νόσο που οφείλεται σε ενζυμική διαταραχή, ενώ είναι απύση στην πρωτοπαθή ατροφική μορφή
- Συχνά ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι η κακοήθης αναιμία, η λεύκη του δέρματος και ο διαβήτης τύπου 1.

Η διάγνωση βασίζεται στην ανεύρεση χαμηλών επιπέδων της ελεύθερης T4. Τα επίπεδα της T4 και T3 μπορεί να είναι χαμηλά ή φυσιολογικά, αλλά αυτό είναι αποτέλεσμα της αύξησης της TBG που παρατηρείται στην κύηση. Επίσης ο FTI μπορεί να προσδιορίζεται μειωμένος ή ακόμη να παρουσιάζεται με φυσιολογικές εκτός κύησης τιμές με αποτέλεσμα στις περιπτώσεις που η TBG είναι υψηλή να παρουσιάζονται από τον FTI ψευδώς αυξημένες τιμές της ελεύθερης T4. Στις περιπτώσεις με χαμηλή ή φυσιολογική τιμή FTI πρέπει να προσδιορίζεται η TSH η οποία παρουσιάζεται αυξημένη στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό. Για αποφυγή ψευδών συγκεντρώσεων TSH λαμβάνεται υπόψη και η τιμή HCG. Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη γίνεται με τον έλεγχο TSH, FT4, FT3 και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.

4.3. Επίδραση της κύησης στη νόσο

Συνήθως απαιτείται αύξηση της δόσης κατά 50% και παρακολουθείται ελεύθερη T4, TSH και αντισωμάτων.

4.4. Επίδραση της νόσου στην κύηση

Σε σοβαρές περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού χωρίς την απαιτούμενη θεραπευτική αγωγή εκδηλώνεται ολιγομηνόρροια, ανωορρηξία και στείρωση που οφείλονται στα υψηλά επίπεδα της προλακτίνης που προκαλούνται από την αυξημένη TSH. Στις περιπτώσεις δε που επιτυγχάνεται μια εγκυμοσύνη υπάρχει κίνδυνος για αυτόματη αποβολή. Μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ιστορικό αυτόματων αποβολών και χαμηλές τιμές των θυρεοειδικών ορμονών ήταν ευθυρεοειδικές και συνεπώς δεν έπασχαν από υποθυρεοειδισμό στη διάρκεια της κύησης. Οι σοβαρές μορφές του υποθυρεοειδισμού συνοδεύονται με υψηλό ποσοστό ενδομήτριων θανάτων, προωρότητας, συγγενών ανωμαλιών και μαιευτικών επιπλοκών όπως η πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, η προεκλαμψία και η αιμορραγία μετά τον τοκετό [43, 44]. Το έμβryo είναι εξαρτώμενο από τις θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας του μέχρις ότου να αρχίσει η αυτόνομη θυρεοειδική λειτουργία την 12^η εβδομάδα.

Έγκυοι με σοβαρό υποθυρεοειδισμό χωρίς θεραπευτική αγωγή μπορεί να γεννήσουν παιδιά με χαμηλό πνευματικό πηλίκo (Intelligent quotient –IQ) και νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση. Μεγάλη και παρατεταμένη ένδεια ιωδίου στην μητέρα προκαλεί μόνιμη εγκεφαλική βλάβη και νευρολογικός κρετινισμός. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι οι βαθμολογίες IQ ήταν φυσιολογικές ή προχωρημένες σε παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν

εμφανή υποθυρεοειδισμό στην πρώιμη εγκυμοσύνη και αποκαθιστούσαν τα επίπεδα FT4 κατά 20 εβδομάδες κύησης [45]

Μελέτες στόχευαν στην διερεύνηση εάν ο υποθυρεοειδισμός ή γενικότερα η υποθυροξιναιμία (χαμηλή FT4 και φυσιολογική TSH) της μητέρας μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου δεδομένου ότι ο θυρεοειδής του εμβρύου δεν λειτουργεί πλήρως μέχρι το μέσο της κύησης. Εξετάζοντας τις θυρεοειδικές ορμόνες σε 25.216 εγκύους βρήκαν ότι 62 γυναίκες είχαν υψηλά επίπεδα TSH [46]. Στη συνέχεια μελέτησαν τη νευροαναπτυξιακή κατάσταση των απογόνων των μητέρων με υποθυρεοειδισμό στην ηλικία των 7-9 χρονών. Τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το αν ο υποθυρεοειδισμός της μητέρας θεραπευόταν κατά την κύηση. Τα μεγαλύτερα ελλείματα παρουσίαζαν τα παιδιά μητέρων που δεν ελάμβαναν θεραπεία. Το μέσο IQ των παιδιών αυτών ήταν 7 μονάδες χαμηλότερο και 19% των παιδιών σε αντίθεση με 5% των μαρτύρων είχε IQ 85 μονάδες ή χαμηλότερο. Σχεδόν ταυτόχρονα άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αν η FT4 της μητέρας κατά την 12^η εβδομάδα κύησης είναι $< 10^{11}$ εκατοστιαία θέση, οι απόγονοι τους έχουν σε ηλικία 10 μηνών δείκτη ψυχοκινητικής ανάπτυξης κατά 10 μονάδες χαμηλότερο που αντιστοιχεί σε αναπτυξιακή καθυστέρηση 1 μήνα [47]. Εάν η υποθυροξιναιμία διορθωθεί νωρίς κατά την κύηση δεν παρατηρείται καθυστέρηση [48]. Στην ίδια έρευνα εξετάστηκαν 108 νεογέννητα που οι μητέρες τους είχαν χαμηλή FT4 $< 10^{11}$ Ε.Θ. κατά την 12^η εβδομάδα κύησης και 96 νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν φυσιολογικά επίπεδα FT4. Η θυρεοειδική λειτουργία των μητέρων ελέγχθηκε επίσης κατά την 24^η και 32^η εβδομάδα κύησης. Νευροαναπτυξιακή έγινε στα νεογνά στην ηλικία των 3 εβδομάδων ζωής με την κλίμακα ελέγχου της συμπεριφοράς του νεογνού NBAS (Neonatal Behavioral Assessment Scale). Τα νεογνά των γυναικών με υποθυροξιναιμία κατά την 12^η εβδομάδα κύησης βαθμολογήθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στο δείκτη προσανατολισμού της κλίμακας NBAS από τους μάρτυρες. Τα επίπεδα της FT4 και της TSH αργότερα στην κύηση δεν σχετίζονται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

4.5 Αντιμετώπιση και Θεραπεία

Όταν διαγνωσθεί η παρουσία υποθυρεοειδισμού στη διάρκεια της κύησης πρέπει αμέσως να χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση θυροξίνης (Thyroxine-T4, Thyro4, Thyrhormone) σε δόση 100-200μg την ημέρα από το στόμα κάθε πρωί την 1^η εβδομάδα και ακολούθως παρακολουθείται κάθε 4-6 εβδομάδες. Σε περιπτώσεις που η FT4 και η TSH δεν ανευρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα η δόση μπορεί να αυξηθεί

μετά την παρέλευση ενός μηνός. Ο προσδιορισμός των ορμονών είναι απαραίτητος κάθε μήνα μέχρι το τέλος της κύησης διότι η έγκυος κερδίζει συνεχώς βάρος και η δόση θυροξίνης συνεχώς αυξάνεται. Οι θυροειδικές ορμόνες πρέπει να κυκλοφορούν σε φυσιολογικά επίπεδα αφού τόσο στην ενδομήτρια ζωή και μετέπειτα προάγουν τη σωματική αύξηση, την εξέλιξη και τη λειτουργία των διαφόρων ιστών και ιδιαίτερα του ΚΝΣ.

Σε περίπτωση που ο υποθυρεοειδισμός υπάρχει πριν την εγκυμοσύνη πρέπει να υπάρχει αύξηση κατά 30-50 % της δόσης πριν την κύηση. Η ανάγκη αύξησης της δόσης εκδηλώνεται από την 4^η-8^η εβδομάδα κύησης και φυσικά εξατομικεύεται [49]. Στόχος είναι η διατήρηση της τιμής της TSH κάτω των 2.5mIU/ml. Το εύρος της αύξησης εξαρτάται από τη διάγνωση αλλά και από τη δόση πριν την κύηση π.χ. το εύρος είναι σαφώς μικρότερο στις περιπτώσεις αγωγής καταστολής μετά ολική θυροειδεκτομή για καρκίνο θυροειδούς. Η παρακολούθηση των επιπέδων της TSH πρέπει να γίνεται ανά 4-6 εβδομάδες. Στις περιπτώσεις διαφοροποίησης της δόσης η επανεκτίμηση πρέπει να γίνει στις 4 εβδομάδες.

Υποθυροειδικές έγκυοι που λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή αντιμετωπίζονται στη διάρκεια του τοκετού όπως και οι υπόλοιπες φυσιολογικές περιπτώσεις. Προσοχή χρειάζεται στη χρήση ηρεμιστικών και αναλγητικών φαρμάκων διότι λόγω του υποθυρεοειδισμού μεταβολίζονται βραδέως και μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα στην ανάνηψη του νεογνού, εφόσον χορηγηθούν σε χρόνο βραχύ πριν το τοκετό. Μετά τον τοκετό η δόση πρέπει να επανέλθει στα φυσιολογικά (προ της κύησης) κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων εβδομάδων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1. Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα και εγκυμοσύνη

Η θυρεοειδίτιδα είναι νόσος του θυρεοειδούς αδένου που προκαλείται από την απάντηση του θυρεοειδή σε διάφορα ερεθίσματα, τα οποία μπορεί να είναι εξωγενή (μικρόβια ή ιοί) ή κυρίως ενδογενή (αυτοάνοσα κατά 90%). Μια κλινικά χρήσιμη ταξινόμηση της θυρεοειδίτιδας βασίζεται στην έναρξη και στη διάρκεια της νόσου και χωρίζονται σε οξείες, υποξείες και χρόνιες. Οι αιτίες της θυρεοειδίτιδας παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Αιτίες θυρεοειδίτιδας [50]

ΑΙΤΙΕΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ
Οξείες Βακτηριακή λοίμωξη: ειδικά σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος και εντεροβακτηρίδιο Μυκητιασική λοίμωξη: ασπέργιλλος, candida, coccidioides, ιστόπλασμα, πνευμονοκύστη Ακτινική θυρεοειδίτιδα, θεραπεία με I 131 Αμυοδαρόνη (μπορεί επίσης να είναι υποξεία ή χρόνια)
Υποξείες Θυρεοειδίτιδα de Quervain Ιογενής (ή κοκκιοματώδης) θυρεοειδίτιδα Σιωπηρή θυρεοειδίτιδα (συμπεριλαμβανομένης αυτής μετά τον τοκετό) Μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη
Χρόνιες Αυτοάνοση: εστιακή θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ατροφική θυρεοειδίτιδα Θυρεοειδίτιδα Riedel Παρασιτική θυρεοειδίτιδα: εχινόκοκκίαση, στρογγυλοειδίωση, κυστικέρκωση Τραυματική: μετά από ψηλάφηση

5.2. Διάγνωση

Η οξεία θυρεοειδίτιδα είναι σπάνια και οφείλεται σε πυογόνο λοίμωξη του θυρεοειδούς. Η διαφορική διάγνωση του θυρεοειδικού πόνου περιλαμβάνει την υποξεία ή σπάνια χρόνια θυρεοειδίτιδα, την αιμορραγία μέσα σε κύστη, το κακοήθες λέμφωμα και σπάνια την προκαλούμενη από αμυοδαρόνη θυρεοειδίτιδα ή την αμυλοείδωση. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνήθως αυξάνονται αλλά η θυρεοειδική λειτουργία είναι φυσιολογική. Η βιοψία με FNA δείχνει διήθηση με λεμφοκύτταρα, η καλλιέργεια του δείγματος μπορεί να ανακαλύψει τον μικροοργανισμό.

Η υποξεία θυρεοειδίτιδα ορίζεται έως θυρεοειδίτιδα de Quervain, κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα ή ιογενής. Είναι μια αυτοπεριοριζόμενη αντιδραστική φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένου σε προηγηθείσα ίωση του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Περίπου τα 2/3 των ασθενών με τη νόσο έχουν το γονότυπο HLA-B35 γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου. Η ασθενής συνήθως παρουσιάζει ένα επίμονο και διογκωμένο θυρεοειδή συνοδευόμενο μερικές φορές από πυρετό. Μπορεί να υπάρχουν χαρακτηριστικά θυρεοτοξίκωσης ή υποθυρεοειδισμού ανάλογα με την φάση της πάθησης. Αδιαθεσία και συμπτώματα λοίμωξης μπορεί να προηγούνται μερικές εβδομάδες από των χαρακτηριστικών του θυρεοειδή ή η έναρξη να είναι οξεία χωρίς φανερό προηγούμενο. Η ασθενής παραπονιέται για ερεθισμό λαιμού και η εξέταση αποκαλύπτει μικρή βρογχοκήλη η οποία είναι εξαιρετικά ευαίσθητη. Ο πόνος συχνά αντανακλά στη γνάθο ή στο αυτί. Η διάγνωση της υποξείας θυρεοειδίτιδας συχνά παραβλέπεται γιατί τα συμπτώματα μπορούν να μιμηθούν την φαρυγγίτιδα.

Η χρόνια θυρεοειδίτιδα διαπιστώνεται σε 20% έως 40% των ιστολογικών εξετάσεων σε ευθυρεοειδικά άτομα και συνδυάζεται με ορολογικές ενδείξεις αυτοανοσίας ιδιαίτερα σε παρουσία αντισωμάτων TPO. Η συνηθέστερη κλινικά εμφανής αίτια της χρόνιας θυρεοειδίτιδας είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Πρόκειται για μια αυτοάνοση διαταραχή η οποία συχνά εμφανίζεται ως μια συμπαγής ή σκληρή βρογχοκήλη ποικίλου μεγέθους. Επίσης η θυρεοειδίτιδα του Riedel είναι μια σπάνια διαταραχή που παρουσιάζεται με μια ύπουλη ανώδυνη βρογχοκήλη με τοπικά συμπτώματα που οφείλονται σε πίεση του οισοφάγου, της τραχείας, των φλεβών του λαιμού και του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Η βρογχοκήλη είναι σκληρή, μη ευαίσθητη, συχνά ασύμμετρη θέτοντας την υποψία για κακοήθεια. Η διάγνωση απαιτεί ανοικτή βιοψία καθώς η βιοψία με FNA είναι συνήθως μη βοηθητική.

5.3. Αντιμετώπιση και Θεραπεία

Έως και 15% των νέων γυναικών έχουν αυξημένα αντισώματα εναντίον του θυρεοειδούς και χρόνια θυρεοειδίτιδα. Σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές η υπογονιμότητα, θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα ανευρίσκονται σε ποσοστά σε 17-30%

Ιστορικό χρόνιας θυρεοειδίτιδας με πολύ αυξημένα αντισώματα σχετίζεται με υπογονιμότητα καθώς και διπλάσια σχεδόν πιθανότητα αποβολής στο πρώτο τρίμηνο. Μια γυναίκα που έχει θυρεοειδίτιδα Hashimoto, θα πρέπει, αν σχεδιάζει μια εγκυμοσύνη, να συζητήσει με τον ιατρό της ποια πρέπει να είναι τα ιδανικά επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης για να ευνοηθεί η σύλληψη και αν θα χρειαστεί να ξεκινήσει θεραπεία με θυρεοειδική ορμόνη πριν την εγκυμοσύνη.

Εάν μια γυναίκα με θυρεοειδίτιδα μείνει έγκυος, θα πρέπει να παρακολουθείται η TSH κάθε μήνα γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [51]. Η έναρξη θεραπείας συστήνεται εάν η TSH είναι >2.5 IU/ml και θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα.

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να συστηθεί συστηματικός έλεγχος γυναικών για αντιθυρεοειδικά αντισώματα στην αρχή της εγκυμοσύνης. Παρόλα αυτά πρέπει να ελέγχουμε την παρουσία αντισωμάτων όταν:

- Σε ατομικό/οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας του θυρεοειδούς ή άλλων αυτοάνοσων παθήσεων (ιδίως ΣΔ τύπου 1)
- Σε ιστορικό υπογονιμότητας
- Σε ιστορικό αποβολών
- Παρουσία βρογχοκήλης
- Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη TSH >2.5 IU/ml

5.4. Θυρεοειδίτιδα και αποβολές

Ο υπερθυρεοειδισμός έχει ενοχοποιηθεί για τις καθ' εξιν αποβολές. Υπάρχει όμως συσχέτιση μεταξύ αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και καθ' εξιν αποβολών σε ευθυθυρεοειδικές γυναίκες; Σαν καθ' εξιν αποβολές ορίζονται δύο αποβολές ή συνεχόμενες αποβολές πριν την 20η εβδομάδα, ή τρεις συνολικά συνεχόμενες αυτόματες αποβολές.

Αν και σε μελέτες που έχουν γίνει υπάρχει διαφωνία μεταξύ της συσχέτισης θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και καθ' εξιν αποβολών, η ενδοκρινική δυσλειτουργία

ενοχοποιείται σ' ένα ποσοστό 15 - 20%. Ωστόσο έχει βρεθεί πως ασθενείς με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό θετικών αντιθυροειδικών αντισωμάτων.

Οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται για αντιθυροειδικά αντισώματα έτσι ώστε γυναίκες με θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα που όμως είναι ευθυροειδικές ίσως να πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με LT4 ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη για την πρόληψη του κινδύνου των καθ' έξιν αποβολών [52-54].

5.5. Θυροειδίτιδα της λοχείας

Οι γυναίκες με αυξημένα αντιθυροειδικά αντισώματα πριν την εγκυμοσύνη, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν θυροειδίτιδα της λοχείας, μια σχετικά οξεία διαταραχή του θυροειδούς που συνήθως εμφανίζεται 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό και μπορεί να προκαλέσει μεγάλες εναλλαγές στα επίπεδα των ορμονών και έντονα συμπτώματα μετά τον τοκετό όπως σημαντική κόπωση, νεύρα, κατάθλιψη και διαταραχή στο θηλασμό. Τυπικά η θυροειδίτιδα της λοχείας έχει 3 φάσεις: αρχικό υπερθυροειδισμό (6 εβδομάδες -3 μήνες μετά τον τοκετό), που ακολουθείται από υποθυροειδισμό (3- 9 μήνες μετά) και επιστροφή στην φυσιολογική λειτουργία (έως και 1 χρόνο μετά τον τοκετό), αν και ο υποθυροειδισμός μπορεί να είναι μόνιμος. Η θυροειδίτιδα της λοχείας μπορεί να επανεμφανισθεί σε μελλοντική εγκυμοσύνη. Ένα 30% αυτών των γυναικών μπορεί να αναπτύξει μόνιμο υποθυροειδισμό στο μέλλον [23].

Η υπερθυροειδική φάση του συνδρόμου μπορεί να είναι ασυμπτωματική όμως σε πολλές ασθενείς παρατηρούνται καταβολή, αύξηση της όρεξης και αδυναμία, απώλεια βάρους, δυσανεξία στο ψύχος, εφιδρώσεις και νευρικότητα. Η βρογχοκήλη στη φάση αυτή εμφανίζεται σε ποσοστό 50%. Η υπερθυροειδισμός υποχωρεί ή μεταπίπτει σε υποθυροειδισμό.

Η υποθυροειδική φάση μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται με συμπτώματα αύξησης του βάρους του σώματος, καταβολής και κατάθλιψης που πολλές φορές συγχέεται με την κατάθλιψη της λοχείας. Σε ποσοστό 80% υποχωρεί αυτόματα ενώ στο υπόλοιπο 20% παραμένει ως χρόνια πλέον νόσος ή αναπτύσσεται αυτοάνοση θυροειδίτιδα με την παρουσία πολύ υψηλών τίτλων αντιθυροειδικών αντισωμάτων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου αυτού στην υπερθυροειδική φάση είναι ασυμπτωματική και γίνεται με τη χορήγηση β-αδρενεργικών αναστολέων, ενώ στην υποθυροειδική φάση με τη χορήγηση θυροξίνης. Η θεραπεία πρέπει να διαρκεί 6 μήνες και πριν τη διακοπή της επιβάλλεται ο έλεγχος της ασθενούς, με τον προσδιορισμό της T3,

T4, T3RU, και της TSH. Τις περισσότερες φορές η νόσος είναι παροδική, υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από υψηλούς τίτλους μικροσωματικών αυτοαντισωμάτων και στις οποίες αναπτύσσεται μόνιμα υποθυρεοειδισμός [23].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1. Όζοι-βρογχοκήλη θυρεοειδούς και εγκυμοσύνη

Στη διάρκεια της κύησης είναι δυνατόν να διαγνωσθεί η παρουσία ενός μονήρους αδενώματος του θυρεοειδούς. Η ανακάλυψη του είναι σημαντική αφού υπάρχει πιθανότητα να συνοδεύεται με κακοήθεια σε ποσοστό 10-40%. [24]. Οι όζοι θυρεοειδούς είναι μικρά «ογκίδια» που δημιουργούνται μέσα στον αδένα και είναι καλοήγη (μη καρκινικά) στο 95% των περιπτώσεων. Ένα μικρό ποσοστό όζων (~10%) μπορεί να παράγει αυξημένες ποσότητες ορμονών και να προκαλέσει υπερθυρεοειδισμό. Εάν ο όζος παραμένει σταθερός μέχρι το μέσον της κύησης ή η διάγνωση γίνει στο 3ο τρίμηνο, η επέμβαση μπορεί να προγραμματισθεί αμέσως μετά τον τοκετό αφού δεν φαίνεται να επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα. Όσον αφορά την επίδραση της εγκυμοσύνης στους όζους του θυρεοειδούς έχει βρεθεί από μελέτες αύξηση του μεγέθους όζων που προϋπάρχουν καθώς και ανάπτυξη νέων όζων, πιθανόν λόγω της ανεπάρκειας ιωδίου που συμβαίνει συχνά κατά την κύηση [55].

6.2. Διάγνωση

Εάν στο ιστορικό της ασθενούς εγκύου αναφέρεται ακτινοβολήση του τραχήλου ή του θώρακα στην παιδική ηλικία τότε η πιθανότητα να υποκρίπτεται κακοήθεια στον όζον είναι μεγάλη και επιβάλλεται η χειρουργική αφαίρεση του.

Αν ένας όζος ανακαλυφθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην φυσική εξέταση ή αν υπάρχει από πριν (και δεν έχει γίνει απαραίτητος έλεγχος) θα πρέπει να γίνει ένας υπέρηχος θυρεοειδούς για να αξιολογηθεί το ακριβές του μέγεθος και το αν είναι συμπαγής ή κυστικός (γεμάτος με υγρό). Ανάλογα με τα αποτελέσματα των υπερήχων μπορεί να συσταθεί διαγνωστική παρακέντηση του όζου (βιοψία) ή απλά παρακολούθηση και επανέλεγχος μετά την κύηση. Συνήθως οι όζοι του θυρεοειδούς δεν επηρεάζουν την λειτουργία του θυρεοειδούς ούτε την κύηση, οπότε μπορούμε να αναβάλουμε την αντιμετώπιση τους για μετά τον τοκετό. Στην περίπτωση που η παρακέντηση του όζου είναι ύποπτη, χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς μπορεί να γίνει με ασφάλεια στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Με την βοήθεια των υπερήχων ανακαλύπτονται οι κυστικές μορφές. Στις περιπτώσεις αυτές συνίσταται η δια βελόνης παρακέντηση και η κυτταρολογική εξέταση του

λαμβανόμενου υγρού. Στις συμπαγείς μορφές γίνεται επίσης βιοψία δια βελόνης. Η ανεύρεση υψηλών τιμών της θυρεοσφαιρίνης (>100 μg/l) συνηγορεί για την παρουσία κακοήθειας.

6.3. Αντιμετώπιση και θεραπεία

Η αντιμετώπιση των όζων του θυρεοειδούς εξαρτάται από το αν οι όζοι αυτοί είναι κακοήθεις (καρκίνος) ή όχι.

Χειρουργείο για την αφαίρεση του θυρεοειδούς μπορεί να χρειαστεί

- αν ένας ή περισσότεροι όζοι είναι κακοήθεις ή ύποπτοι για κακοήθεια ή
- αν μεγαλώνουν πολύ γρήγορα ή
- αν υπάρχουν και ύποπτοι λεμφαδένες στο λαιμό.

Σε θετικό αποτέλεσμα βιοψίας για την παρουσία κακοήθειας ακολουθείται η θεραπευτική αγωγή που εφαρμόζεται και εκτός κύησης με λήψη θυροξίνης και παρακολούθηση και αφαίρεση στο δεύτερο τρίμηνο αν κριθεί απαραίτητο.

Ασφαλής περίοδος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για να γίνει το χειρουργείο είναι το δεύτερο τρίμηνο (4ος-6ος μήνας). Οι γυναίκες που φοβούνται να κάνουν χειρουργείο μπορούν στις περισσότερες περιπτώσεις να περιμένουν μετά τον τοκετό καθώς οι περισσότεροι τύποι καρκίνου του θυρεοειδούς εξελίσσονται πολύ αργά και μια μικρή καθυστέρηση στην χειρουργική αφαίρεση δεν επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση.

Χειρουργικά πρέπει να αντιμετωπίζονται και όλες οι περιπτώσεις θυρεοειδικών όζων που συνοδεύονται με την παρουσία αλλαγής φωνής, σκληρού και δυσκίνητου όζου, και συνδρόμου Homer μετά διογκωμένου λεμφαδένα. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις δεν επιβάλλεται η άμεση χειρουργική θεραπεία αλλά η διερεύνηση της κατάστασης με τον προσδιορισμό αρχικά της T3 και T4, για τον αποκλεισμό της παρουσίας ενός τοξικού αδενώματος.

Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή που θηλάζουν, δεν μπορούν να κάνουν θεραπεία με I^{131} για καρκίνο θυρεοειδούς.

Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η εγκυμοσύνη προκαλεί υποτροπή του καρκίνου σε γυναίκες που είχαν θεραπευτεί με επιτυχία στο παρελθόν. Αν μια γυναίκα έχει ιστορικό με καρκίνο του θυρεοειδούς και έχει κάνει θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο στο παρελθόν, θα πρέπει να περιμένει ένα διάστημα 12 μηνών πριν μείνει έγκυος με ασφάλεια. Η διακοπή της κύησης συνίσταται στις περιπτώσεις που υπάρχουν μεταστάσεις της νόσου ή όταν η ασθενής έγκυος έχει υποβληθεί σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο τουλάχιστον τους 12 πρώτους μήνες από τη λήψη του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας επηρεάζει τη γονιμότητα της γυναίκας, την εξέλιξη της κύησης, τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και την υγεία της μητέρας και του νεογνού. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα για την μητέρα και το έμβryo. Το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι πολύ σημαντικό για το έμβryo γιατί σε αυτό το διάστημα αναπτύσσονται τα όργανα του εμβρύου. Οι θυρεοειδικές ορμόνες T3, T4 είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου αφού διεγείρουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, ρυθμίζουν το μεταβολισμό, των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπιδίων, συμβάλλουν στη θερμορύθμιση, προάγουν την ωρίμανση του εγκεφάλου και του νευρομυϊκού συστήματος.

Οι διαταραχές του θυρεοειδή αδένος ταξινομούνται ως υπερέκκριση ή υποέκκριση θυρεοειδικών ορμονών, δηλαδή την υπέρμετρη ή την μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδή αδένος αντίστοιχα. Οι διαταραχές διακρίνονται σε πρωτοπαθείς οι οποίες οφείλονται σε διαταραχή του ίδιου του θυρεοειδή και δευτεροπαθείς όπου επηρεάζεται η λειτουργία του εξαιτίας της αυξημένης ή μειωμένης παραγωγής της TSH ορμόνης. Τα κυριότερα νοσήματα του θυρεοειδούς είναι ο Υπερθυρεοειδισμός (θυρεοτοξίκωση), που προκαλείται από την περίσσεια των θυρεοειδικών ορμονών (μυξοίδημα), ο Υποθυρεοειδισμός που προκαλείται από την έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών, οι θυρεοειδίτιδες φλεγμονές του θυρεοειδούς αδένος που προκαλείται από την απάντηση του θυρεοειδή σε διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα, τα οποία μπορεί να είναι εξωγενή (μικρόβια ή ιοί) ή ενδογενή (αυτοάνοσα) και οι όζοι του θυρεοειδούς αδένος.

Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσο θα πρέπει να επανακτιμάται στην κύηση δεδομένου ότι χρειάζεται αναπροσαρμογή του είδους και της δοσολογίας της φαρμακευτικής αγωγής. Η προσπάθεια επίτευξης ευθυρεοειδισμού στην κύηση είναι απαραίτητη για την ομαλή έκβαση της κύησης τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo.

Το φυσιολογικό εύρος διακύμανσης της TSH είναι πρώτο τρίμηνο 0.1-2.5 mU/l, για το δεύτερο τρίμηνο 0.2-3 mU/l και το τρίτο τρίμηνο 0.3-3 mU/l ή 0.3-3.5 mU/l. Η ελάχιστη δόση για το ιώδιο είναι 250 mg/ημέρα. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποθυρεοειδισμού στο έμβryo μπορεί να αυξηθεί αν η πρόσληψη ιωδίου από τη διατροφή ή και των συμπληρωμάτων ξεπερνάει τα 500 mg/ημέρα.

Στον υπερθυρεοειδισμό η έναρξη της θεραπείας γίνεται με 150 mgx3 την ημέρα προπυλθειουρακίλης ή 15 mgx3 την ημέρα καρβιμαζόλης για χρονικό διάστημα 4-5

εβδομάδων και ακολούθως ρυθμίζεται η δόση. Για τις έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες προτιμάται η λήψη προπυλθειουρακίλη γιατί η μεθιμαζόλη/καρβιμαζόλη εμφανίζει πιθανό κίνδυνο τερατογένεσης.

Όταν διαγνωσθεί η παρουσία υποθυρεοειδισμού στη διάρκεια της κύησης πρέπει αμέσως να χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση θυροξίνης (Thyroxine-T4, Thyro4, Thyghormone) σε δόση 100-200μg την ημέρα από το στόμα κάθε πρωί την 1^η εβδομάδα και ακολούθως η δοσολογία προσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος της εγκύου.

Εάν μια γυναίκα με θυρεοειδίτιδα μείνει έγκυος, θα πρέπει να παρακολουθείται η TSH κάθε μήνα γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η έναρξη θεραπείας συστήνεται εάν η TSH είναι >2.5 IU/ml και θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.

Με την βοήθεια των υπερήχων ανακαλύπτονται οι κυστικές μορφές των όζων. Στις περιπτώσεις αυτές συνίσταται η δια βελόνης παρακέντηση και η κυτταρολογική εξέταση του λαμβανόμενου υγρού. Στις συμπαγείς μορφές γίνεται επίσης βιοψία δια βελόνης. Η ανεύρεση υψηλών τιμών της θυρεοσφαιρίνης (>100 μg/l) συνηγορεί για την παρουσία κακοήθειας. Σε θετικό αποτέλεσμα βιοψίας για την παρουσία κακοήθειας ακολουθείται η θεραπευτική αγωγή που εφαρμόζεται και εκτός κύησης. Στις περιπτώσεις που δεν αποκαλύπτονται ύποπτα κύτταρα ο θυρεοειδής πρέπει να καταστέλλεται με τη χορήγηση 0.2 mg θυροξίνης στη διάρκεια της κύησης και ο όζος να επαναξεετάζεται μετά τον τοκετό. Ασφαλής περίοδος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για να γίνει το χειρουργείο είναι το δεύτερο τρίμηνο (4ος-6ος μήνας).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy, *Endocr Dv*, 2007, 10, 62.
- 2) Glinoe D., Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynaecol*, 1997, 40, 102.
- 3) Bulow Pedersen I., Laurberg P, Knudsen, Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91,3830.
- 4) Levy RP, Newman D.M., Rejali L.S. The myth of goiter in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1980, 137, 701.
- 5) Drake R. L., Vogl W., Mitchell A.W., 2007, *Gray's Ανατομία*, 1^{ος} τόμος, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα.
- 6) Ovalle W., Nahirney P., Netter F. *Ιστολογία*, Εκδ. Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2011
- 7) Παρασκευάς Γ.Κ., 2008, *Ανατομία του ανθρώπου*, Εκδόσεις Univrsity Studio Press, Θεσσαλονίκη.
- 8) Hansen J. T., Koepfen B.M., 2004, Netter F.H., *Φυσιολογία του ανθρώπου*, 3^{ος} τόμος, Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδης, Αθήνα.
- 9) Καμμάς Α. *Μαθήματα ανατομικής*. Εκδόσεις Βήτα. Αθήνα.2006
- 10) Pankow BB. Adult human thyroid weight, *Health. Physics*. 1985. 49:1097-1103.
- 11) Hegerous L. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy woman. *Am.J Obstet. Gynecol* 1986, 155: 142-145
- 12) Hanson GA. Thyroid gland morphology in young adults. *Surgery*. 1983, 94:984-988
- 13) Whitehead S and Miell J. 2013. *Clinical Endocrinology*, Scion Publishing
- 14) Τσατσούλης Α., Λάσπα Ε., Φούντας Α., *Σύγχρονο Εγχειρίδιο Ενδοκρινολογίας* , Αθήνα, Εκδόσεις Κάλλιπος, 2015.
- 15) Παπαϊωάννου Α., Πλαγεράς Π., *Εξειδικευμένα Θέματα Κλινικής Χημείας*, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης-Broken Hill Publishers LTD, Αθήνα, 2012.
- 16) Mulroney S.E., Myers A.K., Netter F.H., *Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου*, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2010
- 17) Barrett K.E., Barman S.M., Boitano S., Brooks H., *Ganong's Ιατρική Φυσιολογία*, Εκδόσεις Broken Hill Ltd, Nicosia, Cyprus, 2011

- 18) Χανιώτης Φρ., Φυσιολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2009
- 19) Γκίνη Μ., Συχνότητα εμφάνισης συνοσηρότητας παιδιών με συγγενή παιδιών με συγγενή υποθυρεοειδισμό, Διπλωματική εργασία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018.
- 20) Costanzo L.S., Φυσιολογία, 4^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός, Αθήνα, 2013
- 21) Boron W.F., Boupaer E.L., Ιατρική Φυσιολογία 2^{ος} τόμος, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2006
- 22) Guyton A.C., Φυσιολογία του Ανθρώπου, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2009.
- 23) Σαλαμαλέκης Ε. Παθολογία της κύησης. Τόμος Ι. Εκδόσεις Mendor 2008: 97-131.
- 24) Σαλαμαλέκης Ε, Κύσεις υψηλού κινδύνου, Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδης, 1995.
- 25) Carney, Leo A, Quinlan, Jeff D.; West, Janet M., Thyroid Disease in Pregnancy, *Obstet Gynecol*, 2002, 100(2), 388
- 26) Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR 1994 Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331:1072–1078
- 27) Thyroid Disease Manager, chapter 15, www.thyroidmanager.org
- 28) Marshall W, Bangert S. Κλινική Χημεία. 3η Ελληνική έκδοση. Broken Hill Publishers LTD. Κύπρος. 2011.
- 29) Μαστοράκος Γ., 2003, Ο θυρεοειδής αδένας στη γυναικεία αναπαραγωγή και εγκυμοσύνη, Κοινωνία & Υγεία ΙΙ, Συλλογικό Έργο Εκδόσεις Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, 107-115.
- 30) Γκιομίση Α. κ.α, 2007, Παθήσεις θυρεοειδούς και εγκυμοσύνη, Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας (3), 232-237.
- 31) American Thyroid Association/<https://www.Thyroid.org>
- 32) Jennifer Renae King, Ruben Lachica, Richard H., Lee et al, 2016, Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy. A review, *Obstetrical and Gynaecological Survey*, 7,11.
- 33) Νικολοπούλου Στ., Χ. Ηλίας Ι., 2011, Αυτοανοσία και εγκυμοσύνη .Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Πανελλήνια Ένωση Ενδοκρινολόγων, 14^{ος} κύκλος, Μετεκπαιδευτικά μαθήματα. Παθήσεις του θυρεοειδή, 365-380.
- 34) Σαλαμαλέκης Ε., Παθολογία της Κύησης, Τόμος Ι, εκδ. Mendor , Αθήνα, 2009
- 35) Goodwin TM, Hershman JM: Hyperthyroidism due to in-appropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997 40:32-44

- 36) Price A, Obel O, Cresswell J, Catch I, Rutter S, Barik S, Heller SR, Weetman AP 2001 Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. *Clin Chim Acta* 308:91–98
- 37) Κρεατσάς Γ., 2009, Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα.
- 38) Millar LK, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84:946–949
- 39) Korevaar T.I.M et al, The Risk of Preeclampsia According to High Thyroid Function in Pregnancy Differs by hCG Concentration *J. Clin Endocrinol Metab*, December 2016, 101(12):5037–5043
- 40) Brito JP, Jarzab B, Płaczkiwicz-Jankowska E. Thyrotoxicosis and Hyperthyroidism. *McMaster Textbook of Internal Medicine*, 2019
- 41) Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* Feb 2011;283(2):243-247
- 42) Τσατσούλης Α., 2015, Το ενδοκρινές πάγκρεας και ο ενεργειακός μεταβολισμός ΣΕΑΒ, Αθήνα.
- 43) Inversetti A., et. al, Severe Hypothyroidism Causing Pre-Eclampsia-Like Syndrome, *Case Reports in Endocrinology*, 2012
- 44) Smallridge R.C, Ladenson P.W., Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 6, 1 June 2001, Pages 2349–2353
- 45) Momotani N. et al, Neurodevelopment in Children Born to Hypothyroid Mothers Restored to Normal Thyroxine (T₄) Concentration by Late Pregnancy in Japan: No Apparent Influence of Maternal T₄ Deficiency, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 4, 1 April 2012, Pages 1104–1108
- 46) Haddow J.E, Palomaki G.E., et al, 1999, Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child, *N. Engl J. Med*, 341.
- 47) Pop VJ, Kujpens JL, et al, 1999, Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy, *Clin. Endocrinol.* 50.
- 48) Pop VJ, Brouwers EP, et al, 2003, Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development a 3 year old follow up, *Clin. Endocrinol.*
- 49) Τσουκνίδα, Νοσήματα θυρεοειδούς και κύηση, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018.
- 50) Harrison's Endocrinology, 2nd Edition, Lary Jameson, 2013, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. , Αθήνα.

- 51) Αργυρού Α. Διαιτητική πρόσληψη γυναικών με νοσήματα θυρεοειδούς, 2016.
- 52) Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC 2005 Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 106:1365–1371
- 53) Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ 2007 Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:765–770, Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy.
- 54) Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9-14)
- 55) Kung A. W. et al., The effect of pregnancy on thyroid nodule formation, *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1010-4

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο γενικό μέρος αυτής της διπλωματικής εργασίας έγινε περιγραφή της ανατομίας και φυσιολογίας του θυρεοειδούς αδένος καθώς και η βιοσύνθεση, μεταφορά και δράση των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4. Στη συνέχεια παρουσιάστηκαν οι φυσιολογικές μεταβολές του θυρεοειδούς αδένος κατά την κύηση.

Στο ειδικό μέρος της πτυχιακής γίνεται λεπτομερή περιγραφή των νοσημάτων του θυρεοειδούς στην κύηση. Η θυρεοειδική λειτουργία της εγκύου υφίσταται πολλές φυσιολογικές αλλαγές για να ανταπεξέλθει στις ανάγκες θρέψης του εμβρύου. Συχνή όμως είναι και η ανάπτυξη διαταραχών στην λειτουργία του θυρεοειδικού αδένος. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα για την μητέρα και το έμβρυο. Κατά τη διάρκεια ιδίως του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης που αρχίζει να σχηματίζεται ο θυρεοειδής αδένος του εμβρύου είναι πολύ σημαντικό να είναι σε επάρκεια οι θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας που διαπερνούν τον πλακούντα και φτάνουν στο έμβρυο. Έτσι αναλύονται τα θυρεοειδικά νοσήματα στην εγκυμοσύνη, η διάγνωση τους, οι επιπτώσεις στο έμβρυο και στη μητέρα και η προτεινόμενη θεραπεία τους.

Είναι γνωστό ότι η έλλειψη θυρεοειδικών ορμονών και ιωδίου κατά την εγκυμοσύνη επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου και οδηγεί σε προβλήματα κυρίως νευροψυχοκινητικής και διανοητικής ανάπτυξης. Απαραίτητος θεωρείται ο τακτικός έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας της εγκύου ώστε να αντιμετωπίζονται έγκαιρα τυχόν προβλήματα που θα προκύψουν. Η αντιμετώπιση εγκύων που η νόσος θυρεοειδή είναι ήδη διαγνωσμένη προ κύησης πρέπει να επανακτιμηθεί αφού πολύ πιθανόν η δοσολογία φαρμάκων να αυξηθεί.

SUMMARY

In the general part of this diploma thesis a description of the thyroid gland anatomy and physiology as well as the biosynthesis, transport and action of the thyroid hormones T3 and T4 were made. Physiological changes of the thyroid gland during pregnancy were then presented.

A detailed description of thyroid diseases in pregnancy is given in the specific part of the thesis. The thyroid function of the pregnant women undergoes many physiological changes to cope with the fetal feeding needs. However, the development of thyroid gland disorders is also common. Early identification and treatment of thyroid function disorders is particularly important since it involves increased morbidity for the mother and the fetus. In particular during the first trimester of pregnancy that begins to form the thyroid gland of the fetus, it is very important that mother's thyroid hormones penetrate the placenta and reach the fetus. Thus thyroid diseases in pregnancy, diagnosis, effects on the fetus and mother and their proposed treatment were analyzed.

It is well known that the lack of thyroid hormones and iodine during pregnancy affects the development of the fetus and leads to problems that have impact on neuropsychotic and mental development. It is necessary to thyroid function check up regularly in pregnancy in order to deal promptly with any problems that may arise. When thyroid disease is already diagnosed before pregnancy the therapy should be reassessed since it is likely that the dosage of drugs will increase.