

Θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό

Μ. Κήτα, Α. Σαρατζής

Ενδοκρινολογική Κλινική Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι σύνδρομο παροδικής ή μόνιμης διαταραχής της θυρεοειδικής λειτουργίας που εκδηλώνεται μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό και οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή του θυρεοειδούς αδένα. Η συχνότητά της κυμαίνεται από 1,1% έως 21,1% και υπάρχει γενετική προδιάθεση. Στην παθογένειά της παίζουν ρόλο ο τίτλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και κυρίως των αντιμικροσωμακών (ΤΡΟΑβ), το συμπλήρωμα, τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και η απόπτωση (κυτταρικός θάνατος). Εκδηλώνεται συνήθως ως υπερθυρεοειδισμός ακολουθούμενος από υποθυρεοειδισμό.

Κατά τη διάρκεια της κύησης συμβαίνουν σημαντικές ορμονικές μεταβολές στον οργανισμό της μητέρας, κύριος στόχος των οποίων είναι η δημιουργία ενός περιβάλλοντος σχετικής ανοσοκαταστολής ώστε

να μπορέσει να εγκατασταθεί και να αναπτυχθεί στη μήτρα το κύημα που έχει πατρικά αλλοαντιγόνα, τελείως ξένα για το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας. Το τίμημα αυτού του επιτυχημένου φυσικού πειράματος “αυτομεταμόσχευσης” όπως είναι η κύηση, αποτελεί η υπερλειτουργία και η υπεραπαντητικότητα του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας κατά τη λοχεία που οδηγεί στην εκδήλωση ή επιδείνωση αυτοάνοσων συνδρόμων ένα από τα οποία είναι και η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα.

Η αναγνώρισή της και η αντιμετώπισή της κρίνεται απαραίτητα διότι μπορεί να οδηγήσει σε νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις και σε μόνιμο υποθυρεοειδισμό.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (3): 112-120

Ο Paul Ehrlich το 1897 εισήγαγε τον όρο “τρόμο της αυτοδηλητηρίασης” (horror autotoxicus), για να περιγράψει την αδυναμία των ανοσολογικών μηχανισμών του οργανισμού να στραφούν ενάντια στον εαυτό του¹. Αν και επικράτησε αρχικά η εσφαλμένη θεωρία του “αδύνατου της αυτοανοσοποίησης”, όμως η έννοια της αυτοανοσίας είχε γεννηθεί. Από τότε έχει αναγνωριστεί πλέον μεγάλος αριθμός νοσημάτων αυτοάνοσης αιτιολογίας, ενώ σχεδόν κάθε όργανο και σύστημα του ανθρώπινου σώματος μπορεί να υποστεί αυτοάνοση βλάβη.

Η θυρεοειδική αυτοάνοση αποτελεί την πιο συχνή οργανοειδική αυτοάνοση διαταραχή. Η ταξινόμηση της θυρεοειδικής αυτοάνοσης περιλαμβάνει τους διάφορους τύπους της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και τη νόσο του Graves^{2,3}. Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα διακρίνεται στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και την ατροφική θυρεοειδίτιδα. Άλλη μορφή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας αποτελεί η σιωπηλή (ανώδυνη) θυρεοειδίτιδα η οποία υποδιαιρείται στη σποραδική θυρεοειδίτιδα και τη μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα².

Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι ένα σύνδρομο προσωρινής ή μόνιμης διαταραχής της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα που εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό και οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή του θυρεοειδούς. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί μετά από διακοπή της κύησης κατά την 5^η έως 20^η εβδομάδα. Συνήθως προηγείται μία φάση υπερθυρεοειδισμού, η οποία ακολουθείται από υποθυρεοειδισμό. Στην εμφάνισή της φαίνεται να παίζουν ρόλο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες³.

Το σύνδρομο του υποθυρεοειδισμού μετά τον τοκετό περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1948 από τον Robertson⁴. Οι Ginsberg και Walfish αναγνώρισαν το κλασσικό σύνδρομο αργότερα⁵, ενώ το 1976 οι Amينو και συν περιέγραψαν για πρώτη φορά την εμφάνιση παροδικής αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε 6 ασθενείς κατά την περίοδο της λοχείας ως ξεχωριστό σύνδρομο^{6,7} και το 1980 τόνισαν την κλινική του σημασία⁸.

Επιδημιολογία

Η συχνότητα της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας ποικίλει από 1,1% έως 21,1%⁹. Η μεγάλη διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης σε διάφορες μελέτες πιθανόν να οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, στο σχεδιασμό των μελετών και στη διάρκεια παρακολούθησης των λεχωίδων^{10,11}. Σε μία δική μας μελέτη επί 1596 λεχωίδων βρέθηκαν 83 γυναίκες με θετικά αντιμικροσωμακά αντισώματα (ΤΡΟΑβ), ποσοστό 5,21%, από αυτές ολοκλήρωσαν τη μελέτη οι 74 και εκδήλωσαν θυρεοειδίτιδα οι 38, ποσοστό 2,38%¹². Η συχνότητά της σε ιωδοπενικές περιοχές κυμαίνεται μεταξύ 5% έως 7%^{13,14}. Γυναίκες με ιστορικό θυρεοειδίτιδας σε προηγούμενη εγκυμοσύνη έχουν πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου σε επόμενη κύηση μέχρι και 67%¹⁵.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη. Ο Gerstein σε μία μελέτη σε 51 έγκυες γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι (οι 40 ολοκλήρωσαν το follow-up) διαπίστωσε διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας στις 10 από αυτές.

Οι 9 παρουσίασαν θυρεοειδίτιδα και 1 νόσο Graves στη διάρκεια 6 μηνών μετά τον τοκετό¹⁶. Οι Alvarez-Marfany και συν παρακολούθησαν 41 γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I για 31 μήνες μετά τον τοκετό, από τις οποίες οι 28 ολοκλήρωσαν τη μελέτη και οι 7 παρουσίασαν θυρεοειδίτιδα¹⁷. Η συχνότητά της όπως προκύπτει και από άλλες μελέτες στις ασθενείς αυτές φθάνει μέχρι και 15%.

Θυρεοειδικά αντιγόνα

Τα αυτοάνοσα θυρεοειδικά νοσήματα συνδέονται με μεταβολές της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, ενώ ειδικά αντιγόνα στόχοι εμπλέκονται στην οργανοειδική αυτοάνοση δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου.

Υπάρχουν τέσσερα καλά μελετημένα αντιγόνα του θυρεοειδούς, η θυρεοσφαιρίνη (Tg), η θυρεοειδική υπεροξειδάση (μικροσωματικό αντιγόνο, TPO), ο υποδοχέας της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και ο μεταφορέας ιωδίου^{18,19}.

Η Tg ανακαλύφθηκε το 1956, πρόκειται για μεγάλη υδατοδιαλυτή γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα θυλακιοειδή κύτταρα, είναι το κυριότερο συστατικό του κολλοειδούς και αποτελεί πρόδρομο ουσία των θυρεοειδικών ορμονών²⁰. Η σύνθεσή της διεγείρεται από την TSH, ενώ ο βαθμός ιωδιώσής της ποικίλει ανάλογα με το διαθέσιμο ιώδιο και την επάρκεια των μηχανισμών ιωδιώσης²¹. Η αντιγονικότητα του μορίου της Tg εξαρτάται και από το ποσοστό ιωδιώσής της²¹.

Η θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO), γνωστή και ως μικροσωματικό αντιγόνο, βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των θυλακιοειδών κυττάρων καθώς και ενδοκυττάρια^{22,23}. Είναι ένζυμο αποτελούμενο από μία αλυσίδα 933 αμινοξέων, που περιέχει ένα δισουλφιδικό δεσμό, η ακεραιότητα του οποίου είναι απαραίτητη για την αντιγονικότητα του μορίου της^{24,25}. Έχει ομοιότητες αλληλουχίας με άλλες υπεροξειδάσες του οργανισμού.

Ο υποδοχέας της TSH αποτελείται από δύο υπομονάδες A και B που συνδέονται με δισουλφιδικό δεσμό, ενώ ανήκει στην κατηγορία των υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνη G²⁶. Εντοπίζονται στη μεμβράνη των θυλακιοειδών κυττάρων και η σύνδεση της TSH στον υποδοχέα επάγει τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνοντας το κυκλικό-αδενομονοφωσφορικό οξύ(c-AMP) και ενεργοποιώντας ενδοκυττάρια πρωτεϊνικές κινάσες²⁷.

Θυρεοειδικά αυτοαντισώματα

Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα συσχετίζεται άμεσα με την παρουσία αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντιμικροσωματικών αντισωμάτων-TPOAb)²⁸⁻³⁰. Εάν μία έγκυος γυναίκα έχει θετικά αυτά τα αντισώματα η πιθανότητα να αναπτύξει μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα κυμαίνεται από 30% έως 52%³¹⁻³⁴. Τα αντισώματα αυτά φαίνεται να είναι επικρατέστερα των αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων, ο τίτλος τους είναι σαφώς υψηλότερος και είναι εύλογο να προσδιορίζονται σε εξέταση ρουτίνας μόνον αυτά³⁵. Στη διάρκεια

της κύησης είναι σε χαμηλά επίπεδα, αμέσως όμως μετά τον τοκετό οι τίτλοι τους αρχίζουν να αυξάνονται ταχέως και σημαντικά, παρόμοια με όλες τις ανοσοσφαιρίνες G. Επίσης τα TPOAb (αντιμικροσωματικά αντισώματα)- όχι όμως τα TgAb (αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα)- μπορούν να συνδέσουν το συμπλήρωμα³⁶.

Τα αντιμικροσωματικά αντισώματα (TPOAb) είναι πολυκλωνικά και ετερογενή, δεν αποτελούνται από αυστηρά συγκεκριμένο τύπο ελαφρών αλύσεων και μπορεί να ανήκουν στις 4 υποκλάσεις της IgG³⁷. Συνήθως είναι IgG4 και IgG1. Υπάρχει διαφορετικός αριθμός επιτόπων, από 2 μέχρι 6, στο μόριο της TPO για τη σύνδεση των TPOAb, ενώ οι θέσεις σύνδεσης εδράζονται στο υδρόφιλο τμήμα του μορίου της³⁸. Τα TPO αντισώματα, αν και είναι το συχνότερο εύρημα σε όλες τις αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, δεν φαίνεται να αποτελούν τον εκλυτικό παράγοντα της νόσου³⁵. Γενικά χρησιμοποιούνται ως δείκτες των αυτοάνοσων θυρεοειδοπαθειών.

Η έναρξη και η εξέλιξη της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας ήταν αποτέλεσμα τόσο του τίτλου των αντισωμάτων όσο και της ικανότητάς τους να ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος και την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)^{39,40}. Στοιχεία για τον παθογενετικό ρόλο των TPO αντισωμάτων που δεσμεύουν το συμπλήρωμα είναι αμφισβητούμενα. Η ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος (ένος σημαντικός μηχανισμός για τη λύση των κυττάρων στόχων στις ανοσολογικές διαδικασίες) συσχετίζεται με τις υποκλάσεις IgG1,2 και 3 των TPO αντισωμάτων. Οι Parks και συν χρησιμοποίησαν αμφότερα και τη δέσμευση του συμπληρώματος και το δείκτη ενεργοποίησης του κλάσματος C3 του συμπληρώματος για να εκτιμήσουν την αλληλεπίδραση του συστήματος του συμπληρώματος με τα συμπλέγματα αντιγόνου/αντισώματος του θυρεοειδούς. Μελέτησαν 152 γυναίκες με θετικά TPO αντισώματα και ίσο αριθμό με αρνητικά αντισώματα. Στην περίοδο μετά τον τοκετό 57 γυναίκες με θετικά αντισώματα παρέμειναν ευθυρεοειδικές, ενώ 73 εκδήλωσαν θυρεοειδίτιδα. Οι συγγραφείς απέδειξαν ότι η εμφάνιση και η βαρύτητα της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στις γυναίκες που εκδήλωσαν θυρεοειδίτιδα δεν ήταν μόνο αποτέλεσμα του τίτλου των αντισωμάτων αλλά και της ικανότητάς τους να αντιδρούν με το συμπλήρωμα και να το ενεργοποιούν^{39,40}.

Οι Jansson και συν βρήκαν σε μία μελέτη ότι οι γυναίκες που εκδήλωσαν υποθυρεοειδισμό είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα IgG1 TPO αντισωμάτων⁴¹, ενώ σε άλλες μελέτες βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα των IgG2 και IgG3 TPO αντισωμάτων σε ασθενείς που εκδήλωσαν υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό. Οι Weetman και συν δε βρήκαν διαφορές όσον αφορά την κατανομή των IgG υποκλάσεων των TPO αντισωμάτων μεταξύ των γυναικών που ανέπτυξαν θυρεοειδίτιδα και των μαρτύρων⁴². Αυτή τη στιγμή όμως δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη σημαντικότητα των υποκλάσεων των TPO αντισωμάτων στη

μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα. Συμπερασματικά, υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ΤΡΟ αντισωμάτων και της πιθανότητας ανάπτυξης μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας, αλλά αρκετές διαφωνίες όσον αφορά τον κύριο ρόλο τους στην παθογένειά της.

Κυτταρική ανοσία στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και τη μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα

Τα Τ λεμφοκύτταρα παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεια της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας⁴⁴⁻⁴⁷. Η βασική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η διάκριση των αυτοαντιγόνων από τα εξωγενή αντιγόνα και η εξουδετέρωσή τους. Στο σημείο αυτό ο ρόλος των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων CD4+ είναι σημαντικός. Τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα όταν έρχονται σε επαφή με αντιγόνα διαφοροποιούνται σε δύο υποκατηγορίες, τα TH1 και τα TH2 λεμφοκύτταρα. Τα TH1 εκκρίνουν κυρίως ιντερλευκίνη-2 (IL-2), ιντερφερόνη-γ (IF-γ), και παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), ρυθμίζοντας την κυτταρική ανοσία. Τα TH2 εκκρίνουν ιντερλευκίνες (IL-4,-5,-6 και -10), επηρεάζοντας τη χυμική ανοσία⁴⁸. Για να ενεργοποιηθούν τα Τ λεμφοκύτταρα απαιτούνται: α) το σήμα που προκύπτει από τη σύνδεση των υποδοχέων των Τ λεμφοκυττάρων (TCR) με τα αντιγόνα τα οποία εντοπίζονται στα ΜHC μόρια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και β) ένα συν-διεγερτικό σήμα. Για το σήμα αυτό είναι υπεύθυνες πρωτεΐνες επιφανείας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με κυριότερες εκπροσώπους τις B7.1 (CD80) και B7.2 (CD70). Οι B7.1 διεγείρουν την παραγωγή των TH1 λεμφοκυττάρων και οι B7.2 των TH2 λεμφοκυττάρων⁴⁹.

Τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα όταν έλθουν σε επαφή με αντιγόνα του θυρεοειδή διαφοροποιούνται σε TH1 και TH2 και εκκρίνουν ιντερλευκίνες και άλλες κυτταροκίνες. Τα Β λεμφοκύτταρα παράγουν αντιθυρεοειδικά αντισώματα (ΤΡΟ, Τg) μόνο εάν διεγερθούν από τα βοηθητικά TH2 λεμφοκύτταρα (CD4+) με τις κυτταροκίνες IL-4 και IL-5 που παράγονται από τα TH2⁵⁰. Τα αντισώματα αυτά στρέφονται εναντίον της υπεροξειδάσης, της θυρεοσφαιρίνης και των υποδοχέων της ΤSH. Η παρουσία τους καθορίζει τελικά τη φύση της λειτουργικής διαταραχής³. Εκτός αυτών παράγονται και άλλα αντισώματα έναντι στοιχείων της κυτταρικής μεμβράνης που, είτε δεσμεύουν το συμπλήρωμα, είτε προσελκύουν κύτταρα φονείς (NK) προκαλώντας κυτταρόλυση^{2,3}.

Τα βοηθητικά TH1 λεμφοκύτταρα (CD4+), διεγείρουν το κυτταροτοξικό σκέλος της ανοσολογικής απάντησης ενεργοποιώντας μακροφάγα και φυσικά κύτταρα φονείς (NK) με τη βοήθεια κυτταροκινών, κυρίως IFN-γ⁵¹. Τα φυσικά κύτταρα φονείς είναι μεγάλα λεμφοκύτταρα με διακριτά μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Τα κύτταρα αυτά φυσιολογικά καταστρέφουν καρκινικά ή ξένα προς τον οργανισμό κύτταρα χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίηση. Παράγοντες που τα ενεργοποιούν, εκτός από την IFN-γ, εί-

ναι οι κυτταροκίνες IL-2, IL-12 και IFN-α^{50,52}.

Στην ανοσολογική αντίδραση συμμετέχουν επίσης τα κατασταλτικά Τ λεμφοκύτταρα (CD8+). Τα CD8+ αναγνωρίζουν αντιγόνα στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων που σχετίζονται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) και κυρίως αντιγόνα HLA τάξης I. Στη συνέχεια εκκρίνουν τοξικούς παράγοντες που καταστρέφουν τα θυρεοειδικά κύτταρα⁵⁰.

Η επιβίωση των θυρεοειδικών κυττάρων που δέχονται την ανοσολογική επίθεση εξαρτάται μεταξύ άλλων από παράγοντες που επιταχύνουν ή επιβραδύνουν την απόπτωσή τους. Η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη πρωτεολυτικών ενζύμων (κασπάσες) που έχει ως τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή του κυττάρου⁵³⁻⁵⁵. Η σύνδεση υποδοχέων θανάτου με αντίστοιχους διαμεμβρανικούς συνδέτες τους αποτελεί βασικό τρόπο έναρξης της μετάδοσης του αποπτωτικού σήματος⁵⁶. Τα δύο πιο σημαντικά ζεύγη υποδοχέων-συνδέτων που έχουν μελετηθεί σε σχέση με τη θυρεοειδική αυτοάνοση είναι το Fas/Fas ligand (FasL) και το DR4-DR5 (TRAILR-1,TRAILR-2)/TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). Σήμερα πιστεύεται ότι τα θυρεοειδικά κύτταρα εκφράζουν καθολικά και συνεχώς Fas και DR4, DR5, αλλά τα αποπτωτικά μονοπάτια που ξεκινούν από τους υποδοχείς αυτούς παραμένουν υπό φυσιολογικές συνθήκες ανενεργά. Τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο επισπεύδει η διέγερση του υποδοχέα CD95 (Fas) από το συνδέτη του CD95L. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται καθοριστικής σημασίας για την καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα⁵⁷⁻⁶⁰. Η έκφραση των παραπάνω υποδοχέων επάγεται από τα ενεργοποιημένα Β και Τ λεμφοκύτταρα.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto είναι παρόμοια. Το θυρεοειδικό παρέγχυμα παρουσιάζει εκτεταμένη διήθηση από Τ-λεμφοκύτταρα (CD4+ και CD8+), μακροφάγα, κύτταρα φονείς (NK) και μερικά Β λεμφοκύτταρα. Ειδικά σε περιοχές που εκφράζουν τον CD95 (Fas) και τον συνδέτη του CD95L παρατηρείται εκτεταμένη κυτταρική βλάβη^{50,61}. Στις υπόλοιπες περιοχές μπορεί να διακριθούν ομάδες λεμφοκυττάρων (λεμφοξίδια) με σχετικά καλή αρχιτεκτονική των θυλακίων, τα οποία παρουσιάζουν ήπια επιθηλιακή υπερπλασία⁶¹.

Στη μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα τόσο τα τοπικά όσο και τα κυκλοφορούντα διεγερμένα Τ λεμφοκύτταρα είναι σημαντικά αυξημένα, κυρίως κατά την υπερθυρεοειδική φάση. Η πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδίτιδας σε γυναίκες με θετικά αντιμικροσωματικά αντισώματα έχει θετική συσχέτιση με τον αριθμό των κυκλοφορούντων διεγερμένων Τ λεμφοκυττάρων και κυττάρων φονέων. Στην ευθυρεοειδική και υποθυρεοειδική φάση είναι χαρακτηριστική η αύξηση των CD4+,

η μείωση των CD8+ και ο υψηλός λόγος CD4+ / CD8+ βοηθητικών λεμφοκυττάρων^{62,63}. Κατά την αποδρομή της θυρεοειδίτιδας παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των οργανοειδικών T λεμφοκυττάρων, που ενδεχομένως να οφείλεται σε απόπτωση μετά την έκθεση σε μεγάλη ποσότητα αντιγόνων⁶³.

Παθογένεια

Τα αυτοαντισώματα, αν και είναι ο ακρογωνιαίος λίθος των αυτοάνοσων θυρεοειδικών νοσημάτων, δε φαίνεται να αποτελούν την πρωταρχική αιτία για την έναρξη της θυρεοειδικής βλάβης.

Η διαδικασία πρόκλησης αυτοάνοσης θυρεοειδικής βλάβης διαιρείται, από μελέτες που έχουν γίνει σε μοντέλα πειραματόζωων, σε τρία κύρια στάδια⁶⁴.

Στο πρώτο στάδιο περιβαλλοντικοί παράγοντες (τοξίνες, μικροβιακοί παράγοντες, περίσσεια ιωδίου) σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα προκαλούν βλάβη ή νέκρωση στα θυρεοειδικά κύτταρα και απελευθέρωση αυτοαντιγόνων (αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού που αναγνωρίζονται ως ξένα). Τα μακροφάγα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα) μεταναστεύουν και διηθούν το θυρεοειδή αδένα και παρουσιάζουν τα θυρεοειδικά αντιγόνα στα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα^{3,4}.

Στο δεύτερο στάδιο θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της περιφερικής ανοχής και της ρύθμισής της από συνδεδεγμένα μόρια και εφόσον αυτή παρακαμφθεί, ενεργοποιούνται αυτοαντιδραστικά T λεμφοκύτταρα που αλληλεπιδρούν με τα αυτοαντιγόνα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κυτταρικής ή και χυμικής ανοσίας.

Υπό ορισμένες συνθήκες τα θυλακιοειδή κύτταρα, όταν διεγερθούν με ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) που προέρχεται από λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν διηθήσει το θυρεοειδή αδένα, μπορεί να εκφράσουν στην επιφάνειά τους MHC μόρια, οπότε μπορούν να γίνουν αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα. Στην περίπτωση αυτή η ανοσολογική βλάβη επιτείνεται από τα κύτταρα φονείς (NK), τα οποία προσβάλλουν τα θυλακιοειδή κύτταρα μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα NK ενεργοποιούνται από IL-2, IFNα, και κυρίως από IL-12. Στη μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα έχουν βρεθεί, σε διάφορες μελέτες, μεταβολές στον αριθμό και τη δραστηριότητα των NK κυττάρων, αλλά ο ρόλος τους στην πρόκληση της θυρεοειδίτιδας παραμένει αβέβαιος και χρειάζονται παραπέρα μελέτες⁶⁵.

Τα T λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε αντιγονο-ειδικά κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα (CD8+) και βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα TH1, TH2 (CD4+), τα οποία διαφεύγουν από την ανοσολογική ανοχή και προκαλούν στο τρίτο και τελευταίο στάδιο διήθηση του θυρεοειδούς από T και B λεμφοκύτταρα.

Η μεταβολή της ισορροπίας μεταξύ κατασταλτικών CD8+ και βοηθητικών CD4+ έχει ως αποτέλεσμα κλώνοι αντιγονο-ειδικών βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων να επιδρούν στα B-λεμφοκύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και παράγουν θυρεοειδικά αυτοαντισώματα^{2,3}. Επιπλέον, κυτταροτοξικά T-

λεμφοκύτταρα (CD8+) μπορούν απευθείας να προσβάλλουν τα θυλακιοειδή κύτταρα. Η επικοινωνία μεταξύ των ανοσορρυθμιστικών κυττάρων γίνεται μέσω κυτταροκινών (IL-1,-2,-4,-5,-6)⁶⁶.

Διαταράσσεται επίσης η ισορροπία μεταξύ TH1 και TH2 ανοσολογικής απάντησης, με επικράτηση των TH1 κυτταροκινών, ενεργοποίηση κυτταρικής ανοσίας, επαγωγή της έκφρασης Fas από τα θυρεοειδικά κύτταρα και ενεργοποίηση του μηχανισμού απόπτωσης των θυρεοειδικών κυττάρων που φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο ρόλο^{55,56,66}.

Γενετικές επιδράσεις

Διάφορα γονίδια καθορίζουν την ανοσολογική απάντηση στην οργανοειδική αυτοάνοση⁶⁷. Περισσότερο σημαντικά είναι τα γονίδια που εντοπίζονται στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Τα μόρια του MHC εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων που παρουσιάζουν τα αντιγόνα⁶⁸. Αυτά τα μόρια καθορίζουν την απάντηση των T-λεμφοκυττάρων απέναντι σε συγκεκριμένες πεπτιδικές δομές. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην κληρονομικότητα των μορίων HLA-DR3, DR4, DR5 του MHC και στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων του θυρεοειδούς⁶⁹. Πιθανολογείται ότι τα μόρια του MHC όπως επίσης και τα DQ αποτελούν δομές με ικανότητα παρουσίασης των θυρεοειδικών αντιγόνων TPO και Tg στα T-λεμφοκύτταρα.

Υπάρχουν και άλλα γονίδια μη-MHC, τα οποία σχετίζονται με την ανοσολογική απάντηση στην αυτοάνοση. Ένα από αυτά κωδικοποιεί την παραγωγή του κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q33 και αποτελεί ένα γενικό ρυθμιστή της ανοσολογικής απάντησης. Το CTLA-4 είναι μόριο με σημαντική κατασταλτική δράση στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Έχει πρόσφατα συσχετισθεί με την εμφάνιση νόσου Graves, οφθαλμοπάθειας και διαβήτη τύπου-1⁷⁰.

Όσον αφορά τη μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα, πολλοί συγγραφείς αναφέρουν ότι σχετίζεται με τα HLA-DR3, DR4, DR5. Το HLA-DR5, συγκεκριμένα, σχετίζεται με την ανάπτυξη μόνιμου υποθυρεοειδισμού, ενώ δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του CTLA-4 και της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας^{71,72}.

Κύηση και προδιάθεση για αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς

Κατά τη διάρκεια της κύησης, συμβαίνουν σημαντικές ορμονικές μεταβολές στον οργανισμό της μητέρας. Κύριος στόχος τους είναι η δημιουργία ενός περιβάλλοντος σχετικής ανοσοκαταστολής ώστε να μπορέσει να εγκατασταθεί και να αναπτυχθεί στη μήτρα το κύημα που διαθέτει πατρικές προεγκύστες γονίδια του συμπλεγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC), τελείως ξένα για το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας. Το τίμημα αυτού του πετυχημένου φυσικού πειράματος αυτομεταμόσχευσης όπως είναι η κύηση, αποτελεί

η υπερλειτουργία και η υπεραπαντητικότητα των ανοσολογικών μηχανισμών της μητέρας κατά τη λοχεία. Ως συνέπεια θεωρείται η έξαρση αυτοάνοσων νοσημάτων στη μητέρα αυτή την περίοδο⁶⁶.

Το ανοσοποιητικό σύστημα του πλακούντα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποδοχή του κύηματος. Σε πρόωρες και επιτυχείς κήσεις, ΝΚ κύτταρα – μη κανονικής μορφής (με έναν ιδιαίτερο φαινότυπο: CD56+ CD16- CD3-) - καθώς και μακροφάγα κύτταρα, συγκεντρώνονται στο φθαρτό υμένα. Τα κύτταρα αυτά δεν αναπτύσσουν σημαντική κυτταρολυτική δραστηριότητα στα τροφοβλαστικά κύτταρα του εμβρύου, παίζουν όμως σημαντικό ρόλο στις μορφογενετικές διαδικασίες που διεξάγονται στον πλακούντα και στη μείωση της τοπικής ανοσολογικής απάντησης. Οι λειτουργίες αυτών των “τοπικών” ανοσοποιητικών κυττάρων ελέγχονται από μόρια που προέρχονται από την έκφραση στα κύτταρα της τροφοβλάστης *MHC* – τάξης *I* γονιδίων - πατρικής προέλευσης, π.χ. *HLA-G*, από διάφορες πρωτεΐνες και από ορμόνες που παράγονται τοπικά και σχετίζονται με την κύηση^{66,73}. Αυτές περιλαμβάνουν το ένζυμο ινδολαμίνη 2,3 διοξυγενάση, που μετέχει στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, μία γλυκοπρωτεΐνη ειδική για την κύηση - που κωδικοποιείται από το γονίδιο *PSG11*, και τις ορμόνες προγεστερόνη, οιστραδιόλη (*E2*) και ανθρώπινη χοριονική γοναδοτροπίνη (*hCG*)⁷⁴. Η προγεστερόνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα ανοσορρύθμισης κατά την κύηση.

Οι δράσεις της προγεστερόνης στο ανοσοποιητικό ρυθμίζονται από ένα πρωτεϊνικό τμήμα μήκους 34 kDa το αποκαλούμενο παράγοντα αναστολής επαγόμενος από την προγεστερόνη (*PIBF*)⁷⁵. Αυτός ο παράγοντας εκκρίνεται από ενεργοποιημένα *T* – λεμφοκύτταρα που έχουν εκτεθεί σε προγεστερόνη και επηρεάζει τα ΝΚ και μακροφάγα κύτταρα του πλακούντα, αλλά και τα κυκλοφορούντα κύτταρα. Ο *PIBF* είναι επιφορτισμένος και με ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες, όπως τη ρύθμιση της έκφρασης της περφορίνης από τα ΝΚ κύτταρα⁷⁶. Ακόμη, επηρεάζει την ισορροπία *TH1/TH2* προκαλώντας αυξημένη παραγωγή *IL-3*, *IL-4*, *IL-10* και αντίστοιχα μειωμένη παραγωγή *IL-2* από τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η χορήγηση αντι – *PIBF* έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη απόκριση μέσω *TH1* (μειωμένη παραγωγή *IL-10* και αυξημένη παραγωγή *IFN-γ*) και υψηλότερα ποσοστά αποδοχής της κύησης από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας⁷⁷.

Η *E2* έχει αντίστοιχα αποτελέσματα στην ισορροπία μεταξύ *TH1/TH2*⁷⁸. Σε κλώνους *T*- λεμφοκυττάρων - εξειδικευμένων απέναντι σε αντιγόνα του νευρικού ιστού, η *E2* είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της έκκρισης *IL-10* μετά από αντίδραση με αντιγόνο⁷⁹.

Η επιδείνωση των αυτοάνοσων συνδρόμων του θυρεοειδούς (νόσος Graves, θυρεοειδίτιδα) στη διάρκεια της λοχείας φαίνεται να οφείλεται σε υπερδραστηριότητα των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών στη διάρκεια της κύησης. Γενικά υπάρχει η εντύπωση ότι διάφοροι παράγοντες, κυρίως ορμονικοί, ελαττώνουν τη δράση του σκέλους της ανοσίας που σχετίζεται με τα *TH1* λεμ-

φοκύτταρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν η αυτοάνοση καταστροφή του θυρεοειδούς προκαλείται μέσω *TH1* μηχανισμών, μία ανατροπή της ισορροπίας των *TH2* με τα *TH1* στην περίοδο της λοχείας θα μπορούσε να ερμηνεύσει την εκδήλωση της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας⁸⁰.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Για την ανάπτυξη θυρεοειδικής αυτοανοσίας έχουν ενοχοποιηθεί το ιώδιο, φάρμακα (αμιωδαρόνη, ιντερφερόνη- γ), ορμόνες, κάπνισμα, έντονο stress, και μικροβιακοί οργανισμοί (π.χ. *Yersinia Enterocolitica*). Το προσλαμβανόμενο ιώδιο σε μεγάλες ποσότητες ενέχεται στην παθογένεια των αυτοάνοσων θυρεοειδοπαθειών, αλλά δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στην εκδήλωση και τη σοβαρότητα της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας^{81,82}.

Διάφορες χημικές τοξίνες (π.χ. methylcholanthrene) όπως προκύπτει από διάφορες πειραματικές μελέτες σε ποντίκια οδηγούν σε αύξηση της αυτοάνοσης θυρεοειδικής βλάβης⁸³.

Τα θειοκυανικά από τον καπνό του τσιγάρου αποτελούν ισχυρό τοξικό παράγοντα γιατί μεταβολίζονται από το θυρεοειδή και είναι ικανά να αναστείλουν τη μεταφορά του ιωδίου. Επίσης ανταγωνίζονται την *TPO* στον υποδοχέα. Έτσι ίσως εξηγείται το γιατί το κάπνισμα οδηγεί σε νέκρωση των θυρεοειδικών κυττάρων και διαταραχές στο μεταβολισμό του θυρεοειδούς. Γυναίκες που καπνίζουν πάνω από 20 τσιγάρα ημερησίως φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης θυρεοειδίτιδας αλλά όχι μόνιμου υποθυρεοειδισμού⁸⁴.

Κλινική εικόνα

Η νόσος χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα κλινικής έκφρασης. Κλασικά εκδηλώνεται σε ποσοστό από 30% έως 39% των ασθενών αρχικά μία υπερθυρεοειδική φάση η οποία ακολουθείται από φάση υποθυρεοειδισμού και τελικά αποκατάσταση φυσιολογικής θυρεοειδικής λειτουργίας μέσα σε ένα χρόνο^{6,30}. Η νόσος μπορεί επίσης να εκδηλωθεί ως παροδικός υπερθυρεοειδισμός σε ποσοστό 35% ή παροδικός υποθυρεοειδισμός σε ποσοστό μέχρι και 40%^{7,85,86,87}.

Στη δική μας μελέτη ποσοστό 18,4% των λεχωίδων παρουσίασε μόνο υπερθυρεοειδισμό, 42,1% υπερθυρεοειδισμό ακολουθούμενο από υποθυρεοειδισμό, 39,5% μόνο υποθυρεοειδισμό, ενώ 21% ανέπτυξε μόνιμο υποθυρεοειδισμό. Νόσο Graves' παρουσίασε το 4% των λεχωίδων με θετικά *TPOAb*¹².

Η χρονική στιγμή εμφάνισης του υπερθυρεοειδισμού ποικίλει από τον 1^ο μέχρι και τον 6^ο μήνα μετά τον τοκετό και χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη και μικρή διάρκεια. Παρατηρείται καταστροφή του αδένου και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών. Τα κλινικά συμπτώματα αυτής της φάσης είναι ήπια και συχνά δεν αξιολογούνται γιατί είναι δυνατό να αποδοθούν στην έντονη δοκίμασία της μητέρας από την απόκτηση του παιδιού. Αυτά μπορεί να είναι κόπωση, αίσθημα παλμών, απώλεια βάρους, δυσανεξία στη ζέση, ευερεθιστότητα, ψυχολογικές διαταραχές, τρόμος ά-

κρων χειρών και νευρικήτητα^{10,13,86,87}.

Η υποθυρεοειδική φάση, εμφανίζεται 4-8 μήνες μετά τον τοκετό και είναι κλινικά εντονότερη^{86,87}. Οφείλεται στην καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων από ανοσολογικούς μηχανισμούς. Μπορεί να εμφανιστούν ελαττωμένη δραστηριότητα, ξηρό δέρμα, βραδυψυχισμός, αδυναμία συγκέντρωσης, εύκολη κόπωση, αίσθημα ψύχους και μελαγχολία.

Η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα έχει συσχετισθεί με την κατάθλιψη που εκδηλώνουν αυτές οι γυναίκες. Ύστερα από κριτική ανασκόπηση διαφόρων μελετών συμπεραίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τη θυρεοειδική δυσλειτουργία⁸⁸. Όσον αφορά το μηχανισμό πρόκλησης πιθανολογείται ότι οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια αυτοάνοσης διαταραχής του θυρεοειδούς, π. χ. IL-1, IL-6 αλληλεπιδρούν με την κεντρική νευροδιαβίβαση προκαλώντας κατάθλιψη⁴², ενώ ο υποθυρεοειδισμός επηρεάζει νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι είναι σημαντικοί σε διαταραχές της συμπεριφοράς. Για παράδειγμα ο υποθυρεοειδισμός ελαττώνει την κεντρική νευροδιαβίβαση της 5-υδροξυτρυπταμίνης, η οποία αναστρέφεται με τη χορήγηση θυροξίνης και την επίτευξη ευθυρεοειδισμού⁸⁹.

Η βρογχοκίλη μπορεί να είναι σύμπτωμα της θυρεοειδίτιδας κυρίως σε ιωδοπενικές περιοχές⁹⁰. Οι Adams και συν μελέτησαν υπερηχογραφικά το θυρεοειδή σε γυναίκες με θετικά ΤΡΟΑb την 4^η και 8^η εβδομάδα μετά τον τοκετό. Από αυτές που ανέπτυξαν θυρεοειδίτιδα παρουσίαζαν υποηχοϊκότητα το 45% έναντι του 17% αυτών που παρέμειναν ευθυρεοειδικές και του 1,5% αυτών με αρνητικά ΤΡΟΑb⁹¹. Η κλινική χρησιμότητα του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση και την πορεία της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας είναι περιορισμένη⁹².

Διάγνωση - παρακολούθηση - θεραπεία

Η διάγνωση της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας βασίζεται αρχικά στην αυξημένη κλινική υποψία. Η παρουσία ΤΡΟ αντισωμάτων στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης υποδηλώνει την εκδήλωση θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό σε ποσοστό από 30% έως 52%^{2,3}. Γυναίκες που εμφανίζονται με μη ειδικά συμπτώματα και ψυχολογικές διαταραχές τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικές δοκιμασίες για το θυρεοειδή. Αρχικά γίνεται προσδιορισμός TSH, FT4 και αντιμικροσωματικών αντισωμάτων^{2,3,10}. Κατασταλμένα επίπεδα TSH με αυξημένα επίπεδα FT4 υποδηλώνουν υπερθυρεοειδισμό.

Είναι απαραίτητη η διαφορική διάγνωση με τη νόσο Graves, γιατί τόσο η θεραπευτική αντιμετώπιση όσο και η μετέπειτα παρακολούθηση διαφέρουν μεταξύ των δύο νοσημάτων⁹³. Η παρουσία οφθαλμοπάθειας και η ανίχνευση αντισωμάτων διεγερτικών κατά του υποδοχέα της TSH (TSH-R Abs) οδηγούν στη διάγνωση της νόσου Graves, η οποία είτε ήταν αδιάγνωστη πριν την εγκυμοσύνη και εκδηλώθηκε μετά τον τοκετό ή εκδηλώθηκε de novo. Είναι σημαντικό να τονίσουμε

ότι η θυρεοτοξίκωση σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό νόσου Graves δεν υποδηλώνει απαραίτητα υποτροπή της νόσου διότι μπορεί να οφείλεται σε θυρεοειδίτιδα⁹³.

Η διενέργεια σπινθηρογραφήματος αποκαλύπτει μειωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στη μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα. Όταν η γυναίκα θηλάζει απαγορεύεται η διενέργεια σπινθηρογραφήματος με I-131, εάν γίνει με I-123 σταματάει ο θηλασμός για 3 ημέρες, ενώ χρησιμοποιώντας ^{99m}Tc, διακόπτεται μόνο για 24 ώρες⁹⁴. Ο προσδιορισμός των Tg και IL-6 δεν προσφέρει διαγνωστικά⁹⁵.

Στον υποθυρεοειδισμό ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα TSH και χαμηλά επίπεδα FT4.

Ο μόνιμος υποθυρεοειδισμός μπορεί να εκδηλωθεί σε ποσοστό από 12% έως 61% σύμφωνα με διάφορες μελέτες 3 μέχρι και 5 χρόνια μετά, οπότε είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των ορμονών σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Θεραπευτικά, στη διάρκεια της υπερθυρεοειδικής φάσης χορηγείται προπυνολόλη 40-120 mg ή ατενολόλη 25-50 mg όταν υπάρχουν έντονα συμπτώματα μέχρις ότου τα επίπεδα της FT4 επανέλθουν στο φυσιολογικό⁹⁶. Ο υποθυρεοειδισμός πρέπει πάντα να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση θυροξίνης η οποία μετά από διάστημα 2-6 μηνών διακόπτεται. Σε περίπτωση υποτροπής του υποθυρεοειδισμού τίθεται η υποψία για εγκατάσταση μόνιμου υποθυρεοειδισμού οπότε συνεχίζει η χορήγηση θυροξίνης σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Τα συμπτώματα από τη ψυχική σφαίρα πιθανόν να μην υποχωρήσουν με τη χορήγηση θυροξίνης^{96,97}.

Γενικά η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παροδική ή μόνιμη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και εκδηλώνεται τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό. Οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή του θυρεοειδούς, ενώ η κλασική κλινική εικόνα είναι μία φάση υπερθυρεοειδισμού ακολουθούμενη από υποθυρεοειδισμό. Συσχετίζεται με α) αυξημένο τίτλο ΤΡΟ αντισωμάτων, β) ιστολογικά διήθηση κατά τόπους και διάχυτα του θυρεοειδούς με λεμφοκύτταρα, γ) παρουσία αυξημένων κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων, δ) γενετική προδιάθεση και ε) αυξημένο κίνδυνο μόνιμου υποθυρεοειδισμού.

Abstract

Kita M, Saratzis A. Postpartum Thyroiditis. Hippokratia 2004, 8 (3): 112-120

Postpartum thyroiditis is a syndrome of transient or permanent thyroid dysfunction occurring in the first year after delivery and based on an autoimmune inflammation of the thyroid. The prevalence ranges from 1,1-21,1%. The role of antibodies (especially thyroid peroxidase antibodies), complement, activated T cells, and apoptosis is important in the outbreak of postpartum thyroiditis. Postpartum thyroiditis is conceptualized as an acute phase of autoimmune thyroid destruction in the context of an existing and ongoing process of thyroid auto-sensi-

tization. From pregnancy an enhanced state of immune tolerance ensues. A rebound reaction to this pregnancy-associated immune suppression after delivery explains the aggravation of autoimmune syndromes in the puerperal period, e.g., the occurrence of clinically overt postpartum thyroiditis. Low thyroid reserve due to autoimmune thyroiditis is increasingly recognized as a serious health problem. 1) Thyroid autoimmunity increases the probability of spontaneous fetal loss. 2) Thyroid failure due to autoimmune thyroiditis-often mild and subclinical-can lead to permanent and significant impairment in neuropsychological performance of the offspring. 3) Evidence is emerging that as women age subclinical hypothyroidism-as a sequel of postpartum thyroiditis-predisposes them to cardiovascular disease. Hence, postpartum thyroiditis is no longer considered a mild and transient disorder. Screening is considered every six months.

Βιβλιογραφία

- Ollier W, Symmons DPM. Clinical consequences of autoimmunity: Autoimmunity disease of predominantly one organ. In Autoimmunity. Read AP and Brown T (eds), BIOS Scientific Publishers, 1992, 95-114
- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994, 15:788 - 830
- Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999, 9:675- 684
- Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999, 9:705-713
- Robertson HEW. Lassitude, coldness, and hair changes following pregnancy and their response to treatment with thyroid extract. *Br Med J* 1948, 93:2275-2276
- Ginsberg J, Walfish PG. Post-partum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Lancet* 1977, 1:1125-1128
- Amino N, Miyai K, Kuro R, et al. Transient postpartum hypothyroidism: fourteen cases with autoimmune thyroiditis. *Ann Intern Med* 1977, 87:155-159
- Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982, 306:849-852
- Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990, 150:1397-1400
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 2000, 10:71-77
- Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest* 1992, 15:265-272
- Kita M, Goulis DG, Avramides A. Post-partum thyroiditis in a Mediterranean population: A prospective study of a large cohort of thyroid antibody positive women at the time of delivery. *J Endocrinol Invest* 2002, 25: 513-519
- Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1987, 147:221-224
- Roti E, Bianconi L, Gardini E, et al. Postpartum thyroid dysfunction in an Italian population residing in an area of mild iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1991,14:669-674
- Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29:239-253
- Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993, 118:419-423
- Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:10-16
- Furmaniak J and Rees Smith B. The structure of thyroid autoantigens. *Autoimmunity* 1990, 7: 63-80
- Furmaniak J, Rees Smith B. Thyroid antibodies. In: Diseases of the thyroid. Malcolm H. Wheeler and John H Lazarus (Editors). Chapman and Hall, London 1994, 117-130
- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet* 1956, 2:820-821
- Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion (first and second part) *N Engl J Med* 1979,301:239-249 and 307-314
- McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992,13:192-206
- Roitt IM, Ling NR, Doniach D, Couchmann KG. The cytoplasmic autoantigen of the human thyroid. I. Immunological and biochemical characteristics. *Immunology* 1964, 7:375-393
- Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 1985, 190:147-152
- Libert F, Ruel J, Ludgate M, et al. Complete nucleotide sequence of the human thyroperoxidase-microsomal antigen cDNA. *Nucleic Acids Res* 1987, 15:6735
- Parmentier M, Libert F, Maenhaut C. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. *Science* 1989, 246:1620-1623
- Sarlis NJ, Brucker-Davis F, Swift JP, Tahara K, Kohn LD. Graves' disease following thyrotoxic painless thyroiditis. Analysis of antibody activities against the thyrotropin receptor in two cases. *Thyroid* 1997, 7:829-836
- Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM, Friedman DS, Klein TA, Smallridge RC. The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 159:203-209
- Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilsson G. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 58:681-687
- Sakaihara M, Yamada H, Kato EH, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 53:487-492
- Lazarus JH, Othman S. Thyroid disease in relation to pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 34:91-98
- Lazarus JH. Prediction of postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 1998,139:12-13
- Weetman AP. Prediction of post-partum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41:7-8
- Lazarus JH and Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clinical Endocrinology* 2000, 53 265-278.
- Mc Kenzie JM, Zakarija M. Antibodies in autoimmune thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger R, eds. *Werner and Ingbars the Thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996, 416-432
- Chiovato L, Bassi P, Santini F, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin*

- Endocrinol Metab 1993,77:1700-1705
37. Weetman AP, Fung HY, Richards CJ, McGregor AM. IgG subclass distribution and relative functional affinity of thyroid microsomal antibodies in postpartum thyroiditis. *Eur J Clin Invest* 1990, 20:133-136
 38. Briones-Urbina R, Parkes AB, Bogner U, Mariotti S, Walfish PG. Increase in antimicrosomal antibody-related IgG1 and IgG4, and titers of antithyroid peroxidase antibodies, but not antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in post-partum thyroiditis with transient hyperthyroidism *J Endocrinol Invest* 1990, 13:879-886
 39. Parkes AB, Othman S, Hall R, John R, Richards CJ, Lazarus JH. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:395-400
 40. Parkes AB, Othman S, Hall R, John R, Lazarus JH. Role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis: relationship between complement activation and disease presentation and progression. *Eur J Endocrinol* 1995,133:210-215
 41. Jansson R, Thompson PM, Clark F, McLachlan SM. Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism in autoimmune postpartum thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1986, 63:80-86
 42. Weetman AP, Fung HY, Richards CJ, McGregor AM. IgG subclass distribution and relative functional affinity of thyroid microsomal antibodies in postpartum thyroiditis. *Eur J Clin Invest* 1990, 20:133-136
 43. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari F, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 71-75.
 44. Charreire J. Immune mechanisms in autoimmune thyroiditis. *Adv Immunol* 1989, 46:263-334
 45. Degroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989, 10:537-562
 46. Martin A, Davies TF. T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid* 1992, 2:247-261
 47. Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med* 1992, 325:278-279
 48. Blüher M, Krohn K, Wallaschofski H, Braverman LE, Paschke R. Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in BioBreeding/Worcester rats. *Thyroid* 1999, 9: 1049-1055
 49. Salmaso C, Olive D, Pesce G, Bagnasco M. Co-stimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2002, 35: 159-167
 50. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 1-9
 51. Tang H, Mignon-Godefroy K, Meroni PL, Garotta G, Charreire J, Nicoletti F. The effects of a monoclonal antibody to interferon - on experimental autoimmune thyroiditis (EAT): prevention of disease and decrease of EAT - specific T cells. *Eur J Immunol* 1993, 23: 275-278
 52. Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 1990, 76:2421-2438
 53. Andrikoula M, Tsatsoulis A. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2001, 144: 561-568
 54. Cheng J, Zhou T, Liu C, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994, 263: 1759-1762
 55. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000, 1:483-488
 56. Krammer PH. CD95(APO-1/Fas)-mediated apoptosis: live and let die. *Adv Immunol* 1999, 71:163-210
 57. Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997, 275:960-963
 58. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, et al. Fas/Fas ligand upregulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:2199-2203
 59. Stassi G, Todaro M, Bucchieri F, et al. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol* 1999, 162:263-267
 60. De Maria R, Testi R. 1998 Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. *Immunol Today* 1999, 19:121-125
 61. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Postpartum thyroiditis. A clinical, histologic, and immunopathologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 1993, 100:200-205
 62. Jansson R, Totterman TH, Sallstrom J, Dahlberg PA. Intrathyroidal and circulating lymphocyte subsets in different stages of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 58: 942-946
 63. Kuijpers JL, Haan-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, DrexhageHA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1959-1966
 64. Ruwhof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001,11: 427-436
 65. Seaman WE. Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000, 43:1204-1217
 66. Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999, 9: 643-646
 67. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:536-539
 68. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger R, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996, 738-748
 69. McLachlan SM, Rapoport B. Genetic factors in thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger R, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996, 483-496
 70. Tomer Y. Unraveling the genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases: CTLA- 4 takes the stage. *Thyroid* 2001,11:167-169
 71. Allahabadia A. The different approaches to the genetic analysis of autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol* 1999,163:7-13
 72. Kologlu M, Fung H, Darke C, Richards CJ, Hall R, McGregor AM. Postpartum thyroid dysfunction and HLA status. *Eur J Clin Invest* 1990, 20:56-60
 73. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997, 18:478-482
 74. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, et al. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol* 2001, 2:64-68
 75. Laskarin G, Strbo N, Sotosek V, et al. Progesterone directly and indirectly affects perforin expression in cytolytic cells. *Am J Reprod Immunol* 1999, 42:312-320
 76. Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 1999, 42:71-75
 77. Szekeres-Bartho J, Par G, Szereday L, Smart CY, Achatz I. Progesterone and non-specific immunologic mechanisms in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997, 38:176-182
 78. Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine

- environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000, 123: 107-119
79. Gilmore W, Weiner LP, Correale J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1997, 158:446-451
 80. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997,18:404-433
 81. Rose NR, Rasooly L, Saboori AM, Burek CL. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect* 1999,107: 749-752
 82. Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibodypositive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3191-3198
 83. Langer P, Tajtakova M, Fodor G, et al. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 1998, 139:402-409
 84. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992, 127:520-525
 85. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, 32: 559-564
 86. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998,139:36-43
 87. Lazarus JH, Hall R, Othman S, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM* 1996, 89:429-435
 88. Kent GN, Stuckey BG, Allen JR, Lambert T, Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 51: 429 - 438
 89. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43:713-719
 90. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998, 138:536-542
 91. Adams H, Jones MC, Othman S, et al. The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. *Clin Radiol* 1992, 45:311-315
 92. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:71-75
 93. Kendall-Taylor P. Investigation of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 42:309-313
 94. Lervang HH, Askaa S, Ostergaard Kristensen HP. Technetium 99mTc uptake in postpartum thyrotoxicosis. *Arch InternMed* 1987, 147:994, 997
 95. Parkes AB, Black EG, Adams H, et al. Serum thyroglobulin: an early indicator of autoimmune post-partum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41:9-14
 96. Stuckey BG, Kent GN, Allen JR. The biochemical and clinical course of postpartum thyroid dysfunction: the treatment decision. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 54:377-383
 97. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29: 417-430
- Υπεύθυνη αλληλογραφίας:* Μ. Κήτα, Ενδοκρινολόγος - Επιμελήτρια Α Ε.Σ.Υ., Φαρμάκη 9^Α, Πανόραμα - Θεσσαλονίκη, ΤΚ 55236 - Τηλ.: 2310346678 - e-mail: yiola@otenet.gr
- Corresponding author:* Kita M, Endocrinologist, Hippokrateio General Hospital, Farmaki 9A, Panorama 55236 - Thessaloniki Greece - Tel 00302310346678