

# Υπερθυρεοειδισμός στην εγκυμοσύνη

**Θανασάς Κ. Ιωάννης**

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τριτάλων

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς, Επιμελητής Β' Μαιευτικής & Γυναικολογίας  
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3, 42100 Τρίκαλα  
Τηλ.: 2431029103/6944766469  
E - mail: thanasasg@hotmail.com

## Περίληψη

Ο υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με αποτέλεσμα να σχετίζεται, όχι σπάνια, με προβλήματα της εγκυμοσύνης. Η νόσος του Graves φαίνεται να αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα που ευθύνεται για την υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα. Η διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού. Η πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η συντηρητική θεραπεία με αντιθυρεοειδικά δισκία φαίνεται να αποτελεί την καλύτερη και ασφαλέστερη μέθοδο αντιμετώπισης και πρόληψης των σοβαρών επιπλοκών της νόσου. Ένδειξη άμεσης χειρουργικής επέμβασης αποτελεί η έλλειψη αποτελεσματικότητας ή εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση του υπερθυρεοειδισμού κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την επίδραση της κύησης στη νόσο, την επίδραση της νόσου στην κύηση, καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να συμβάλει στην κατά το μέγιστο δυνατό διασφάλιση της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

*Λέξεις κλειδιά:* υπερθυρεοειδισμός, εγκυμοσύνη

## Εισαγωγή

Γενικότερα είναι γνωστό ότι η παρουσία των θυρεοειδικών ορμονών θεωρείται απαραίτητη για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση σχεδόν όλων των ιστών του οργανισμού συμπεριλαμβανομένων και των γονάδων.<sup>1</sup> Από ιστορικής άποψης, αξίζει να σημειωθεί ότι για πρώτη φορά το 1905 αναφέρθηκε από τον Kendle η εκδήλωση σημείων πρώιμης εφηβείας σε νεαρό κορίτσι με σοβαρό υποθυρεοειδισμό.<sup>2</sup> Από τότε και μέχρι σήμερα έχει τεκμηριωθεί σε μεγάλο βαθμό η σημαντική συσχέτιση που φαίνεται να υπάρχει μεταξύ των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας και των διαφόρων εκδηλώσεων από το αναπαραγωγικό σύστημα. Τόσο ο υπερθυρεοειδισμός, όσο και ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός είναι δυνατόν να διαταράσσουν τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και να προκαλούν σοβαρά προβλήματα υπογονιμότητας. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια εκτενής έρευνα και συζήτηση γίνεται αναφορικά με την επίδραση των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας, καθώς και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην υγεία του κνήματος και την έκβαση της κύησης στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.<sup>3-5</sup> Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων οι θυρεοειδικές ορμόνες παρεμβαίνουν στη διαδικασία ανάπτυξης γενικότερα, και στη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και την ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος ειδικότερα, δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Ωστόσο όμως, φαίνεται να περιλαμβάνουν απευθείας ρύθμιση των γονιδίων στόχευσης, καθώς και αλληλεπιδράσεις με ποικίλους ενδοκρινικούς, διατροφικούς ή/και αυξητικούς παράγοντες.<sup>6</sup>

Οι φυσιολογικές μεταβολικές και ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία της μητέρας. Επιπλέον, οι θυρεοειδοπάθειες είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη φυσιολογική ισορροπία μητέρας – εμβρύου και να απειλήσουν την ομαλή έκβαση της κύησης και τη γέννηση ενός φυσιολογικού νεογνού. Επίσης, οι ορμόνες και τα φάρμακα ως θεραπευτικά μέσα αντιμετώπισης των διάφορων ενδοκρिनοπαθειών είναι δυνατόν να διαπεράσουν τον πλακούντα και να επηρεάσουν την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Η διάγνωση των παθήσεων του θυρεοειδούς στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι δύσκολη, λόγω της υπερτροφίας του αδένου και των φυσιολογικών μεταβολικών και ορμονικών αλλαγών που υφίσταται η έγκυος, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη εκπλήρωση των απαιτήσεων στο αναπτυσσόμενο κνήμα. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι καθοριστική για

να διασφαλισθεί όσο το δυνατόν καλύτερα η ομαλή έκβαση της εγκυμοσύνης και η γέννηση ενός φυσιολογικού νεογνού.<sup>7</sup>

Οι παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου εμφανίζονται συχνά σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, με αποτέλεσμα να σχετίζονται, όχι σπάνια, με δυσλειτουργία της αναπαραγωγής και προβλήματα της εγκυμοσύνης. Υπολογίζεται ότι είναι 5 – 10 φορές συχνότερες στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.<sup>8</sup> Στην εγκυμοσύνη οι θυρεοειδικές παθήσεις εκτιμάται ότι αφορούν περίπου στο 1% – 2% του συνόλου των εγκύων γυναικών. Από τον υπερθυρεοειδισμό πιο συχνός είναι ο υποθυρεοειδισμός ο οποίος αφορά στο 0.3% – 0.7% του συνόλου των κήσεων.<sup>9</sup> Η βρογχοκήλη, οι όζοι και ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελούν νοσολογικές καταστάσεις που σχετίζονται σπανιότερα με την εγκυμοσύνη.<sup>10</sup>

## Φυσιολογία του Θυρεοειδούς στην κύηση

Τα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα ελέγχονται από τον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – θυρεοειδής ο οποίος αποτελεί ευαίσθητο σύστημα που βασίζεται στην επανατροφοδότηση. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη είναι ο κύριος παράγοντας που διεγείρει τον αδένου να συνθέτει και να εκκρίνει τις μεταβολικά δραστικές ορμόνες.<sup>11</sup> Η κύηση αποτελεί μια κατάσταση έντονων φυσιολογικών προσαρμοστικών μεταβολών της μητρικής θυρεοειδικής λειτουργίας, προκειμένου να εξασφαλισθεί η καλύτερη εκπλήρωση των απαιτήσεων του αναπτυσσόμενου κνήματος. Έτσι, ο διπλασιασμός της θυρεοδεσμευτικής σφαιρίνης (TBG), η διέγερση του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) από την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), η αυξημένη μεταβολική κάθαρση της ολικής θυροξίνης υπό την επίδραση των αυξημένων οιστρογόνων ορμονών, καθώς και η αυξημένη κάθαρση ιωδίου λόγω της αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αποτελούν σημαντικές μεταβολές στη θυρεοειδική λειτουργία της μητέρας οι οποίες είναι αναστρέψιμες μετά τον τοκετό. Η δεσμευτική των θυρεοειδικών ορμονών πρωτεΐνη (Thyroxin Binding Globulin – TBG) υπό την επίδραση των αυξημένων οιστρογόνων στο ήπαρ αυξάνεται προοδευτικά από την αρχή της εγκυμοσύνης παραμένοντας σε υψηλά επίπεδα μέχρι τον τοκετό. Ανάλογη αύξηση παρουσιάζει η τριιωδιοθυροξίνη (T3) και η ολική θυροξίνη (T4), ενώ τα ελεύθερα κλάσματα FT3 και FT4 που ευθύνονται για την βιολογική δράση των ορμονών παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>12</sup>

**Πίνακας 1.** Οι κυριότερες αιτίες του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη.

- Νόσος του Graves
- Οξεία (υποξεία) θυρεοειδίτιδα
- Τοξική οζώδης βρογχοκήλη
- Τοξικό αδένωμα
- Υπερθυρεοειδισμός από hCG:
  - παροδικός υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός
  - υπερέμεση της κύησης
  - τροφοβλαστική νόσος της κύησης
- Τοκετός ή καισαρική τομή
- Λοιμώξεις
- Προεκλαμψία

Το σύστημα υποθάλαμος – υπόφυση – θυρεοειδής στο έμβρυο αναπτύσσεται και λειτουργεί κάτω από τον μητρικό έλεγχο. Ο θυρεοειδής είναι ο πρώτος ενδοκρινής αδένας που σχηματίζεται και ο οποίος από τη 10η εβδομάδα ακόμη της εγκυμοσύνης είναι ικανός να συγκεντρώνει ιώδιο και να συνθέτει ορμόνες. Η ορμονική σύνθεση παραμένει ελάχιστη μέχρι την 20η εβδομάδα περίπου, οπότε και αρχίζει να αυξάνει βαθμιαία. Ο εμβρυϊκός θυρεοειδής λειτουργεί πλήρως από την 30η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Οι μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες περνούν ελάχιστα τον πλακούντα. Παρόμοια, η TSH περνάει σε πολύ μικρή ποσότητα με αποτέλεσμα ο θυρεοειδής του εμβρύου να λειτουργεί πρακτικά ανεξάρτητα από τον θυρεοειδή της μητέρας. Αντίθετα, η TRH περνάει ελεύθερα τον πλακούντα και όταν χορηγείται εξωγενώς μπορεί να διεγείρει την εμβρυϊκή παραγωγή TSH. Ευχερώς επίσης διέρχονται και τα διεγερτικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH της μητέρας, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπερθυρεοειδισμού στο έμβρυο και το νεογνίτητο.<sup>13-15</sup>

### Υπερθυρεοειδισμός κατά την κύηση

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι παθολογική κατάσταση, το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα της οποίας είναι η ανεύρεση κατασταλαμένων επιπέδων TSH και αυξημένων επιπέδων της ελεύθερης τριιωδοθυροξίνης (FT3) ή της ελεύθερης ολικής θυροξίνης (FT4) ή και αμφοτέρων των θυρεοειδικών ορμονών. Ως θυρεοτοξίκωση ορίζεται η κλινικοβιοχημική κατάσταση που προκαλείται από την υπερβολική έκθεση των διαφόρων ιστών στις θυρεοειδικές ορμόνες, ενώ υπερθυρεοειδισμός είναι η θυρεοτοξίκωση που οφείλεται σε υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου.<sup>16</sup> Γενικά, η επίπτωση του υπερθυ-

**Πίνακας 2.** Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη.

- νευρική
- υπερδραστηριότητα
- συναισθηματική αστάθεια
- αϋπνία
- ταχυκαρδία
- ταχυσφυγμία
- αίσθημα παλμών
- μυϊκός τρόμος
- μυϊκή αδυναμία
- απώλεια βάρους
- εφιδρώσεις
- ευαισθησία στο θερμό
- διόγκωση του θυρεοειδούς
- εξόφθαλμος
- προκνημιαίο μυξοίδημα

ρεοειδισμού στο γενικό πληθυσμό εξαρτάται από χώρα σε χώρα και από περιοχή σε περιοχή. Πιο συγκεκριμένα, από 0.4% που εκτιμήθηκε στις ΗΠΑ στη δεκαετία του 1970,<sup>17</sup> στη Μεγάλη Βρετανία η συχνότητα του υπερθυρεοειδισμού όλων των τύπων εκτιμάται ότι αφορά στο 1.1% – 1.6% με τη νόσο του Graves να κατέχει τα υψηλότερα ποσοστά συνολικά.<sup>18</sup> Πρόσφατα, ο Patil – Sisodia και ο Mestman αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους δημοσίευσαν ότι η επίπτωση του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη κυμαίνεται μεταξύ 0.1% και 0.4% του συνόλου των κύσεων.<sup>19</sup>

### Αιτιολογία

Η πιο συχνή αιτία υπερθυρεοειδισμού των εγκύων γυναικών είναι η νόσος του Graves και ακολουθούν κατά σειρά συχνότητας η οξεία (υποξεία) θυρεοειδίτιδα, η τοξική οζώδης βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα.<sup>20-23</sup> Επιπλέον, ο υπερθυρεοειδισμός στην εγκυμοσύνη μπορεί να οφείλεται στα αυξημένα ποσά της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), ενώ σπανιότερα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μεμονωμένα περιστατικά θυρεοειδικής κρίσης που προκλήθηκαν από τον τοκετό ή την καισαρική τομή, από διάφορες λοιμώξεις ή εμφανίστηκαν σε έδαφος προεκλαμψίας (πίνακας 1).

**1. Νόσος του Graves.** Η νόσος του Graves ή διάχυτη τοξική βρογχοκήλη, όπως αλλιώς ονομάζεται αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη και εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 95% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων.<sup>24</sup> Η κλασική

διαγνωστική τριάδα της νόσου περιλαμβάνει υπερθυρεοειδισμό με διάχυτη βρογχοκήλη, οφθαλμοπάθεια και δερματοπάθεια και χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων. Η νόσος σχετίζεται με τη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που καταλήγει στον σχηματισμό ανοσοσφαιρινών οι οποίες μμούνται τη δράση της TSH και διεγείρουν τον θυρεοειδή. Τα διεγερτικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH διέρχονται από τον πλακούντα και αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης εμβρυϊκού και νεογνικού υπερθυρεοειδισμού.<sup>25</sup>

**2. Οξεία (υποξεία) θυρεοειδίτιδα.** Η οξεία θυρεοειδίτιδα ή κοκκιωματώδης ή γιγαντοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, όπως αλλιώς ονομάζεται συνήθως είναι ιογενούς αιτιολογίας και στις περισσότερες των περιπτώσεων εμφανίζεται μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ο ιός Coxsackie και αυτός της παρωτίτιδας φαίνεται να αποτελούν τους συχνότερους παθογόνους μικροοργανισμούς που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της νόσου. Το ήπιο άλγος στην περιοχή του τραχήλου με αντανάκλαση κυρίως στην κάτω γνάθο ή στα αυτιά διαδέχεται σταδιακά η δεκαδική πυρετική κίνηση ή και ο πυρετός, η κακουχία, η μυϊκή αδυναμία, η εύκολη κόπωση, οι μυαλγίες και η δυσφαγία. Ήπιος υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται συνήθως από την έναρξη της νόσου.

**3. Τοξική οζώδης βρογχοκήλη.** Η τοξική οζώδης βρογχοκήλη αποτελεί σπάνια μορφή εξέλιξης της απλής βρογχοκήλης. Η πάθηση δεν είναι συχνή στην εγκυμοσύνη, καθόσον συνήθως αφορά σε ασθενείς άνω των 40 ετών. Η τοξική οζώδης βρογχοκήλη είναι διαταραχή που προκαλείται από υπερβολική έκκριση ορμονών του θυρεοειδούς αδένου που παράγονται από ένα ή περισσότερα θυρεοειδικά οζίδια τα οποία λειτουργούν αυτόνομα.

**4. Τοξικά αδενώματα.** Τα τοξικά αδενώματα του θυρεοειδούς παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία αναφορικά με το μέγεθος και τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά και μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις βασικούς τύπους: τα πηλώδη, τα θυλακιώδη και αυτά με κύτταρα Haurthle. Κατά την πορεία της εξέλιξής, τους συνήθως αναπτύσσεται θυρεοτοξίκωση, για αυτό ονομάζονται και αληθή τοξικά αδενώματα.

**5. Υπερθυρεοειδισμός προκαλούμενος από την hCG.** Ο παροδικός υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός, η υπερέμεση και η τροφοβλαστική νόσος αποτελούν παθολογικές καταστάσεις ειδικές της εγκυμοσύνης οι οποίες χαρακτηρίζονται από άλλοτε άλλου βαθμού υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου και οφείλονται πιθανότατα στα αυξημένα επίπεδα της hCG που χαρακτηρίζουν την φυσιολο-

**Πίνακας 3.** Οι κυριότερες από τις επιπλοκές του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη.

- αυτόματη αποβολή
- υπέρταση της κύησης
- προεκλαμψία
- αποκόλληση του πλακούντα
- πρόωρος τοκετός
- καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου
- θυρεοειδική κρίση
- ενδομήτριος θάνατος
- αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα
- νεογνικός υπερθυρεοειδισμός

γικά εξελισσόμενη αρχόμενη εγκυμοσύνη.

**Παροδικός υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός.** Αυτή η μορφή υπερθυρεοειδισμού παρατηρείται φυσιολογικά στο 10% – 20% του συνόλου των εγκύων γυναικών και αφορά κυρίως στο πρώτο τρίμηνο, οπότε και παρατηρούνται τα υψηλότερα επίπεδα hCG.

**Υπερέμεση της κύησης.** Η υπερέμεση είναι μια παθολογική κατάσταση, ειδική της εγκυμοσύνης, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονη ναυτία και εμέτους που μπορούν να οδηγήσουν σε αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και απώλεια του προ της κύησης σωματικού βάρους της εγκύου κατά περισσότερο από 5%. Η επίπτωση της νόσου δεν είναι εύκολο να υπολογισθεί με ακρίβεια, λόγω της ανομοιότητας των διαφόρων στατιστικών που εξαρτάται από το γεγονός ότι πολλές γυναίκες δεν νοσηλεύονται στο νοσοκομείο. Γενικά, υπολογίζεται ότι αφορά στο 0.3% – 2% του συνόλου των κύησεων.<sup>26</sup> Σε κάθε περίπτωση απαραίτητη κρίνεται η ειδική κλινική αξιολόγηση του εμφανιζόμενου υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού ο οποίος οφείλεται στην υπερευσαιθησία που εμφανίζουν οι υποδοχείς της TSH στην υψηλή συγκέντρωση hCG που χαρακτηρίζει την αρχόμενη εγκυμοσύνη.<sup>27</sup>

**Τροφοβλαστική νόσος της κύησης.** Στη σπάνια περίπτωση που ο υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται ταυτόχρονα με τροφοβλαστικούς όγκους της εγκυμοσύνης πιθανότατα οφείλεται στα υψηλά επίπεδα της hCG που εκκρίνεται από την υδατιδώδη μύλη και έχει θυρεοτρόπο δράση ή σε χοριοκαρκίνωμα. Σε ασθενείς με μύλη κύηση ή χοριοκαρκίνωμα εκτιμάται ότι υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται περίπου στο 60% των περιπτώσεων.<sup>28</sup>

## Διάγνωση

Η διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού. Οι κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη δεν διαφέρουν ουσιωδώς από εκείνες που παρατηρούνται στις μη έγκυες ασθενείς, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Η αυξημένη νευρική δραστηριότητα αποτελεί το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα και συχνά σχετίζεται με υπερδραστηριότητα, συναισθηματική αστάθεια και αϋπνία. Επιπλέον, η ταχυκαρδία με παλμούς πάνω από 100 το λεπτό σε θέση ανάπαυσης, το αίσθημα παλμών, η ταχυσφυγμία κατά τη διάρκεια της κατάκλισης, ο τρόμος κυρίως των δακτύλων που βρίσκονται σε υπερέκταση, η απώλεια βάρους παρά την αύξηση της όρεξης, η μυϊκή αδυναμία και η αυξημένη παραγωγή θερμότητας που εκδηλώνεται με εφιδρώσεις και ευαισθησία προς το θερμό αποτελούν τα κύρια συμπτώματα της νόσου. Επιπλέον, στα μεταβολικά αυτά συμπτώματα προστίθενται η διόγκωση του θυρεοειδούς αδένος και οι εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς με κυριότερη τον εξόφθαλμο, καθώς και το προκνημιαίο μυξοίδημα.<sup>29</sup>

Η οφθαλμοπάθεια και η απώλεια βάρους αποτελούν συμπτώματα ειδικά του υπερθυρεοειδισμού τα οποία είναι σε θέση να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση από την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη η οποία όμως κλινικά δεν είναι πάντοτε εφικτή. Την κλινική διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού επιβεβαιώνει ο εργαστηριακός έλεγχος με προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών στο περιφερικό αίμα της εγκύου. Τα χαμηλά επίπεδα της TSH και τα αυξημένα επίπεδα της FT3 και της FT4 θέτουν τη διάγνωση.<sup>30,31</sup> Το σπινθηρογράφημα και οι δοκιμασίες πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου που αποσκοπούν στην αιτιολογική διάγνωση της νόσου θα πρέπει να αποφεύγονται στην εγκυμοσύνη, λόγω της αυξημένης πρόσληψης ιωδίου από τον εμβρυικό θυρεοειδή. Εκτιμάται ότι ο εμβρυικός θυρεοειδής προσλαμβάνει το ιώδιο κατά πολύ περισσότερο από εκείνον της μητέρας.<sup>32</sup>

## Αλληλοεπίδραση της νόσου με την κύηση

Αρκετές είναι οι αναφορές στη βιβλιογραφία που συνηγορούν για κλινική βελτίωση του υπερθυρεοειδισμού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης η οποία αφορά κυρίως στο δεύτερο τρίμηνο και κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στις μεταβολές των ανοσο-

**Πίνακας 4. Θεραπευτική προσέγγιση του υπερθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη.**

### 1. ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- αντιθυρεοειδικά φάρμακα
  - προπυλθειουρακίλη
  - καρβιμαζόλη
- β - αδρενεργικοί αναστολείς
  - πιροπρανόλη
- ιώδιο

### 2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- θυρεοειδεκτομή

ποιητικών μηχανισμών που χαρακτηρίζουν την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη. Παρόλα αυτά όμως, με δεδομένο το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις ο υπερθυρεοειδισμός ανακαλύπτεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης, πολλοί είναι εκείνοι από τους ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η εγκυμοσύνη υπό ορισμένες προϋποθέσεις είναι δυνατόν να συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου.<sup>33</sup>

Η νόσος με τη σειρά της είναι δυνατόν να επιβαρύνει την εγκυμοσύνη αυξάνοντας τα ποσοστά της περιγεννητικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η εμβρυική απώλεια εξαρτάται σημαντικά από την εκδήλωση θυρεοτοξικής κρίσης. Γενικά, ο υπερθυρεοειδισμός που δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά στη διάρκεια της κύησης είναι δυνατόν να προκαλέσει αυτόματη αποβολή του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο, ενώ αργότερα κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης υπερτασικής νόσου της κύησης, προεκλαμψίας, πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα, έκλυσης πρόωρου τοκετού, ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου ή ακόμη και ενδομήτριου θανάτου, όπως φαίνονται και στον πίνακα (πίνακας 3).<sup>34 - 37</sup> Από τα παιδιά που θα επιζήσουν εκτιμάται ότι σε ποσοστό περίπου 1% θα εμφανίσουν νεογνικό υπερθυρεοειδισμό.<sup>38</sup>

## Εμβρυικός και νεογνικός υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός στο έμβρυο και το νεογνό είναι το αποτέλεσμα της διαπλακουντιακής μεταφοράς των ειδικών IgG ανοσοσφαιρινών (Long Acting Thyroid Stimulator – LATS και LATS – protector). Οι ανοσοσφαιρίνες οι οποίες προέρχονται από τη μητέρα που νοσεί από τη νόσο του Graves, σε αντίθεση με τις μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες διαπερνούν εύκολα τον πλακουντιακό φραγμό και διεγείρουν τον εμβρυικό θυρεοειδή. Η παρουσία υψηλού τίτλου διεγερτικών αυτοαντισωμάτων ένα-

**Πίνακας 5.** Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιθυρεοειδικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

• ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

- ερύθημα του δέρματος
- κνησμός
- ναυτία
- πυρετός
- κυνάγχη
- ακοκκιοκυτταραιμία

• ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

- πρόωρος τοκετός
- χαμηλό βάρος γέννησης νεογνών
- εμβρυϊκές ανωμαλίες
- υποθυρεοειδισμός
- βρογχοκήλη

ντι του υποδοχέα της TSH στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εμβρυϊκού υπερθυρεοειδισμού. Παρόμοια, το ιστορικό προηγούμενης κύησης με υπερθυρεοειδισμό του παιδιού και τα ευρήματα από το μαιευτικό υπερηχογράφημα, όπως είναι η εμβρυϊκή βρογχοκήλη, η επιτάχυνση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού και η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου συνηγορούν υπέρ της προγεννητικής διάγνωσης της νόσου.<sup>39</sup> Η διερεύνηση της εμβρυϊκής νόσου μέσω του προσδιορισμού των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στο εμβρυϊκό αίμα επιβεβαιώνει τη διάγνωση του εμβρυϊκού υπερθυρεοειδισμού, όμως θα πρέπει να αποφεύγεται, γιατί ο κίνδυνος της εμβρυϊκής απώλειας από την ομφαλοδοπαράκντηση γενικά εκτιμάται μεγάλος.<sup>40</sup>

Παρόμοια, υπέρ της διάγνωσης του νεογνικού υπερθυρεοειδισμού συνηγορεί η ανίχνευση αυξημένων τίτλων αυτοαντισωμάτων στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Τα νεογνά που έχουν προσβληθεί από τη νόσο του Graves εμφανίζουν βρογχοκήλη, εξόφθαλμο, ταχυκαρδία και άλλες τυπικές εκδηλώσεις της νόσου. Επιπλέον, στις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις του νεογνικού υπερθυρεοειδισμού προστίθενται το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, η ηπατοσπληνομεγαλία και κρανιακές ανωμαλίες, όπως είναι η μικροκεφαλία, η προπέτεια των μετωπιαίων κόλπων και η τριγωνοκεφαλία.<sup>41,42</sup>

## Αντιμετώπιση

Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι κυρίως φαρμακευτική (πίνακας 4). Σκοπός της θεραπείας είναι να επιτευχθεί ευθυρεοειδισμός στη μητέρα χωρίς να επηρεασθεί αρνητικά το έμβρυο. Φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού των εγκύων γυναικών είναι η προπυλθειουρακίλη και η καρβιμαζόλη. Η θεραπευτική δράση της προπυλθειουρακίλης φαίνεται να υπερέχει εκείνης της καρβιμαζόλης στην αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>43</sup> Γενικά, η κύρια δράση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων είναι η αναστολή της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, χωρίς όμως να προκαλείται μόνιμος υποθυρεοειδισμός. Στόχος της θεραπείας είναι η μητέρα να λαμβάνει τη μικρότερη δυνατή δόση του φαρμάκου, ώστε η FT4 να βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια και η TSH στα κατώτερα.<sup>44,45</sup> Η έκλυση πρόωρου τοκετού, το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού και οι συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου αποτελούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιθυρεοειδικής θεραπείας που αφορούν στο έμβρυο.<sup>46,47</sup> Παράλληλα, οι κυριότερες παρενέργειες από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα που αφορούν στη μητέρα, όπως φαίνονται και στον πίνακα (πίνακας 5) είναι το ερύθημα του δέρματος, ο κνησμός, η ναυτία, ο πυρετός, η κυνάγχη, και σπανιότερα η ακοκκιοκυτταραιμία. Η ακοκκιοκυτταραιμία αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και συνήθως αφορά σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων.<sup>48</sup> Επίσης, επειδή τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα διέρχονται από τον πλακούντα και δρουν στον εμβρυϊκό θυρεοειδή είναι δυνατόν να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό ή βρογχοκήλη στο έμβρυο.<sup>49</sup>

Οι β – αδρενεργικοί αναστολείς, με κυριότερο εκπρόσωπο την προπρανολόλη εμποδίζουν την περιφερική μετατροπή της T4 και της T3 χωρίς να έχουν καμία επίδραση στην έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, Αν και δεν έχουν ενοχοποιηθεί για τερατογενήσεις, ωστόσο όμως έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιστασιακά επεισόδια υπογλυκαιμίας, καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, αναπνευστικής δυσχέρειας και βραδυκαρδίας στο έμβρυο, καθώς και αύξηση της συχνότητας των αυτόματων αποβολών.<sup>50,51</sup>

Η χειρουργική αντιμετώπιση, αν και σπάνια απαιτείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο όμως καλό είναι να αποφεύγεται λόγω του υψηλού ποσο-

στού εμβρυϊκής απώλειας που συνοδεύει αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις. Ένδειξη άμεσης χειρουργικής επέμβασης αποτελεί η έλλειψη αποτελεσματικότητας ή εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των αντιθυροειδικών φαρμάκων, καθώς επίσης και όταν είναι απαραίτητες μεγάλες δόσεις των φαρμάκων, προκειμένου να ελεγχθεί η θυρεοτοξίκωση ασθενούς που βρίσκεται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Για τις περιπτώσεις εκείνες που η χειρουργική αντιμετώπιση κρίνεται απαραίτητη, την εγχείρηση εκλογής αποτελεί η ολική ή υπολική θυροειδεκτομή, για την εκτέλεση της οποίας όμως, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμβρυϊκής απώλειας θα πρέπει να προτιμάται το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης είναι η επίτευξη προηγουμένως ευθυροειδισμού, έστω και αν απαιτείται η χορήγηση μεγάλων δόσεων αντιθυροειδικών φαρμάκων για βραχύ χρονικό διάστημα.<sup>52</sup> Τέλος, η χρήση του ραδιενεργού ιωδίου θα πρέπει να αποφεύγεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθόσον είναι δυνατόν να καταστρέψει τον εμβρυϊκό θυροειδή αδένα.<sup>32</sup>

### Πρόγνωση

Η πρόγνωση για την έγκυο με τη νόσο του Graves συνήθως είναι καλή.<sup>53</sup> Η οφθαλμοπάθεια είναι δυνατόν να υποχωρήσει από μόνη της ή μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από την έναρξη θεραπείας με στεροειδή. Ο έντονος εξόφθαλμος μόνον σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να χρειασθεί χειρουργική αποσυμφόρηση για να αποφευχθεί ο τραυματισμός του κερατοειδούς, ενώ η δερματοπάθεια συνήθως αντιμετωπίζεται εύκολα με τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών φαρμάκων. Σπάνια, αλλά εξαιρετικά σοβαρή και επικίνδυνη επιπλοκή του υπερθυροειδισμού αποτελεί η θυρεοτοξική κρίση. Η θυρεοτοξική κρίση ή θυρεοτοξική θύελλα, όπως αλλιώς ονομάζεται συνήθως, εκδηλώνεται σε πάσχουσες από υπερθυροειδισμό που δεν είναι υπό φαρμακευτική αγωγή με αντιθυροειδικά φάρμακα και μπορεί να εμφανισθεί στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού ή της καισαρικής τομής, στη λοχεία ή να είναι το αποτέλεσμα οξείας φλεγμονής. Η έγκαιρη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της θυρεοτοξίκωσης κρίνεται ζωτικής σημασίας, προκειμένου να μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος της μητρικής, και ιδιαίτερα της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η μητρική θνησιμότητα είναι υψηλή και εκτιμάται ότι μπορεί να φθάσει μέχρι και στο 30% περίπου των πασχόντων από τη νόσο εγκύων γυναικών.<sup>54</sup>

## Hyperthyroidism in pregnancy

Thanasas K. I.

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala

Correspondence: Thanasas I.

3 Sinikismos A. Triadas, 42100 Trikala, Greece  
Tel.: +30 2431029103, +30 6944766469  
E - mail: thanasasg@hotmail.com

### Summary

Hyperthyroidism occurs frequently in women of child-bearing age, thus associated, not infrequently, with problems of pregnancy. Graves' disease appears to be the major causative agent responsible for the overactivity of the thyroid gland. The diagnosis of hyperthyroidism during pregnancy is usually not easy. The clinical manifestations of disease that mimic the normal discomfort of pregnancy may delay the timely and correct diagnosis of hyperthyroidism. Early recognition of symptoms and risk factors associated with disease and the correct application of modern sophisticated technology now allow early diagnosis and prompt implementation of the most appropriate modern treatment options. In most cases, conservative treatment with anti-thyroid tablets seems to be the best and safest way to treat and prevent serious complications of the disease. Indication of direct surgery is the lack of efficacy or occurrence of significant side effects from the use of anti-thyroid drugs. In this report, after systematically quoting and elaborating on contemporary bibliographic reports, we give a quick review of hyperthyroidism during pregnancy, in the pathogenesis, diagnosis, impact of pregnancy on the disease, the impact of the disease in pregnancy, and principles to deal with these pregnant, proper knowledge of which is able to help as much as possible to ensure better maternal health and better perinatal outcome.

Key words: hyperthyroidism, pregnancy

## Βιβλιογραφία

- 1.Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev* 1995; 16(4): 443 – 459.
- 2.Kendle FW. Case of precocious puberty in a female cretin. *Br Med J* 1905; 1(2301): 246.
- 3.Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranta C et al. Hypothalamic – pituitary – testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 1999;

- 9(9): 857 – 863.
4. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74(6): 1063 – 1070.
  5. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(4): 372 – 380.
  6. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 439 – 466.
  7. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(1): 117 – 136.
  8. Friedrich N, Schwarz S, Thonack J, John U, Wallaschofski H, Volzke H. Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. *Autoimmunity* 2008; 41(2): 174 – 180.
  9. Drews K, Seremak – Mrozikiewicz A. The optimal treatment of thyroid gland function disturbances during pregnancy. *Cur Pharm Biotechnol* 2011; 12(5): 774 – 780.
  10. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37(2): 173 – 193.
  11. Jackson IM. Thyrotropin – releasing hormone. *N Engl J Med* 1982; 306(3): 145 – 155.
  12. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2): 249 – 265.
  13. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(4): 893 – 905.
  14. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 2007; 34(4): 543 – 547.
  15. Γκιομίσση Α, Αναστασιλάκης Α, Αβραμίδης Α, Τζαφέτας Ι. Παθήσεις θυρεοειδούς και εγκυμοσύνη. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας* 2007, 3: 232 – 237.
  16. Mitra ES, Niederkohr RD, Rodrihuez C, Maghraby T, McDougall R. Uncommon causes of thyrotoxicosis. *JNM* 2008; 42(2): 265 – 278.
  17. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord – Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143(5): 639 – 647.
  18. Aghini – Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D et al. The spectrum of thyroid disorders in iodine – deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 561 – 566.
  19. Patil – Sisodia K, Mewtman JH. Graves’s hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010; 16(1): 118 – 129.
  20. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8(6): 457 – 469.
  21. Schaga EP, Kukarni R. Hyperthyroidism, Thyroid Storm, and Graves Disease. Emedicine article. Updated: Apr 23, 2010 <http://emedicine.medscape.com/article/767130-overview>
  22. Abalovich M, Armino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): S1 – S47.
  23. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1283 – 1292.
  24. Zainurrashid Z, Abd Al – Rhman HS. Hyperthyroidism in pregnancy. *Fam Physician* 2005; 13(3): 2 – 4.
  25. Weetman AP. Graves’ disease. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1236 – 1248.
  26. Ismail SK, Kenny L. Review of hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21(5): 755 – 769.
  27. Θανασάς Ι, Κεσκερίδης Π, Καλινδέρης Μ, Ευαγγέλου Μ. Χολοστατικά νοσήματα ειδικά της κύησης. *Εφηβική Γυναικολογία – Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση* 2009, 21(3): 165 – 171.
  28. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyrerthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011; 104(11): 1665 – 1669.
  29. Bernstein PS, Koscica KL. Thyrotoxicosis in pregnancy. Emedicine article. Posted: 04/15/2003 <http://www.medscape.com/viewarticle/451718>
  30. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2): 387 – 396.
  31. Gartner R. Thyroid disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(6): 501 – 507.
  32. Pillar N, Levy A, Holberg G, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in women with hyperthyroidism. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108(1): 61 – 64.
  33. Σαλαμαλέκης ΕΕ. Νοσήματα ενδοκρινών αδένων. Στο: Σαλαμαλέκης ΕΕ. *Κυήσεις υψηλού κινδύνου. Παθολογικές καταστάσεις στην κύηση, τον τοκετό και τη λοχεία. Ιατρικές Εκδόσεις ΠΙΧ Πασχαλίδης, Αθήνα* 1995: 184.
  34. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2): 267 – 288.
  35. Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ* 2008; 336(7645): 663 – 667.
  36. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(2): 243 – 247.

37. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kulusari A. Fetal death due to upper airway compromise complicated by thyroid storm in a mother with uncontrolled Graves' disease: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 7297.
38. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006; 65(5): 235 – 242.
39. Nath CA, Oyelese Y, Yeo L, Chavez M, Kontopoulos EV. Three – dimensional sonography in the evaluation and management of fetal goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3): 312 – 314.
40. Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: Is it necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 1 – 2.
41. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9(7): 727 – 733.
42. Guerin B, Vautier V, Boin – Gay V, Estrade G, Choulot JJ, Doireau V. Severe neonatal hyperthyroidism which reveals a maternal Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004; 65(2): 125 – 130.
43. Cattaway JM, Klepser TB. Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2007; 41(6): 1018 – 1022.
44. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352(9): 905 – 917.
45. Rosenfeld H, Ornov A, Shechtman S, Diav – Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goiter after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(4): 609 – 617.
46. Chen CH, Xirasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou Y, Lin HC. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population – based study. *BJOG* 2011 (in press).
47. Lollgen RM, Calza AM, Schwitzgebel VM, Pfister RE. Aplasia cutis congenital in surviving co – twin after propylthiouracil exposure in utero. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(3 – 4): 215 – 218.
48. Murji A, Sobel ML, Feig DS, Sermer M. Propylthiouracil – included agranulocytosis in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 2: 485 – 487.
49. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6): 871 – 876.
50. Pruyt SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long term propranolol therapy in pregnancy. Maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(4): 485 – 489.
51. Cissoko H, Jonville – Bera AP, Swortfiguer D, Girardeau B, Autret – Leca E. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. *Arch Pediatr* 2005; 12(5): 543 – 547.
52. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(1): 1 – 8.
53. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J et al. Management of Graves' Disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *Endocrine Care* 2005; 90(11): 6093.
54. Dandade D, Hess LW, Hess DB, Morrison JC. Διαταραχές διαφόρων συστημάτων κατά την κύηση. Στο: Μαμόπουλος ΜΑ, Ρούσσοι ΔΧ. Σύγχρονη διάγνωση και θεραπεία στη μαιευτική και γυναικολογία, Ιατρικές και Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 2005: 530.