

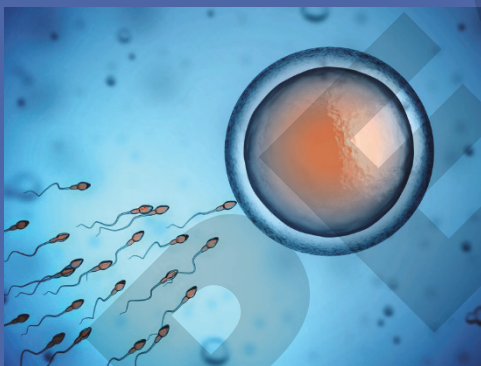
A NŐI INFERTILITÁS ENDOKRIN VONATKOZÁSAI

Mezősi Emese

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika

PECH

2018. 10.12-13. Siklós



A női meddőség endokrin okai

- PCOS
- **Hyperprolactinaemia**
- **Autoimmun thyreoiditis**
- **Hypothyreosis**
- Hypophysis elégtelenség
- Hypogonadotrop hypogonadismus
- Korai ovarium elégtelenség



Hyperprolactinaemia és infertilitás

- nem szelektált populációban a hyperprolactinaemia prevalenciája 0,4%
- női infertilitásban 17%-ot is közöltek
- A fertilitás az esetek többségében a dopamin agonista kezelés során visszatér (90%)



Crosignani PG 1999. Journal of Reproductive Medicine 44 1116–1120.

A bromocriptin kezelés hatása a fertilitásra galactorrhoeás betegekben

- 205 infertilis, galactorrhoeas nőnek napi 2x2,5 mg bromocriptint adtak, a prolactin szinttől függetlenül
- Terhességi ráta: 76.1%, nem különbözött a >20 ng/ml és a <20 ng/ml prolactin csoportban
- Infertilitás és galactorrhoea esetén ezért a prolactin szinttől függetlenül javasolják a bromocriptin kezelést

A bromocriptin és a cabergolin összehasonlítása asymptomatikus hyperprolactinaemiában ICSI-ET során

- 122 cabergolin, 117 bromocriptin kezelt beteg
- Nem volt különbség a terhességi és vetélési arányban
- A cabergolinnek kevesebb mellékhatása volt, de drágább kezelés

Bahceci M és mtsai Gynecol Endocrinol. 2010 Jul;26(7):505-8.



A kezelt hyperprolactinaemia hatása a fertilitásra

- 1974 és 2002 között 271 hyperprolactinaemiás beteg
- Minden beteghez 4 kontrollt választottak
- A hyperprolactinaemiás csoportban 162, a kontrollban 1220 szülés volt
- A hyperprolactinaemiás anyák idősebbek voltak (29 v 27,2 év), a gyermekek száma fordított arányban állt a prolactin szinttel
- Nem volt különbség a terhességi szövődményekben és a magzati kimenetelben

Cabergolin kezelés hatása micro- és macroprolactinomás betegek fertilitására

- 56 micro-, 29 macroprolactinoma
- 31 bromocriptin-rezisztens, 32 bromocriptin-intoleráns, 22 kezeletlen beteg
- A terhességgel várakozás 3 reguláris ciklusig illetve amíg a tumor méret < 1 cm
- A cabergolint a 4. gesztációs héten hagyták el
- 80 beteg (94%) 95 terhessége (2 már kezelés nélkül)
- Cabergolin dózis 0,25-9 mg/hét
- 86 terhességből 83 élő magzat, 1 halvaszülés, 2 ab
- Fejlődési rendellenességet nem észleltek
- A terhesség alatt tumornövekedés nem volt
- Macroprolactinoma esetén a műtét helyett cabergolin kezelést javasolnak a tervezett terhesség előtt

Ono M és mtsai, J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2672-9.

A cabergolin biztonságossága terhességben

- 90 beteg 103 terhessége, retrospektív vizsgálat
- Prolactin 30-1921 ng/ml
- Dostinex dózis: 0,125-5 mg/hét
- Kezelés időtartama a terhesség előtt: 1-120 hó
- Kezelés a terhesség alatt: 3-25 hét
- Az első trimeszterben végig kapta a Dostinexet a terhesek 96,9%-a
- A terhességi és magzati szövődmények aránya nem különbözött a kontroll csoporttól
 - Spontán abortus: 7,2 %
 - Koraszülés: 8,8%
 - Kongenitális rendellenesség: 3,6% (1 Down-kór és két sérv)
 - 61 gyermeket követtek, 2 esetben epilepsia, 2 gyermeknél pervazív fejlődési zavar mutatkozott

Stalldecker G és mtsai. Pituitary. 2010 Jul 30.

Hyperprolactinaemia - összefoglalás

- A hyperprolactinaemia kezelésében a cabergolin számos vonatkozásban jobb a korábbi készítményeknél, magyarországi forgalmazása szükséges lenne
- Továbbra sem egyértelmű, hogy infertilitás esetén kit kell kezelni
- Az endokrinológiai és a nőgyógyászati gyakorlat eltérő a koraterhességben való alkalmazást illetően



A terhesség immunológiája

- szemiallogén magzat
- aktív anyai immuntolerancia-mechanizmusok:
Th2 dominancia
 - lokálisan
 - periférián
- feto-maternális interakciók zavara:
 - Női infertilitás, sikertelen implantáció
 - Habitualis vetelés
 - Pre-eclampsia
 - IUGR
 - koraszülés

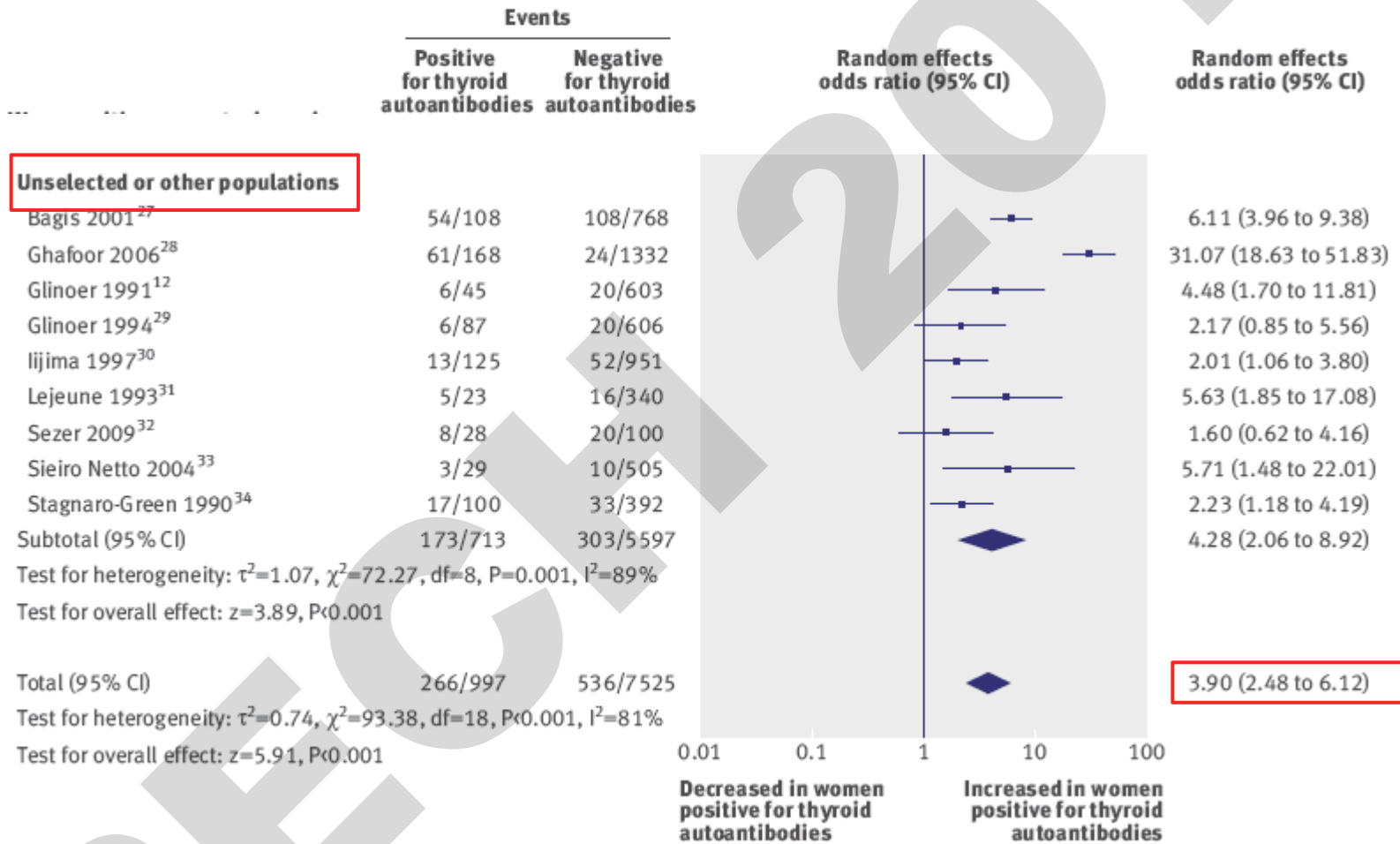


Az anyai immuntolerancia zavara

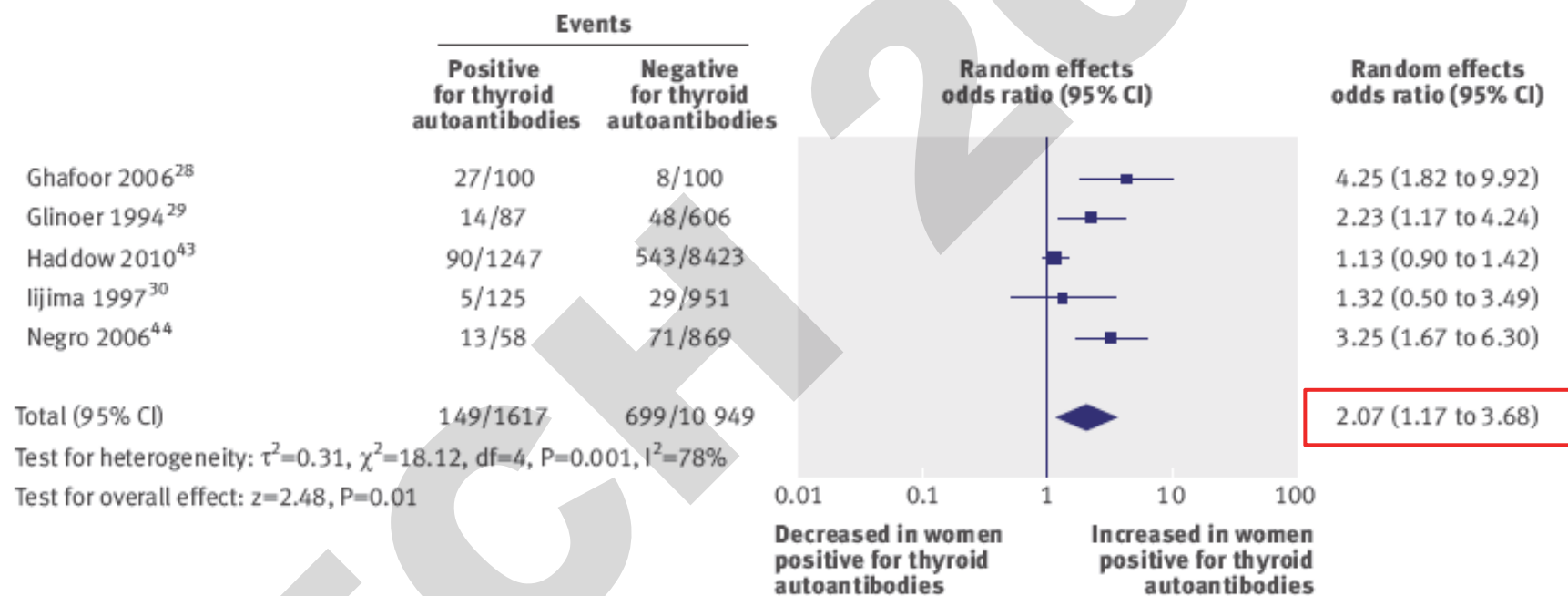
- A normálisan működő anyai immunrendszer toleráns a magzattal szemben
- A termékenység már az autoimmun betegségek preklinikai stádiumában is csökken
- A tolerancia fenntartásához a magzati sejtek és HLA antigének anyai keringésben való jelenléte szükséges
- A korai vetélés a toleranciaindukció zavarának tekinthető, a preeclampsia és koraszülés pedig az immuntolerancia késői zavarának



A pajzsmirigy ellenes antitest pozitivitás és a vetélés kapcsolata (cohort vizsgálatok)



A pajzsmirigy ellenes antitest pozitivitás és a koraszülés kapcsolata



A pajzsmirigy ellenes antitestek hatása in vitro fertilizáció és embrió transzfer során

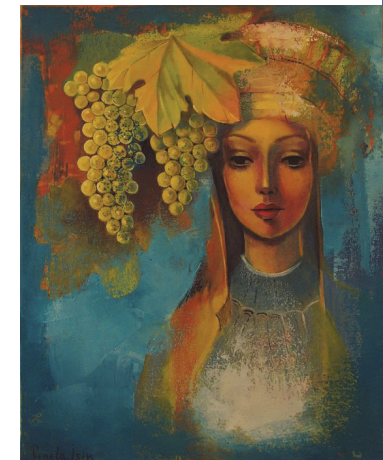
Az antitest pozitív csoportban szignifikánsan

- Alacsonyabb volt a fertilizációs arány
- Alacsonyabb volt az implantációs arány
- Ritkábban jött létre terhesség
- Nagyobb volt a vetélés aránya



Mi okozza a fertilitási zavart az autoimmun pajzsmirigy betegségekben?

- Az autoimmunitás bármely formája befolyásolja a reprodukív képességet
 - Csökkenti a fertilitást
 - Növeli a vetelési arányt
 - Fokozza a szövődményeket a terhesség során
 - A krónikus gyulladás és az anyai immunrendszer aktiválódása növeli a preeclampsia és a koraszülés esélyét
- A legtöbb betegben az autoimmun betegség és a kóros pajzsmirigy funkció egyidejűleg hat



Pajzsmirigy betegségekkel kapcsolódó terhességi szövődmények

	Primer hypothyreosis	Hyperthyreosis	Jatrogén hypothyreosis
preeclampsia	1,47	1,78	
rárakódó preeclampsia	2,25	3,64	
koraszülés	1,34	1,81	
gesztációs diabetes	1,57		
szülésindukció	1,15	1,4	
császármetszés	1,38		2,05
intenzív kezelés	2,08	3,7	
placenta leválás			2,89

Szubklinikus hypothyreosis és infertilitás

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
irányelve

- Definíció - TSH: 1. >2.5 mU/L, 2. >3.0 mU/L, 3. >3.5 mU/l
- A vetelés esélye nő, ha TSH > 4.0 mU/L, de nem egyértelmű 2.5-4.0 mU/L között
- Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy SH esetén nő az infertilitás valószínűsége
- A terhességi szövődmények gyakoribbak
- A gyermek neurokognitív működései károsodhatnak
- Az L-thyroxin kezelés javítja a terhesség kimenetelét és csökkenti a vetelés esélyét, ha TSH >4.0 mU/L, de nem igazolt a hatás 2.5-4.0 között
- Az L-thyroxin kezelés javítja a terhesség kimenetelét autoantitest pozitív nőkben, főleg ha a TSH >2.5 mU/L
- Univerzális TSH szűrés nem javasolt terhességben

Pfeifer S és mtsai. *Fertility and Sterility*. 2015;104(3):545-553.

THYROID

Volume 27, Number 3, 2017

© American Thyroid Association

© Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/thy.2016.0457

SPECIAL ARTICLE

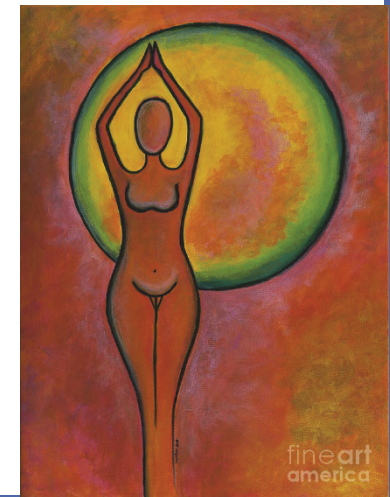
2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,^{1,*} Elizabeth N. Pearce,^{2,*} Gregory A. Brent,³ Rosalind S. Brown,⁴ Herbert Chen,⁵
Chrysoula Dosiou,⁶ William A. Grobman,⁷ Peter Laurberg,^{8,†} John H. Lazarus,⁹ Susan J. Mandel,¹⁰
Robin P. Peeters,¹¹ and Scott Sullivan¹²

111 kérdés, 97 javaslat

Koraterhességben TSH meghatározás javasolt

- Előzményben pajzsmirigy működészavar vagy műtét
- Strúma vagy pajzsmirigy működészavarra utaló klinikai tünetek
- Pajzsmirigy autoantitest pozitivitás
- Egyéb autoimmun betegség
- Előzményben vetélés vagy koraszülés
- Pozitív családi anamnézis
- Előzményben fej-nyaki irradiáció
- Infertilitás
- A lakóhely ismertén mérsékelten vagy súlyosan jódhiányos
- >30 éves kor
- BMI>40
- Amiodaron, lítium szedés vagy a közelmúltban jódos kontrasztanyag expozíció



Autoimmun thyreoiditis, hypothyreosis - összefoglalás

- Az autoimmunitás bármely formája befolyásolja a reprodukív képességet
- A pajzsmirigy ellenes antitest pozitívitás gyakori reprodukív korú nőkben
- Normális pajzsmirigy működésű antitest pozitív nőkben a vetelés valószínűsége közel 4x, a koraszülés valószínűsége 2x nagyobb a kontroll populációhoz viszonyítva
- Az autoimmun betegség és a kóros pajzsmirigy funkció együttes hatásával kell számolni
- A terhességi szövődmények mind hyper-, mind hypothyreosisban gyakoribbak
- Antitest pozitívitás esetén az L-thyroxin kezelés 2,5 mU/L, antitest negativitás esetén 4,0 mU/L felett indikált

Köszönöm a figyelmet!

