

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ**

**ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ  
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΞΑΛΕΙΨΗ ΤΗΣ ΙΩΔΟΠΕΝΙΑΣ  
ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΗΠΕΙΡΟΥ**

**ΧΡΗΣΤΟΣ Δ. ΖΩΗΣ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι μεγάλες εξελίξεις των τελευταίων ετών στη Βιοχημεία, τη Μοριακή Βιολογία και την Ανοσολογία συνέβαλαν σημαντικά στην αρτιότερη κατανόηση τόσο της φυσιολογικής θυρεοειδικής λειτουργίας, όσο και της παθογένειας των περισσοτέρων νοσημάτων του θυρεοειδούς.

Ο ανοσολογικός έλεγχος έριξε αρκετό φως σε πολλά νοσήματα του θυρεοειδούς και απέδειξε ότι αυτοάνοσοι μηχανισμοί ευθύνονται κυρίως για τη διαταραχή της λειτουργίας του αδένου στις σύγχρονες κοινωνίες. Τα ακριβή αίτια παραμένουν άγνωστα, ενοχοποιούνται όμως αρκετοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Το ίδιο αποτελεί το συχνότερα συσχετιζόμενο παράγοντα θυρεοειδικής αυτοανοσίας, ιδιαίτερα σε μεγάλες ποσότητες. Στο παρελθόν η έλλειψη του αποτέλεσε το σημαντικότερο παράγοντα βρογχοκήλης και θυρεοειδικής δυσλειτουργίας. Στις περισσότερες χώρες η εφαρμογή προγραμμάτων ιωδίσωσης οδήγησε στην αντιμετώπιση της ιωδοπενίας. Η Ελλάδα δυστυχώς δε συγκαταλέγεται στις παραπάνω χώρες. Έτσι η διόρθωση της ιωδοπενίας στηρίχτηκε κυρίως στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του βαθμού ιωδοεπάρκειας της χώρας μας, μελετώντας μια πρώην κλασική ιωδοπενική περιοχή, όπως αυτή της Ηπείρου, καθώς και η εκτίμηση της συχνότητας της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Η τελευταία συσχετίζεται με τη μετάβαση από συνθήκες ιωδοπενίας σε συνθήκες ιωδοεπάρκειας και παρουσιάζει αυξανόμενη συχνότητα παγκοσμίως.

Η λήψη του ιστορικού, η κλινική εξέταση και η λήψη των δειγμάτων αίματος και ούρων της μελέτης πραγματοποιήθηκαν στο Γυμνάσιο και στα Λύκεια της Κόνιτσας. Οι μετρήσεις έγιναν στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ενώ ο υπερηχογραφικός έλεγχος στο Ακτινολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Θέλοντας να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν στην πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής θα πρέπει να σταθώ στους καθηγητές μου, τον κ. Α. Τσατσούλη, τον κ. Ι. Δημολιάτη και τον κ. Κ. Σεφεριάδη. Χάρη στη βοήθεια και την υπομονή τους ολοκληρώθηκε αυτή η εργασία.

Ευχαριστώ όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη καθώς και τους καθηγητές τους. Χωρίς τη συνεργασία και την υπομονή τους δε θα ήταν δυνατή η συγκέντρωση του υλικού για την εργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη βιοχημικό κ. Χ. Καλογερά και την Ακτινολόγο κ. Ε. Σβάρνα για τη βοήθειά τους.

Για τους γονείς μου οι λέξεις είναι πολύ φτωχές για να εκφράσουν την ευγνωμοσύνη που νιώθω απέναντί τους, καθώς στάθηκαν πάντα με αυτοθυσία δίπλα μου.

Το ίδιο ισχύει και για τη σύζυγό μου Ιωάννα, που με στήριξε σε όλους τους τομείς όλα αυτά τα χρόνια που χρειάστηκαν για να ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή.

Αφιερώσεις

Στην Ιωάννα  
και τη Βάσω

Στους γονείς μου

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Θυρεοειδής αδέννας-Λειτουργική ανατομία και φυσιολογία .....	6
1.2. Βρογχοκήλη .....	9
1.3. Ιώδιο-Ιωδοπενία .....	11
1.4. Ιστορική αναδρομή .....	13
1.5. Εφηβεία και θυρεοειδής .....	13
1.6. Ανοσολογικό σύστημα-Αυτοάνοσα νοσήματα .....	15
1.7. Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα .....	15
1.7.1. Παθογένεια .....	16
1.7.1.α. Ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων .....	16
1.7.1.β. Ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων .....	17
1.7.1.γ. Ενεργοποίηση άλλων λεμφοκυττάρων .....	18
1.7.2. Μηχανισμός καταστροφής θυρεοειδικών κυττάρων στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα .....	18
1.7.3. Ο ρόλος της απόπτωσης στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα .....	20
1.7.4. Προδιαθεσικοί παράγοντες .....	21
1.7.4.α. Γενετικοί παράγοντες .....	21
1.7.4.β. Εξωγενείς παράγοντες .....	21
1.7.5. Επιπολασμός της νόσου .....	24
1.7.6. Κλινική εκδήλωση της νόσου .....	24
1.7.7. Διαγνωστικές μέθοδοι .....	25
1.7.7.α. Εργαστηριακά ευρήματα .....	25
1.7.7.β. Υπερηχογραφικός έλεγχος .....	25
1.7.7.γ. Σπινθηρογράφημα .....	26
1.7.7.δ. Ιστολογική εξέταση .....	26
1.7.8. Επιπλοκές της νόσου .....	26
1.7.9. Διαφορική διάγνωση .....	27
1.7.10. Θεραπεία .....	28
1.8. Σκοπός της μελέτης .....	28

### 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. Υλικό της μελέτης .....	30
2.2. Μέθοδοι .....	30
2.2.α. Συγκέντρωση ιωδίου στα ούρα .....	33
2.2.β. Θυρεοειδική λειτουργία και αυτοαντισώματα .....	34
2.2.γ. Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς .....	35
2.2.δ. Διαγνωστικά κριτήρια αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας .....	35
2.2.ε. Στατιστική ανάλυση δεδομένων .....	35

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Υλικό της μελέτης .....	36
3.2. Κατάσταση πρόσληψης ιωδίου .....	37
3.3. Θυρεοειδική λειτουργία και αντιθυρεοειδικά αντισώματα .....	38
3.4. Επιπολασμός και αιτιολογία της βρογχοκήλης .....	39
3.5. Υπερηχογραφικός έλεγχος θυρεοειδούς .....	39
3.6. Επιπολασμός αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας .....	40
3.7. Συγκριτικά δεδομένα μεταξύ 1994 και 1999 .....	43

3.8. Παρακολούθηση παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα .....	43
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>46</b>
<b>5. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ</b>	
5.1. Περίληψη στα Ελληνικά .....	51
5.2. Περίληψη στα Αγγλικά .....	54
<b>6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....</b>	<b>57</b>
<b>7. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ</b>	
7.1. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΑΓΓΛΙΚΩΝ ΟΡΩΝ .....	70
7.2. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΟΡΩΝ .....	73
7.3. ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΕΙΚΟΝΩΝ, ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ ..	73
<b>8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>74</b>

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 1.1. Θυρεοειδής αδένας : λειτουργική ανατομία και φυσιολογία

Ο θυρεοειδής αδένας ανήκει στους ενδοκρινείς αδένες. Έχει σχήμα μηνοειδές, πεταλούδας ή ρωμαϊκού θυρεού και βρίσκεται στο κάτω μέρος του τραχήλου, μπροστά και στα πλάγια της αρχής της τραχείας. Αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς, που συνδέονται μεταξύ τους στη μέση γραμμή με μια στενότερη μοίρα, τον ισθμό. Ο τελευταίος βρίσκεται κάτω από τον κρικοειδή χόνδρο του λάρυγγα και μπροστά από το 2<sup>ο</sup>-3<sup>ο</sup> ημικρίκιο της τραχείας. Κάθε λοβός έχει σχήμα τρίπλευρης πυραμίδας της οποίας η κορυφή φέρεται προς τα έσω και συνδέεται με τον ισθμό. Επίσης υπάρχει και τρίτος λοβός, ο πυραμοειδής, που εξορμάται από τον ισθμό και φτάνει μέχρι το υοειδές οστό, θεωρείται δε εμβρυικό υπόλειμμα του θυρεογλωσσικού πόρου. Το φυσιολογικό βάρος του αδένος κυμαίνεται από 20-30 γραμμάρια, ενώ η κύηση και η εφηβεία μπορεί να αυξήσουν το βάρος του. Αποτελεί το όργανο με την πιο πλούσια αιμάτωση ανά γραμμάριο ιστού (5ml/min/gr). Η αγγείωση αυτή επιτυγχάνεται από την άνω και κάτω θυρεοειδική αρτηρία, που είναι κλάδοι της έξω καρωτίδας και του θυρεοαυχενικού στελέχους αντίστοιχα, ενίοτε δε και από τη μέση θυρεοειδική αρτηρία που εκφύεται από το αορτικό τόξο. Η απαγωγή του αίματος γίνεται από τις σύστοιχες φλέβες. Τα λεμφαγγεία των δύο λοβών αναστομώνονται μεταξύ τους και φέρονται προς τους παρατραχειακούς, τους σφαγιτιδικούς και τους λεμφαδένες του ανωτέρου μεσοθωρακίου. Η νεύρωση του αδένος γίνεται από συμπαθητικούς κλάδους του μέσου και κάτω αυχενικού γαγγλίου και από παρασυμπαθητικές ίνες του άνω και κάτω λαρυγγικού νεύρου.

Εμβρυολογικά προέρχεται από τρεις καταβολές, μια μέση από το φαρυγγικό έδαφος και δύο πλάγιες από τον 4<sup>ο</sup> βραγχιακό θύλακο. Το τυφλό τμήμα της γλώσσας αποτελεί την αρχική θέση εντόπισης του αδένος, που στη συνέχεια κατέρχεται προς τα κάτω, πίσω από το υοειδές οστό, για να πάρει την τελική θέση μπροστά από το 2<sup>ο</sup>-3<sup>ο</sup> ημικρίκιο της τραχείας. Κατά την κάθοδο του αδένος δημιουργείται ο θυρεογλωσσικός πόρος, υπολείμματα του οποίου παραμένουν μερικές φορές στον ενήλικα.

Μικροσκοπικά ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από πολυάριθμα λόβια των 20-40 θυλακίων το καθένα, που χωρίζονται μεταξύ τους με ινώδη διαφραγμάτια. Το κάθε θυλακίο αποτελείται από ένα στοίχο κυβοειδών αδενικών κυττάρων ύψους 15 μm, που εκκρίνουν κολλοειδές έκκριμα (θυρεοσφαιρίνη) μέσα στην κοιλότητα των θυλακίων. Η διάμετρος των θυλακίων κυμαίνεται από 20-900 μm. Η κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου φέρει μικρολάχνες, που μέσω μηχανισμού πινοκύτωσης μεταφέρουν το κολλοειδές στο κυτταρόπλασμα, από όπου οι θυρεοειδικές ορμόνες απελευθερώνονται προς τη βάση του κυττάρου και στη συνέχεια προς τη συστηματική κυκλοφορία.

Ο θυρεοειδής αδένας είναι υπεύθυνος κυρίως για τη ρύθμιση του βασικού μεταβολισμού και τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με τις ορμόνες που παράγει, τη θυροξίνη ή τετραιωδοθυρονίνη (T4) και την τριιωδοθυρονίνη (T3), που αποτελεί και τη δραστική της μορφή. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σύνθεση των παραπάνω ορμονών είναι η επάρκεια σε ιώδιο. Οι καθημερινές ανάγκες σε ιώδιο είναι 100-200 μgr. Αυτή η

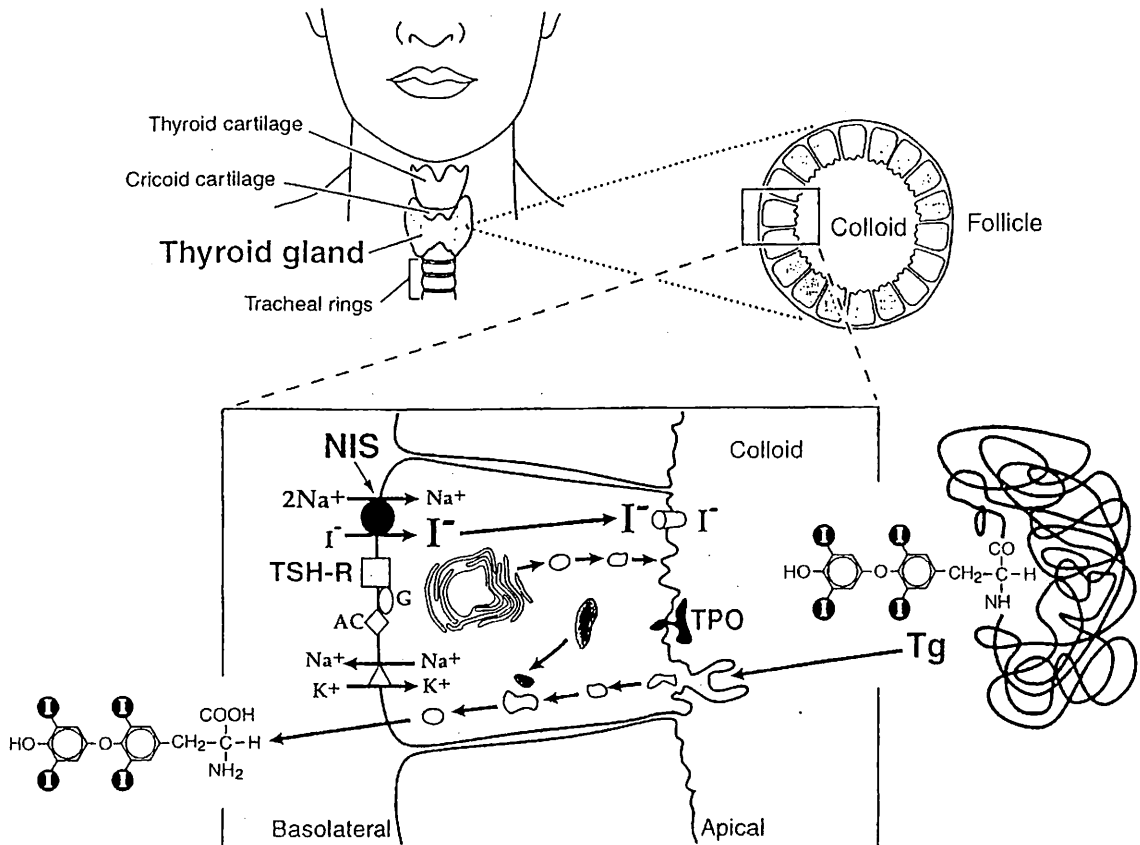
ποσότητα είναι επαρκής για τη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, που είναι παράγωγα της τυροσίνης.

Το ιώδιο προσλαμβάνεται ενεργητικά από τη συστηματική κυκλοφορία στην ανόργανή του μορφή μέσω του συμμεταφορέα της αντλίας Νατρίου-Ιωδίου ( $\text{Na}^+\text{-I}^-$  symporter, NIS) και οξειδώνεται από το ένζυμο υπεροξειδάση της τυροσίνης (thyroid hydroxidase, TPO), που ανήκει στην ομάδα των μεμβρανικών πρωτεϊνών (100-105 Kd). Έτσι το ανόργανο ιώδιο μετατρέπεται σε οργανικό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται οργανοποίηση του ιωδίου (organification). Ακολουθεί ιωδίωση των τυροσινών του μορίου της θυρεοσφαιρίνης παρουσία της TPO (Σχήμα 1). Η θυρεοσφαιρίνη (thyroglobulin, TG) είναι μια μεγαλομοριακή γλυκοπρωτεΐνη (660 Kd) που φέρει 110 μόρια τυροσίνης. Εκκρίνεται από τα θυλακιώδη κύτταρα στο εσωτερικό των θυλακίων και αποτελεί τη μορφή με την οποία αποθηκεύονται οι ορμόνες του θυρεοειδούς. Οι ιωδοτυροσίνες συζεύγνυνται σε μονοιωδοτυροσίνη (MIT) και διιωδοτυροσίνη (DIT) για το σχηματισμό των ορμονών. Η σύζευξη ενός μορίου MIT και ενός μορίου DIT οδηγεί στο σχηματισμό T<sub>3</sub>, ενώ η σύζευξη δύο μορίων DIT οδηγεί στο σχηματισμό της T<sub>4</sub>. Αφού σχηματιστούν, οι θυρεοειδικές ορμόνες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Κατά το μεγαλύτερό τους μέρος μεταφέρονται συνδεδεμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (Thyroxin Binding Globulin, TBG) σε ποσοστό 70-80% και λιγότερο με μια ειδική προλευκωματίνη (Thyroxin Binding Prealbumin, TBPA) σε ποσοστό 20-30%. Ένα ποσοστό 0,05% της ολικής θυροξίνης και 0,5% της ολικής τριιωδοθυρονίνης παραμένει ελεύθερο και είναι το βιολογικά δραστικό.

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και διεγείρει την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών. Αυτό επιτυγχάνεται με τη σύνδεσή της με τον αντίστοιχο υποδοχέα (TSH receptor, TSHR), μια πρωτεΐνη του βασικού τμήματος των κυττάρων των θυρεοειδικών θυλακίων. Ο TSHR διακρίνεται σε δύο υπομονάδες, την α που είναι γλυκοζυλιωμένη και εξωκυττάρια και τη β που περιλαμβάνει το ενδοκυττάριο και διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα. Η έκκριση της TSH ρυθμίζεται από τη θυρεοεκλυτίνη (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και μεταφέρεται στη συνέχεια στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης μέσω του υποθαλαμουτοφυσιακού πυλαίου συστήματος. Έτσι, η έκκριση TRH προκαλεί αντίστοιχη έκκριση TSH. Η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα επιτυγχάνεται με μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης (θετικής ή αρνητικής) της έκκρισης TSH και TRH. Έτσι η αύξηση των επιπέδων της T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> στον ορό αναστέλλει με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης την περαιτέρω έκκριση TRH και TSH (Σχήμα 2).

Η μεγκαλίνη (megalin), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας της οικογένειας των ενδοκυττάρων υποδοχέων, εκφράζεται στο κορυφαίο τμήμα των θυρεοειδικών επιθηλιακών κυττάρων και έρχεται σε άμεση επαφή με το θυρεοειδικό θυλάκιο, όπου υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση κολλοειδούς. Αρκετές μελέτες in vivo και σε καλλιέργειες θυρεοειδικών κυττάρων έδειξαν ότι η έκφραση της μεγκαλίνης στα θυρεοειδικά κύτταρα είναι TSH-εξαρτώμενη. Η θυρεοσφαιρίνη (TG) που αποτελεί το κύριο συστατικό του κολλοειδούς, συνδέεται με τη μεγκαλίνη σε μεγάλο βαθμό και η τελευταία ρυθμίζει σε σημαντικό βαθμό την πρόσληψή της από τα θυρεοειδικά κύτταρα. Η TG που συνδέεται με τη μεγκαλίνη μεταφέρεται διακυτταρικά (transcytosis) στη βασική μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων και από εκεί απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Κατά τη διάρκεια

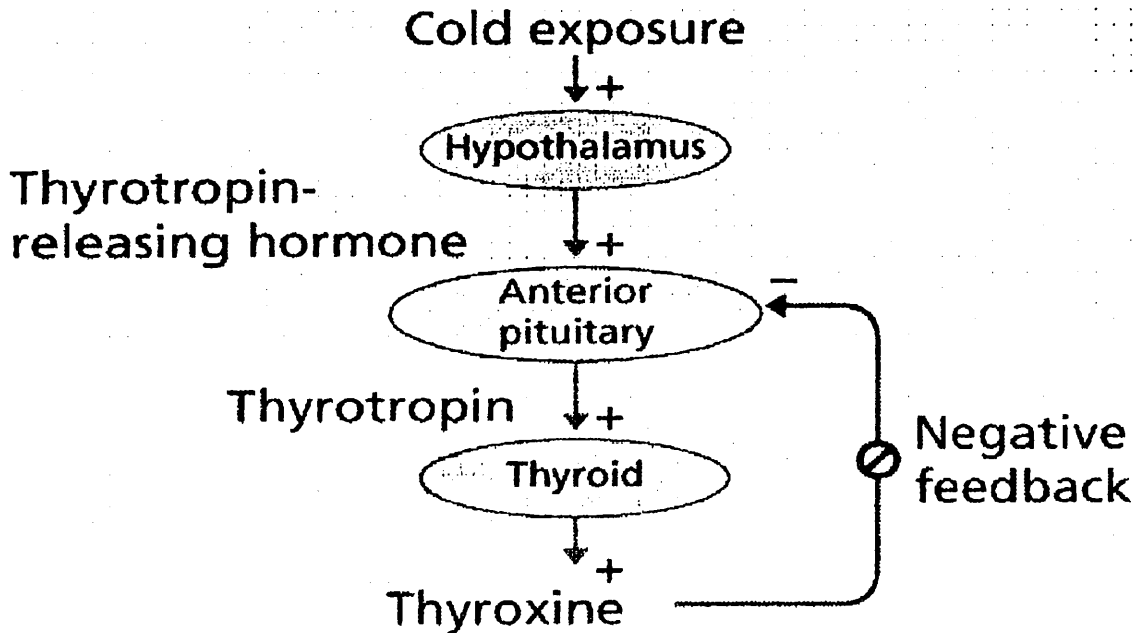
αυτής της διαδικασίας ένα μέρος της μεγκαλίνης παραμένει συνδεδεμένο με την TG και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η ανίχνευσή της μπορεί να δώσει κάποιες πληροφορίες για την προέλευση της TG του ορού σε ασθενείς με θυρεοειδοπάθεια. Αυτή την οδό ανταγωνίζονται άλλες οδοί που μέσω μηχανισμών ενδοκύτωσης ή ενδοκύτωσης υγρής φάσης οδηγούν σε πρωτεολυτική διάσπαση από τα λυσοσωμάτια (Marino M. et al. 2001).



Σχήμα 1: Απεικόνιση της βιοσυνθετικής οδού των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4 στα κύτταρα του θυρεοειδικού θυλακίου. Τα θυρεοειδικά θυλάκια αποτελούνται από μία στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων που περιβάλλουν το κολλοειδές. Η επιφάνεια της βάσης του κυττάρου απεικονίζεται αριστερά, ενώ το κορυφαίο τμήμα δεξιά. Ο κύκλος εκφράζει την ενεργητική μεταφορά του  $I^-$  που ρυθμίζεται από το συµμεταφορέα  $Na^+/I^-$  (NIS). Το τρίγωνο εκφράζει την  $Na^+-K^+-ATP$ άση, ενώ το τετράγωνο εκφράζει τον υποδοχέα της TSH (TSHR). Το διαμάντι αντιστοιχεί στην αδενυλική κυκλάση (AC) και η έλλειψη στη G πρωτεΐνη, ενώ ο κύλινδρος εκφράζει τη μετακίνηση του  $I^-$  προς το κολλοειδές. Ως TPO αναφέρεται η θυρεοειδική υπεροξειδάση, το κύριο ένζυμο που συµµετέχει στη διαδικασία οργανοποίησης του  $I^-$ . Τέλος, τα βέλη εκφράζουν την ενδοκύτωση της ιωδιωμένης θυρεοσφαιρίνης (Tg), που ακολουθείται από λυσοσωµατική υδρόλυση και απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορµονών στην κυκλοφορία (De La Vieja et al. 2000).



Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η επάρκεια του οργανισμού σε σίδηρο είναι σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη φυσιολογική σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Αυτό γιατί οι υπεροξειδάσες που καταλύουν τις αντιδράσεις σύνθεσης των ορμονών του θυρεοειδούς στα αρχικά στάδια, είναι σιδηροεξαρτώμενες. Έτσι η αντιμετώπιση της σιδηροπενίας πρέπει πάντοτε να προηγείται της διόρθωσης των διαταραχών ιωδίσωσης (Hess SY. et al. 2002).



Σχήμα 2: Απεικόνιση της ρύθμισης της έκκρισης θυρεοειδικών ορμονών.

## 1.2. Βρογχοκήλη

Ο όρος βρογχοκήλη αναφέρεται στη διόγκωση του θυρεοειδή. Η πιο απλή μέθοδος για την ανίχνευσή της είναι η κλινική εξέταση (επισκόπηση και ψηλάφηση) του αδένα. Επειδή όμως συχνά γίνονται σφάλματα (Lisboa HRK. et al., 1996) που σχετίζονται τόσο με την κακή εκτίμηση του εξεταστή, όσο και με τις ανατομικές ιδιαιτερότητες του εξεταζόμενου, η οριστική επιβεβαίωσή της γίνεται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο (U/S). Μάλιστα σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η ανίχνευση βρογχοκήλης με τη μέθοδο της ψηλάφησης παρουσιάζεται ψευδώς θετική σε ποσοστό 30% (Lind P. et al., 1998). Μερικοί μελετητές υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα σφαλμάτων στην ταξινόμηση με βάση την κλινική εξέταση είναι πιο υψηλή σε περιοχές με ιωδοεπάρκεια ή ήπια ιωδοπενία, όπου η βρογχοκήλη είναι συνήθως σταδίου 1 (Zimmermann M. et al. 2000). Σύμφωνα με πρακτικό κανόνα ο θυρεοειδής του οποίου οι πλάγιοι λοβοί έχουν όγκο μεγαλύτερο των άπω φαλάγγων του αντίχειρα του εξεταζόμενου ατόμου, έχει διογκωθεί κατά τέσσερις με πέντε φορές πάνω από το κανονικό (Delange F. et al., 1999). Συμπερασματικά λοιπόν, η κλινική εξέταση αποτελεί τον πρώτο τρόπο εκτίμησης της βρογχοκήλης και με βάση αυτή σταδιοποιείται ως εξής (Panamerican Health

Organization ή PAHO, UNICEF, ICCIDD, Doufas AG et al. 1999 και Peterson S. et al. 2000):

**Στάδιο 0 :** Κλινικά δεν ανιχνεύεται βρογχοκήλη.

**Στάδιο 1α:** Βρογχοκήλη μόνο ψηλαφητικά ανιχνεύσιμη και μη ορατή ακόμη και όταν ο λαιμός βρίσκεται σε πλήρη έκταση.

**Στάδιο 1β:** Βρογχοκήλη κλινικά ψηλαφητή και ορατή όταν ο λαιμός βρίσκεται σε πλήρη έκταση.

**Στάδιο 2:** Βρογχοκήλη ορατή με το λαιμό σε φυσιολογική θέση. Δεν απαιτείται ψηλάφηση για τη διάγνωση.

**Στάδιο 3:** Πολύ μεγάλη βρογχοκήλη που γίνεται αντιληπτή ακόμη και από απόσταση 10 μέτρων.

Η απλή (μη τοξική) οζώδης βρογχοκήλη συνιστά την πιο συνήθη της μορφή. Στο γενικό πληθυσμό ιωδιοεπαρκών περιοχών η συχνότητά της είναι κάτω από 5%, με σαφή υπεροχή των γυναικών (13/1). Αιτιολογικά διακρίνονται δύο μορφές της νόσου η **ενδημική** και η **σποραδική** (πίνακας 1).

Ως **ενδημική** χαρακτηρίζεται η βρογχοκήλη που απαντάται σε ποσοστό **πάνω από 5%** (Foo LC. et al. 1999) του πληθυσμού μιας περιοχής και οφείλεται κυρίως στη χαμηλή περιεκτικότητα του ιωδίου στο νερό και στις τροφές (Delange F. et al., 1999 και Foo LC. et al., 1999). Τιμές κάτω από 100-200 μgr στην ημερήσια πρόσληψη ιωδίου, ιδιαιτέρως κάτω από 50 μgr, συνιστούν ιωδιοπενία. Βρογχοκηλογόνες ουσίες που λαμβάνονται με την τροφή, όπως οι θειογλυκοσίδες στα λαχανικά (κουνουπίδι, λάχανο, σόγια), που πιθανολογείται ότι μπλοκάρουν το NIS (Marwaha RK et al. 2003), αλλά και το ιώδιο σε μεγάλες ποσότητες (>500 μgr ημερησίως) αποτελούν πιο σπάνια αίτια βρογχοκήλης.

Έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις σχετικά με την πιθανότητα ύπαρξης αυτοάνοσου μηχανισμού που ευθύνεται για τη δημιουργία ενδημικής βρογχοκήλης, με την ανίχνευση στον ορό ανοσοσφαιρινών που προωθούν τη διόγκωση του αδένου (thyroid growth-promoting immunoglobulins, TGI). Κάτι τέτοιο όμως δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί και δεν είναι ευρέως αποδεκτό (Weetman AP., 1994). Πάντως σε μικρό αριθμό ασθενών με ενδημική βρογχοκήλη έχει βρεθεί ήπιος βαθμός λεμφοκυτταρικής διήθησης στο θυρεοειδή (Costa A. et al. 1984).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση απλής οζώδους βρογχοκήλης με βάση το αίτιο.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΛΗΣ ΟΖΩΔΟΥΣ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗΣ
<p><b>A. Ενδημική, οφειλόμενη σε:</b></p> <p>α. Έλλειψη ιωδίου</p> <p>β. Περίσσεια ιωδίου</p> <p>γ. Βρογχοκηλογόνα διαίτης</p>
<p><b>B. Σποραδική, οφειλόμενη σε:</b></p> <p>α. Δυσορμονογένεση (συγγενείς διαταραχές στη βιοσύνθεση των ορμονών)</p> <p>β. Φαρμακογενή αίτια (λίθιο, θειοκυανικά, φαινυλβουταζόνη, αμινοσαλικυλικό οξύ)</p> <p>γ. Έλλειψη ιωδίου (παροδική)</p> <p>δ. Αντισταθμιστική, μετά από υπολική θυρεοειδεκτομή ή ακτινοβολία</p>

Η **σποραδική** μορφή περιλαμβάνει πρακτικά κάθε άλλη αιτία πλην της ενδημικής ιωδοπενίας. Συνήθως οφείλεται σε διαταραχή της βιοσύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών (δυσορμονογένεση) λόγω συγγενούς έλλειψης, μερικής ή ολικής, ενός ή περισσότερων ενζύμων που μετέχουν στο βιοσυνθετικό κύκλο. Διακρίνονται οι παρακάτω τύποι βιοσυνθετικών διαταραχών:

α. Πλημμελής μεταφορά του ιωδίου από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα στο κύτταρο.

β. Ανεπάρκεια του ενζύμου υπεροξειδάση, με αποτέλεσμα την ατελή οξειδωση του ιωδίου και την αδυναμία ενσωμάτωσης στο μόριο της τυροσίνης.

γ. Ανεπαρκής σύζευξη των ιωδιωμένων τυροσινών για το σχηματισμό T3 και T4. Φάρμακα όπως το λίθιο και η φαινυλβουταζόνη καθώς και η υφολική θυρεοειδεκτομή που συνδυάζεται με πλημμελή θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών, μπορούν να προκαλέσουν βρογχοκήλη.

Πολύ σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της κληρονομικότητας στην απλή οζώδη βρογχοκήλη. Σε μελέτες στη Δανία (Brix TH et al. 1999 και 2000), σε πληθυσμό 5479 διδύμων του ίδιου φύλου, το ποσοστό της κληρονομικής προδιάθεσης της νόσου στις γυναίκες φτάνει το 82%. Επίσης, στα μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίζεται πιο συχνά σε σχέση με τα διζυγωτικά.

Επιπλέον, σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος ορισμένων αυξητικών παραγόντων στην εκδήλωση της νόσου. Τέτοιοι είναι οι IGF-1 (insulin-like growth factor-1), οι FGF-1 και FGF-2 (fibroblast growth factors), ο PIGF (placental growth factor) και ο VEGF (vascular endothelial growth factor).

Ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της απλής οζώδους βρογχοκήλης φαίνεται να είναι κοινός. Η ανεπαρκής σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (T3,T4) οδηγεί σε αντιρροπιστική έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) από την υπόφυση, μέσω της υποθαλαμικής θυρεοεκλυτίνης (TRH). Η TSH διεγείρει την απελευθέρωση T3 και T4 από τα θυρεοειδικά κύτταρα για την αποκατάσταση της ισορροπίας. Η έκκριση μεγάλων ποσοτήτων TSH οδηγεί σε αύξηση των διαστάσεων του αδένου (υπερπλασία, υπερτροφία). Εάν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στην περιφέρεια αποκατασταθούν, τότε με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μειώνεται η έκκριση TSH. Αν όμως ο αιτιολογικός παράγοντας επιμένει, η TSH συνεχίζει να υπερεκκρίνεται και ο αδένος συνεχίζει να διογκώνεται.

Τέλος, η TSH στον ορό των ασθενών με απλή οζώδη βρογχοκήλη είναι φυσιολογική ή οριακά ελαττωμένη, γεγονός που πιθανολογεί την ύπαρξη και άλλου μηχανισμού που μαζί με την TSH οδηγεί στη δημιουργία βρογχοκήλης.

### 1.3. Ιώδιο-Ιωδοπενία

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ιώδιο αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα για τη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Πρόσληψη ποσότητας μικρότερης από 100-200 μgr, που εκφράζει τις ημερήσιες ανάγκες (και κυρίως κάτω από 50 μgr/dl) ή διαταραχές στη διακίνηση και χρησιμοποίηση του ιωδίου από το θυρεοειδή μπορεί να προκαλέσουν από βρογχοκήλη έως και κλινικά έκδηλο υποθυρεοειδισμό. Βέβαια, οι ημερήσιες ανάγκες σε ιώδιο παρουσιάζουν διαφορές ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Έτσι, ενώ είναι 90 μgr/dl σε παιδιά έως 6 ετών, 120 μgr/dl σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας, 150 μgr/dl σε εφήβους και ενήλικες, κατά την κύηση και γαλουχία φθάνει τα 200 μgr/dl (Delange F. 1995).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ. ή WHO) έχει θεσπίσει κάποιες τιμές με σκοπό τη διαβάθμιση της ιωδοπενίας και την αξιολόγηση του βαθμού

επικινδυνότητας και της ανάγκης για άμεση ιατρική παρέμβαση. Οι τιμές αυτές αναγράφονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση της ιωδοπενίας και συσχέτιση με το στάδιο της βρογχοκήλης και τη θυρεοειδική λειτουργία (Dunn JT, 1993).

ΣΤΑΔΙΟ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΙΩΔΙΟΥ ΟΥΡΩΝ (μgr /dl)

1	Ήπια (+)	Συνήθως όχι. Αν ναι, ήπιος	<b>5,0-9,9</b>
2	Μέτρια (++)	Μέτριος	<b>2,0-4,9</b>
3	Σοβαρή (+++)	Σοβαρός	<b>&lt; 2,0</b>

Όπως προκύπτει από τον πίνακα, τα **10 μgr/dl ή 100 μgr/l** αποτελούν το κατώτερο φυσιολογικό όριο της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων. Τιμές από 10 μgr/dl και πάνω είναι ενδεικτικές επαρκούς πρόσληψης ιωδίου (Dunn JT. et al., 1993).

Έτσι η μέτρηση της συγκέντρωσης του ιωδίου σε δείγμα ούρων (spot), σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση (επισκόπηση, ψηλάφηση) και τον υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς αποτελούν τους καλύτερους δείκτες εκτίμησης της κατάστασης ιωδίωσης ενός πληθυσμού και χρησιμοποιούνται ευρέως στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες (Vitti P. et al. 2002).

Μέχρι περίπου πριν από 30 χρόνια υπήρχαν πολλές χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου με σοβαρό πρόβλημα ιωδοπενίας. Στις περισσότερες από αυτές εφαρμόστηκαν οργανωμένα προγράμματα ιωδίωσης του πληθυσμού. Αυτά περιελάμβαναν χορήγηση ιωδίου είτε με τη μορφή δισκίων ή σταγονών από το στόμα, είτε με τη μορφή ιωδιωμένου λαδιού ενδομυϊκώς ή από το στόμα, που καλύπτει τις ανάγκες για μεγάλο χρονικό διάστημα, είτε τέλος με την ιωδίωση του αλατιού, του ψωμιού, του νερού και των βιομηχανικών προϊόντων. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο σε όλα αυτά έπαιξε και η βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και η ενημέρωση του κοινού. Το αποτέλεσμα ήταν η βελτίωση του προβλήματος της ιωδοπενίας παγκοσμίως.

Για τη χώρα μας δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με το βαθμό ιωδοεπάρκειας του πληθυσμού. Τα πιο πολλά που διαθέτουμε προέρχονται από την περιοχή της Αθήνας ( Koutras DA. et al. 1982 και Doufas AG. et al. 1999), της Κρήτης (Boukris MA. et al. 1983 και Doufas AG. et al. 1999), της Νοτιοδυτικής Ελλάδας (Αιτωλοακαρνανία, Αχαΐα, Ηλεία, Markou K. et al. 1996) καθώς και από την ορεινή περιοχή της Ηπείρου, που είναι και τα περισσότερα (Malamos B. et al. 1966, Tsatsoulis A. et al. 1996 και 1999). Οι τρεις πρώτες περιοχές φαίνεται να είναι ιωδοεπαρκείς ενώ η Ήπειρος -στο παρελθόν κατεχοχήν ιωδοπενική

περιοχή- στη μελέτη του 1994 παρουσιάζεται με οριακή ιωδοπενία (διάμεση τιμή της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων 8,4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).

Τέλος, λίγες μελέτες έχουν γίνει σε κάποιες περιοχές της ορεινής Στερεάς Ελλάδας και της Πελοποννήσου, είναι όμως σποραδικές και αφορούν προηγούμενες δεκαετίες (Koutras DA. et al. 1973).

#### **1.4. Ιστορική αναδρομή**

Η επαρχία της Κόνιτσας του νομού Ιωαννίνων, που αποτελεί τμήμα του ορεινού όγκου της Πίνδου και ευρύτερη επέκταση των Άλπεων της Κεντρικής Ευρώπης, έγινε αντικείμενο μελέτης από τη δεκαετία του 1960 (Malamos B. et al. 1966), λόγω του τότε υψηλού βαθμού ιωδοπενίας και ενδημικής βρογχοκήλης (40-60%). Το ποσοστό αυτό ήταν ένα από τα υψηλότερα στην Ευρώπη σε εκείνη την περίοδο. Η εκτίμηση βέβαια ήταν καθαρά κλινική, καθώς δεν υπήρχε τότε η δυνατότητα για υπερηχογραφική επιβεβαίωση της βρογχοκήλης.

Αρκετοί Έλληνες μελετητές (Μαλάμος, Κούτρας, Ζερεφός κ.ά.) προσπάθησαν χορηγώντας ιώδιο είτε με τη μορφή δισκίων, είτε με τη μορφή σταγόνων, είτε με τη μορφή ενδομυϊκών ενέσεων ιωδιωμένου λαδιού, να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση του προβλήματος της ιωδοπενίας στην περιοχή. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε επίσης και στην ενημέρωση των κατοίκων για τη σημασία της επαρκούς πρόσληψης ιωδίου καθημερινά. Παρόλα αυτά, η περιοχή εμφάνιζε υψηλότερα ποσοστά βρογχοκήλης από ότι άλλες περιοχές το ίδιο ή περισσότερο ιωδοπενικές. Αυτό το εύρημα από πολλούς μελετητές συσχετίστηκε με την ύπαρξη γενετικών παραγόντων, καθώς και με την κατανάλωση πολλών βρογχοκηλογόνων της διατροφής.

Στη δεκαετία του 1970 παρατηρήθηκε μικρή βελτίωση του βαθμού ιωδίωσης της περιοχής.

Στη δεκαετία του 1980 δεν αναφέρονται μελέτες στην περιοχή, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν στοιχεία για την εξέλιξη της βρογχοκήλης και την κατάσταση ιωδίωσης των κατοίκων.

Ωστόσο, στα χρόνια που ακολούθησαν, νέες μελέτες (Tsatsoulis A. et al. 1996 και 1999) έδειξαν ότι τόσο η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου των κατοίκων, όσο και η ενημέρωσή τους για την ανάγκη επαρκούς πρόσληψης ιωδίου είχαν σαν αποτέλεσμα την αντιμετώπιση του προβλήματος σε πολύ μεγάλο βαθμό (Tsatsoulis A. et al. 1996 και 1999). Εξακολουθούσε όμως η περιοχή να ανήκει στις ιωδιοπενικές περιοχές, έστω και οριακά. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι στη χώρα μας δεν εφαρμόστηκε ποτέ οργανωμένο πρόγραμμα ιωδίωσης, όπως σε άλλες χώρες. Έτσι η προσπάθεια μετάβασης στην ιωδοεπάρκεια στηρίχτηκε κυρίως στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών («σιωπηλή προφύλαξη»).

#### **1.5. Εφηβεία και θυρεοειδής**

Η έναρξη της εφηβείας ακολουθείται από «ωρίμανση» στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, με άμεση συνέπεια την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, την αύξηση του σκελετού και μεταβολές στη σύσταση του σώματος. Μικρή άνοδος της TSH προεφηβικά (στην ηλικία των 9-10 ετών) ακολουθείται από αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων των T3 και T4, καθώς και από αύξηση της περιφερικής μετατροπής της T4 σε T3. Με την εξέλιξη της εφηβείας αναφέρεται μικρή πτώση της TSH και στη συνέχεια σταθεροποίησή της, με ανάλογες μεταβολές των θυρεοειδικών ορμονών του ορού.

Η μικρή αύξηση του όγκου του αδένου που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε βρογχοκήλη έχει αποδοθεί όχι μόνο στην άνοδο της TSH που έχει γνωστή αυξητική δράση, αλλά έχει συσχετιστεί και με άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το στάδιο της εφηβείας, το σωματικό βάρος και ύψος, η επιφάνεια του σώματος (body surface area, BSA). Αυτή η αύξηση του αδένου θεωρείται φυσιολογική και υποχωρεί με το πέρας της εφηβείας. Πολλοί μελετητές αναφέρουν μεγαλύτερες διαστάσεις του αδένου στα κορίτσια κατά τη διάρκεια της εφηβείας, που συσχετίζονται με τη δράση των ορμονών του φύλου (Fleury Y. et al. 2001 και Weber G. et al. 2003), με συνέπεια την πρωιμότερη έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια. Έτσι στην αρχή της εφηβείας (12-13 χρόνια) το μέγεθος του αδένου φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στα κορίτσια, ενώ αργότερα (14-19 χρόνια) φαίνεται να υπερτερεί στα αγόρια (Wiersinga WM. et al. 2001).

## 1.6. Ανοσολογικό σύστημα-Αυτοάνοσα νοσήματα

Το ανοσολογικό σύστημα αποτελεί το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού από βλαπτικούς παράγοντες. Η οργάνωσή του στηρίζεται κυρίως στο θύμο αδένα, στο σπλήνα, στους λεμφαδένες και στο μυελό των οστών, καθώς και στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, του οποίου κύτταρα βρίσκονται σε διάφορα όργανα, όπως ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονες, οστά, περιτόναιο, δέρμα, λεμφαδένες. Τα κύτταρα που στρατολογούνται για το σκοπό αυτό είναι κυρίως τα T-λεμφοκύτταρα (βοηθητικά ή κατασταλτικά) και κυρίως οι υποκατηγορίες αυτών που έχουν τα μόρια CD4 και CD8 στην επιφάνειά τους, τα B-λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, καθώς και τα μακροφάγα που αποτελούν τα κατεξοχήν φαγοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των παραπάνω κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή και απελευθέρωση ουσιών με σκοπό την εξόντωση του βλαπτικού παράγοντα και την περιχαράκωσή του μέσω φλεγμονωδών διεργασιών. Τέτοιες ουσίες είναι οι ιντερλευκίνες (IL-1 έως IL-18), οι ιντερφερόνες (κυρίως η α και η γ), καθώς και άλλοι παράγοντες όπως ο TNF-α. Άλλοι μηχανισμοί εξόντωσης του βλαπτικού παράγοντα είναι η παραγωγή αντισωμάτων (Abs) από τα B-λεμφοκύτταρα, η ενεργοποίηση του πρωτεϊνικού συμπλέγματος του συμπληρώματος (complement), καθώς και η ενεργοποίηση του μεγίστου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), όπου μπορούν να συμμετάσχουν και ορισμένα βοηθητικά (συνδιεγερτικά) μόρια όπως B<sub>7-1</sub>, B<sub>7-2</sub> που προσκολλώνται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων.

Μια σημαντική λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος είναι η διάκριση μεταξύ «εαυτού» και «ξένου» ή καλύτερα μεταξύ «επικίνδυνου» και «ακίνδυνου». Τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος ενίοτε αντιδρούν έναντι αυτοαντιγόνων σε καταστάσεις μη φανερού «κινδύνου» και η ανοσολογική αυτή διέγερση μπορεί να προκαλέσει ιστική βλάβη. Συνέπεια αυτής της διαταραχής είναι η ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων (Ruwhof C. et al. 2001).

Οι αυτοάνοσες νόσοι διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες: τις *οργανοειδικές* και τις *συστηματικές* αυτοάνοσες νόσους. Στην πρώτη περίπτωση η προσβολή περιορίζεται σε ένα όργανο στόχο ή σύστημα, ενώ στις συστηματικές αυτοάνοσες νόσους η βλάβη είναι διάχυτη και συνήθως αποτέλεσμα δημιουργίας ανοσοσυμπλεγμάτων. Στην πλειονότητα των οργανοειδικών αυτοάνοσων νοσημάτων τα όργανα στόχοι έχουν συνήθως νευροενδοκρινική προέλευση. Ένα από τα όργανα αυτά είναι και ο θυρεοειδής.

Στις αυτοάνοσες θυρεοειδικές νόσους περιλαμβάνονται η *χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα* ή *θυρεοειδίτιδα Hashimoto*, ο *πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός* (*ατροφική θυρεοειδίτιδα* ή *πρωτοπαθές μυξοίδημα*), η *σιωπηλή θυρεοειδίτιδα-θυρεοειδίτιδα της λοχείας* και η *νόσος του Graves*.

## 1.7. Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Με τον όρο αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Α.Θ.) αναφερόμαστε στην κατηγορία των οργανοειδικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από διέγερση του ανοσολογικού μηχανισμού και φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα, με τελικό αποτέλεσμα συνήθως τη βαθμιαία καταστροφή και ανεπάρκεια του οργάνου. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στις σύγχρονες κοινωνίες, καθώς και το συχνότερο οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια διεθνώς αναγνωρισμένη ταξινόμηση των νοσημάτων αυτών. Μερικοί ερευνητές θεωρούν την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα σαν ιστολογική διάγνωση που μπορεί να υποδιαιρεθεί σε λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα όταν υπάρχει μόνο λεμφοκυτταρική διήθηση και σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto όταν

παρατηρούνται ίνωση, ατροφία και ηωσινοφιλική διήθηση των θυρεοειδικών κυττάρων (Dayan CM et al. 1996).

**Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει δύο κύριες κλινικές μορφές:**

1. **Τη βρογχοκηλογόνο μορφή (90%)**, που συχνά αναφέρεται και ως θυρεοειδίτιδα Hashimoto.
2. **Την ατροφική μορφή (10%)**, που συχνά αναφέρεται και ως ατροφική θυρεοειδίτιδα ή πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός. Για ορισμένους αποτελεί τελική κατάληξη της πρώτης κλινικής μορφής μετά το πέρας μεγάλου χρονικού διαστήματος.

Και οι δύο μορφές χαρακτηρίζονται από την παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό των ασθενών και ποικίλου βαθμού διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Η *αθόρυβη ή σιωπηλή θυρεοειδίτιδα* (silent thyroiditis), της οποίας την πιο συχνή έκφραση αποτελεί η *θυρεοειδίτιδα της λοχείας* (postpartum thyroiditis), είναι συνήθως μια παροδική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εστιακή λεμφοκυτταρική διήθηση, ανώδυνη βρογχοκήλη και ήπια θυρεοειδική δυσλειτουργία. Η τελευταία συνήθως εμφανίζεται μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό (πιο συχνά το 2<sup>ο</sup>-6<sup>ο</sup> μήνα) και υποχωρεί από μόνη της, χωρίς κάποια θεραπευτική παρέμβαση. Σήμερα πιστεύεται ότι αποτελεί εκδήλωση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Έτσι βρέθηκε ότι γυναίκες που έχουν εκδηλώσει θυρεοειδίτιδα της λοχείας η οποία υφέθηκε, έχουν πολύ υψηλή πιθανότητα (75%) να την ξαναεκδηλώσουν σε επόμενη κύηση, καθώς επίσης και στο να εμφανίσουν χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα στο μέλλον (Lazarus JH. et al. 2002).

Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι η νόσος του Graves-εξόφθαλμος βρογχοκήλη με υπερθυρεοειδισμό και συχνά προκνημιαίο μυξοίδημα-αποτελεί ένα συγγενές αυτοάνοσο νόσημα του θυρεοειδούς, όχι όμως μορφή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (Dayan CM. et al. 1996). Πιθανολογείται ωστόσο ότι τα νοσήματα αυτά έχουν κοινή γενετική βάση.

### 1.7.1. Παθογένεια

#### 1.7.1. α. Ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων

Η παθογένεια της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας έχει μελετηθεί καλύτερα στα ζωικά μοντέλα (ιδίως στα ποντίκια NOD.H2<sup>h4</sup>, στους αρουραίους BB wistar και στα κοτόπουλα OS), τα οποία αναπτύσσουν αυτόματα την κατάσταση αυτή, λόγω κάποιας γενετικής προδιάθεσης. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αυτοανασίας ξεκινά με την ενεργοποίηση των CD4 βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, ειδικών προς τα θυρεοειδικά αντιγόνα (Utiger RD. et al. 1991). Για τον πιθανό μηχανισμό ενεργοποίησής τους έχουν διατυπωθεί οι ακόλουθες υποθέσεις:

- Σύμφωνα με την πρώτη υπόθεση η λοίμωξη από ιούς (όπως Coxsackie B, HIV, HSV, HBV, HCV, EBV, CMV, HTLV-1, Influenza) ή μικρόβια (mycoplasma, klebsiellae, streptococci, yersinia) που περιέχουν πρωτεΐνη που μοιάζει με κάποια θυρεοειδική πρωτεΐνη, μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των ειδικών θυρεοειδικών T-λεμφοκυττάρων. Η υπόθεση αυτή είναι γνωστή και ως «μοριακός μιμητισμός» (molecular mimicry, Dayan CM. et al. 1996).
- Σύμφωνα με εναλλακτική υπόθεση τα θυρεοειδικά επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν τις ίδιες τις ενδοκυττάρεις πρωτεΐνες τους στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το εύρημα ότι θυρεοειδικά κύτταρα των ασθενών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, εκφράζουν πρωτεΐνες τάξεως II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) του συμπλέγματος μεγίστης



ιστοσυμβατότητας (MHC). Οι πρωτεΐνες αυτές είναι απαραίτητες για την παρουσίαση των αντιγόνων στα CD4 T-λεμφοκύτταρα. Η ιντερφερόνη- $\gamma$ , μια κυτταροκίνη που παράγεται από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, προωθεί την έκφραση της τάξεως II μορίων από τα θυρεοειδικά κύτταρα, που επαναδιεγείρουν τα T-λεμφοκύτταρα και ενισχύουν την ενεργοποίηση του μηχανισμού ανοσίας (Dayan CM. et al 1996).

Σύμφωνα με μια πιο σύγχρονη θεωρία που στηρίζεται σε πειραματικά ζωικά μοντέλα (Ruwhof C. et al. 2001), η νόσος διακρίνεται σε 3 φάσεις: την κεντρομόλο, την κεντρική φάση και τη φυγόκεντρο. Η πρώτη φάση ή κεντρομόλος κατά την οποία τα αυτοαντιγόνα μεταφέρονται και παρουσιάζονται στα λεμφοκύτταρα, χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, ιδιαίτερα δενδριτικών κυττάρων και μακροφάγων στο θυρεοειδή. Η δεύτερη ή κεντρική φάση κατά την οποία τα λεμφοκύτταρα αντιδρούν στην παρουσία των αυτοαντιγόνων, χαρακτηρίζεται από μια ανεξέλεγκτη παραγωγή αντιδραστικών CD4 T-λεμφοκυττάρων, CD8 κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων και IgG αυτοαντισωμάτων. Στην αρχή η παραγωγή των αντιδραστικών κυττάρων και αντισωμάτων λαμβάνει χώρα στους παροχετεύοντες το θυρεοειδή λεμφαδένες. Αργότερα όμως λεμφοειδικός ιστός αναπτύσσεται τοπικά στο θυρεοειδή (εστιακή θυρεοειδίτιδα). Ο τοπικός αυτός λεμφοειδικός ιστός αποτελείται ιστολογικά από διακριτές περιοχές T-λεμφοκυττάρων, θυλάκια B-λεμφοκυττάρων με βλαστικά κέντρα και χορδές πλασματοκυττάρων στην περιφέρεια του λεμφοειδικού ιστού, τα δε πλασματοκύτταρα παράγουν αντισώματα κυρίως κατά θυρεοϋπεροξειδάσης (anti-TPO) και αντισώματα κατά θυρεοσφαιρίνης (anti-TG). Στη φάση αυτή ο λεμφοειδικός ιστός είναι μη καταστρεπτικός και δείχνει ειρηνική συνύπαρξη με τα γειτονικά θυρεοειδικά κύτταρα. Στην τελική ή φυγόκεντρο φάση τα αντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα αθροίζονται διάχυτα σε μεγάλους αριθμούς και διηθούν το θυρεοειδικό παρέγχυμα. Στην «καταστρεπτική» αυτή φάση έχει προκύψει από ζωικά μοντέλα ότι TH1 τύπου μηχανισμοί (βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα που είναι τα κυρίως φλεγμονώδη και κυτταροτοξικά και εκκρίνουν IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-12 και IFN- $\gamma$ ) παίζουν τον κύριο ρόλο παρά TH2 τύπου μηχανισμοί (βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). Οι παραπάνω κυτταροκίνες επάγουν μηχανισμούς απόπτωσης (Fas και FasL) με αποτέλεσμα τον αποπτωτικό θάνατο των θυρεοκυττάρων (Drugarin D. et al. 1998).

#### **1.7.1.β. Ενεργοποίηση B-λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων**

Μόλις ενεργοποιηθούν τα CD4 λεμφοκύτταρα, διεγείρουν τα B-λεμφοκύτταρα που στρατολογούνται στο θυρεοειδή και παράγουν αντισώματα. Τα κύρια **αντιγόνα-στόχοι** είναι:

- 1) Η θυρεοσφαιρίνη (TG).**
- 2) Η θυρεοϋπεροξειδάση (TPO).**
- 3) Ο υποδοχέας της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH receptor, TSHR).**
- 4) Ο συμμεταφορέας της αντλίας νατρίου-ιωδίου ( $\text{Na}^+$ -I symporter, NIS).**

Σε πολύ μικρότερο βαθμό μπορεί να ανιχνευτούν στον ορό των ασθενών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αντισώματα κατά μεγκαλίνης, πρωτεϊνών των οφθαλμικών και των σκελετικών μυών, καρδιολιπίνης, φωσφολιπιδίων, συνδετικού ιστού, αντιπυρηνικά ή κατά της διπλής έλικας του DNA, κατά της υπόφυσης, κατά της πρωτεΐνης p53, κατά θυρεοειδικών ορμονών (Pearce EN. et al. 2003).

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα αντισώματα κατά TSHR διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες:

α) κατασταλτικά, που προκαλούν μπλοκάρισμα του υποδοχέα της TSH και απαντώνται συνήθως σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό.

β) διεγερτικά, που φαίνεται να έχουν κυρίως βρογχοκηλογόνο δράση και απαντώνται συνήθως σε ασθενείς με νόσο του Graves.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων στηρίζεται κυρίως στα ενδοθυρεοειδικά λεμφοκύτταρα, μετά από την «παρουσίαση» των αντιγόνων στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Επιπλέον, οι τραχηλικοί λεμφαδένες μπορεί να διασπείρουν την ανοσολογική απόκριση, που σαν αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενης δευτερογενούς αντιγονικής διέγερσης οδηγεί στην παραγωγή σημαντικού αριθμού αντισωμάτων από το μυελό των οστών. Κατά αντιστοιχία και άλλα περιφερικά όργανα του ανοσολογικού συστήματος μπορεί να παράγουν αντισώματα κάτω από συνεχή αντιγονική διέγερση (Chiovato L. et al. 2003). Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί περιστατικό οροαρνητικής αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας με παραγωγή αντισωμάτων περιορισμένων στο θυρεοειδή (Baker JR. et al. 1988).

#### **1.7.1.γ. Ενεργοποίηση άλλων λεμφοκυττάρων**

Ένας μικρός αριθμός λεμφοκυττάρων του αίματος (2-10%) δεν έχουν στην κυτταρική τους μεμβράνη τα συνήθη χαρακτηριστικά ούτε των Β ούτε των Τ-λεμφοκυττάρων. Μερικά από αυτά ίσως είναι αδιαφοροποίητα Β ή Τ κύτταρα. Κάποια από αυτά έχουν υποδοχέα για το Fc τμήμα της IgG και δρουν κυτταροτοξικά μέσω αντισώματος χωρίς τη μεσολάβηση του συμπληρώματος.

Αυτά ονομάζονται κύτταρα φονείς (killer cells). Τέλος, υπάρχουν και τα φυσικά κυτταροκαταστροφικά λεμφοκύτταρα (Natural Killers, NK), τα οποία καταστρέφουν ξένα κύτταρα, χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίησή τους.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση των NK καθώς και των CD25 λεμφοκυττάρων στον ορό είναι σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Από αυτά μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι ένας βαθμός περιφερικής ανοσοανεπάρκειας υπάρχει στους παραπάνω ασθενείς (Ciampolillo A. et al. 2003).

#### **1.7.2. Μηχανισμός καταστροφής θυρεοειδικών κυττάρων στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα**

Έχουν διατυπωθεί κυρίως τρεις θεωρίες για τους πιθανούς μηχανισμούς (Σχήμα 3):

- Σύμφωνα με την πρώτη (*κυτταροτοξικότητα με συμμετοχή αντισώματος*), τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Έτσι, ισχυρά κυτταροτοξικά αντισώματα (κυρίως anti-TPO) μπορούν να προκαλέσουν άμεση λύση των θυρεοειδικών κυττάρων και απελευθέρωση ελευθέρων ριζών, προσταγλανδινών και άλλων μεταβολιτών. Στο ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσει η προσέλκυση-σύνδεση με κύτταρα φονείς (killer cells), καθώς και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος (Weetman AP. 2003) από τα αντισώματα. Παράλληλα, τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα εκκρίνουν λεμφοκίνες. Μάλιστα, η παραπάνω κυτταροτοξικότητα έχει συσχετιστεί με τις υπομονάδες 1,2,3 της IgG ανοσοσφαιρίνης (Ciampolillo A. et al. 2003), ενώ και η ενεργοποίηση των

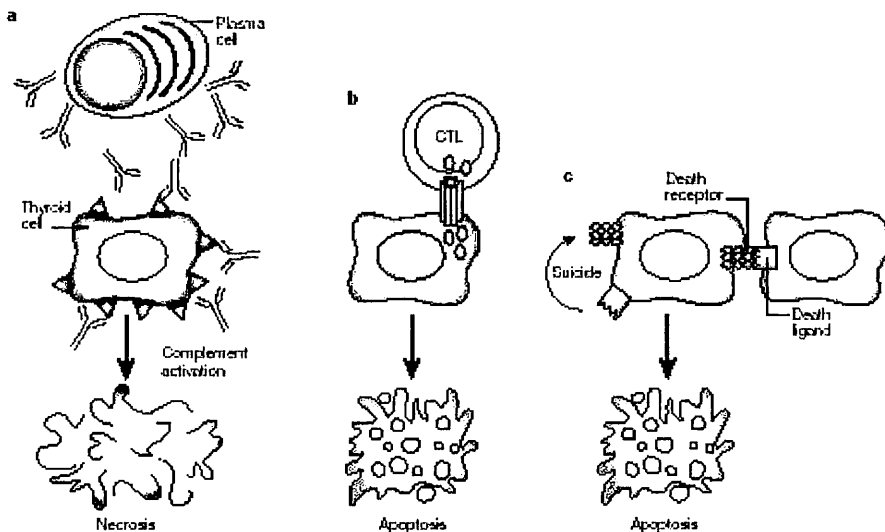
κυττάρων «φυσικών φονέων» (Natural Killers) έχει αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις.

- Σύμφωνα με τη δεύτερη (κυτταροτοξικότητα με συμμετοχή T-λεμφοκυττάρων), η ενεργοποίηση των CD4 T-λεμφοκυττάρων ύστερα από τη σύνδεσή τους με το ειδικό αντιγόνο οδηγεί στη στρατολόγηση τόσο των CD8 κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων όσο και των B-λεμφοκυττάρων, μέσω έκλυσης κυτταροκινών. Τα CD8 είναι εξαιρετικά τοξικά και προκαλούν άμεση λύση των θυρεοειδικών κυττάρων, κυρίως μέσω απελευθέρωσης κοκκίων που περιέχουν περφορίνη και άλλες τοξικές ουσίες, όπως η granzyme B. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απόπτωση των θυρεοειδικών κυττάρων.
- Σύμφωνα με μια τρίτη υπόθεση ενεργοποιούνται υποδοχείς κυτταρικού θανάτου πάνω στα θυρεοειδικά κύτταρα (Stassi G. et al. 2002). Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Το τελικό αποτέλεσμα είναι κι εδώ η απόπτωση των θυρεοειδικών κυττάρων.

Άγνωστο παραμένει ακόμη το κατά πόσο τα αυτοαντισώματα συμμετέχουν από την αρχή ενεργά στην παθογένεια της νόσου ή δευτεροπαθώς, μετά τη διήθηση του αδένα από τα T-λεμφοκύτταρα που έχει σαν επακόλουθα ιστική καταστροφή και απελευθέρωση των αυτοαντιγόνων (Tomer Y. et al. 1997).

Ακόμη, τα αντισώματα κατά θυρεοϋπεροξειδάσης (anti-TPO) μπλοκάρουν τη δραστηριότητα της θυρεοϋπεροξειδάσης *in vitro* αλλά δεν έχει αποδειχτεί το ίδιο *in vivo*, ενώ και τα αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH που επηρεάζουν το μεταβολισμό και την αύξηση των θυρεοειδικών κυττάρων μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στην παθογένεια (ευθύνονται σε ποσοστό 5-10% για την παθογένεια της νόσου, Weetman AP. et al. 1994 και Dayan CM. et al. 1996).

Αξίζει να αναφερθεί εδώ ότι το θυρεοειδικό κύτταρο δεν αποτελεί πια το θύμα όλων των παραπάνω μηχανισμών, όπως πιστευόταν παλιότερα. Αντίθετα, συμμετέχει ενεργά σε αυτούς και τους ενισχύει, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της νόσου (Weetman AP. et al. 1994, Weetman AP. 2003).



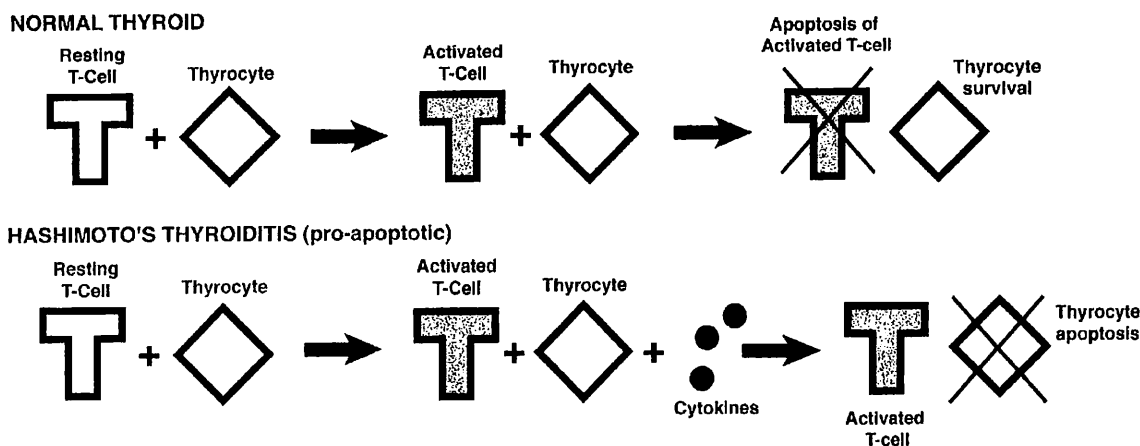
Σχήμα 3 : Απεικόνιση των τριών μηχανισμών καταστροφής των θυρεοειδικών κυττάρων (a, b, c). Ως CTL αναφέρονται τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (Stassi G et al. 2002).

### 1.7.3. Ο ρόλος της απόπτωσης στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Η απόπτωση, δηλαδή ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ή κυτταρική «αυτοκτονία», αποτελεί μια προσεκτικά οργανωμένη διαδικασία κυτταρικού θανάτου, σημαντικό μέρος της φυσιολογικής ανάπτυξης του οργανισμού και της λειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος. Ένα βασικό επίπεδο απόπτωσης βοηθά στη ρύθμιση της ανανέωσης των κυττάρων και της καταστροφής των πιο παλιών και λιγότερο λειτουργικών στο φυσιολογικό θυρεοειδή.

Σύμφωνα με τους περισσότερους μελετητές, προαποπρωτικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυξημένης απόπτωσης στους ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Σχήμα 4).

Το σύστημα των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών Fas και Fas-ligand (FasL) αποτελεί την περισσότερο μελετημένη αποπτωτική οδό μέσω υποδοχέα. Η πρωτεΐνη Fas (45 Kd), ανήκει στην οικογένεια του υποδοχέα του TNF (tumor necrosis factor) και εκφράζεται από μία ποικιλία κυττάρων αιμοποιητικής και εξωαιμοποιητικής προέλευσης. Η πρωτεΐνη FasL (40 Kd) εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα που είναι γνωστά ως «φυσικοί φονείς» (NK), καθώς και από άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Έτσι, η σύνδεση-αλληλεπίδραση του Fas με τον FasL προκαλεί στερεοχημικές μεταβολές (τριμερισμό) των Fas μορίων στην κυτταρική επιφάνεια, που οδηγεί σε ορισμένα κύτταρα στη δημιουργία πολύπλοκων σημάτων κυτταρικού θανάτου (death-inducing signaling complex, DISC). Ακολουθούν ενδοκυττάρια γεγονότα, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπλέγματος των κασπασών (caspases, κυρίως η 3 και η 8), κυστεϊνικών πρωτεϊνών που καταλύουν πολλές ενζυμικές αντιδράσεις που κατευθύνουν τις διεργασίες κυτταρικού θανάτου (Muller AF. et al. 2001 και Ai J. et al. 2003). Τέλος, έχει παρατηρηθεί σημαντικός βαθμός μειорύθμισης της πρωτεΐνης Bcl-2, που είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο της ρύθμισης της απόπτωσης (Tsatsoulis A. 2002).



Σχήμα 4 : Μηχανισμοί απόπτωσης στο φυσιολογικό θυρεοειδή και σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Ai J et al. 2003).

## 1.7.4. Προδιαθεσικοί παράγοντες

### 1.7.4.α. Γενετικοί παράγοντες

Από μελέτες βρέθηκε ότι η νόσος είναι πολύ πιο συχνή στις γυναίκες (♀/♂:6-7/1). Πιο συγκεκριμένα, η συσχέτιση αποδόθηκε περισσότερο στο Χ χρωμόσωμα, στον α-οιστρογονικό υποδοχέα, καθώς και στο δακτύλιο αρωματάσης των οιστρογόνων. Τα τελευταία φαίνεται να έχουν διεγερτική επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα. Κάποιος βαθμός συσχέτισης βρέθηκε και με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA). Έτσι τα HLA DR5 απαντώνται πιο συχνά στη βρογχοκληλογόνο μορφή της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, ενώ τα HLA B8, DR3 πιο συχνά στην ατροφική μορφή. Επίσης, συσχέτιση βρέθηκε και με μη HLA γονίδια, όπως συνδιεγερτικά μόρια (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4), κυτταροκίνες, με τις TcR (T-cell receptor) ποικίλες περιοχές, καθώς και με γονίδια ανοσοσφαιρινών (Rose NR. et al. 2002 και Waetman AP. 2003). Τέλος, η νόσος συνυπάρχει συχνά με άλλα σύνδρομα ή νόσους: Turner (50%), Down (16-28%), Alzheimer (5-10%).

Γενικά η γενετική προδιάθεση είναι πάρα πολύ σημαντικός παράγοντας που λειτουργεί συνεργικά με κάποιους εξωγενείς παράγοντες με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση της νόσου.

### 1.7.4.β. Εξωγενείς παράγοντες

Για πρόκληση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας έχουν συσχετιστεί οι ακόλουθοι παράγοντες:

- **Περίσσεια ιωδίου (ιώδιο ούρων >30μgr/dl).** Αποτελεί τον ισχυρότερα συσχετιζόμενο εξωγενή παράγοντα. Στο φυσιολογικό θυρεοειδή, η έκθεση σε μεγάλη συγκέντρωση ιωδίου προκαλεί οξύ μπλοκάρισμα της σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών, εμποδίζοντας τη σύνθεση του mRNA της TPO και ουσιαστικά καταστέλλεται η οργανοποίηση του ιωδίου (**οξύ φαινόμενο Wolff-Chaikoff**). Οφείλεται κυρίως στο ότι αυξάνει το ανόργανο ιώδιο ενδοθυρεοειδικά με αντίστοιχη αύξηση της αναλογίας MIT/ΔIT. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί μηχανισμό προστασίας του οργανισμού από μια επικείμενη θυρεοτοξική κρίση. Η «απόδραση» από αυτό επέρχεται σε λίγες ημέρες λόγω μείωσης του ανόργανου ιωδίου ενδοθυρεοειδικά, καθώς η περίσσεια του ανοργάνου ιωδίου αποβάλλεται από τους νεφρούς και λόγω της μειορύθμισης του NIS. Έτσι ο μηχανισμός οργανοποίησης επανακαθίσταται λειτουργικός. Δηλαδή το σημαντικότερο ίσως κριτήριο αποτελεί η συγκέντρωση του ανόργανου ιωδίου ενδοθυρεοειδικά. Εάν διακοπεί η χορήγηση της περίσσειας ιωδίου, πλήρης ύφεση θα επέλθει σε 2-8 εβδομάδες. Εάν παραμείνει η έκθεση σε περίσσεια ιωδίου, οι αποθηκευμένες ορμόνες εξαντλούνται, η TSH αυξάνεται και διεγείρει το NIS, με περαιτέρω αύξηση του ανόργανου ιωδίου ενδοθυρεοειδικά. Συνέπεια όλων αυτών είναι ο υποθυρεοειδισμός (Woeber KA. 1991 και Markou KB. et al. 2001). Παρόλα αυτά, υπάρχει περίπτωση η περίσσεια ιωδίου να είναι τόσο μεγάλη που τελικά να υπερσκελίσει το φαινόμενο Wolff-Chaikoff και να οδηγήσει σε υπερθυρεοειδισμό-θυρεοτοξική κρίση (Meurisse M. et al. 2000).

Αξίζει να αναφερθεί ότι πιστεύεται πως η περίσσεια ιωδίου φέρνει στην επιφάνεια το πρόβλημα ασθενών με ήδη διαταραγμένο ή και απουσιάζοντα μηχανισμό αυτορύθμισης. Έτσι, στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, στον εμβρυικό και νεογνικό θυρεοειδή, στην κυστική ίνωση, σε ασθενείς με νόσο του Graves

που χειρουργήθηκαν ή πήραν ραδιενεργό ιώδιο καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια φάρμακα (λίθιο, σουλφοναμίδες, φαινυλοβουταζόνη), πιστεύεται ότι υπάρχει ενδογενώς διαταραχή του μηχανισμού αυτορύθμισης. Απουσία αυτού του μηχανισμού παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις μακροχρόνιας βρογχοκήλης που μπορεί να οδηγήσει σε εξαιρετικά σοβαρή θυρεοτοξική κρίση (νόσος Jod-Basedow, Woeber KA. 1991).

Τέλος, όπως έδειξαν μελέτες και η ιωδοπενία μπορεί λιγότερο συχνά συγκρινόμενη με την περίσσεια ιωδίου να διαταράξει τους μηχανισμούς φυσιολογικής ανοχής των αυτοαντιγόνων, πιθανώς μέσω υπερέκθεσης του ανοσολογικού συστήματος στα θυρεοειδικά αυτοαντιγόνα (Aghini-Lombardi F. et al. 1999).

### **Οι πιθανοί μηχανισμοί επαγωγής της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας από το ιώδιο είναι οι εξής:**

**A)** Η περίσσεια ιωδίου προκαλεί αυξημένη ιωδίωση της τυροσίνης και αντίστοιχη αύξηση της δράσης της υπεροξειδάσης, με συνέπεια την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων οξειδωτικών παραγόντων, όπως ελευθέρων ριζών και υποιώδους οξέος (θεωρία της τοξικότητας του ιωδίου, Sundick RS. et al. 1992, Ruwhof C. et al. 2001, Rose NR. et al. 2002, Bournaud C. et al. 2003). Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν οξείδωση των πρωτεϊνών ή και των λιπιδίων της μεμβράνης των θυρεοειδικών κυττάρων. Μάλιστα σε καταστάσεις ανεπάρκειας σε σελήνιο τα αποτελέσματα της επίδρασης των οξειδωτικών παραγόντων είναι ακόμη πιο έντονα. Κι αυτό γιατί το σελήνιο είναι απαραίτητο συστατικό των πρωτεϊνών που περιέχουν σεληνοκυστεΐνη και είναι φυσικοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες της οικογένειας του υπεροξειδίου της γλουταθειόνης. Τελικά, μέσω του μηχανισμού του οξειδωτικού stress έχουμε διέγερση των μηχανισμών ανοσίας και επαγωγή της νόσου (Sundick RS. 1990). Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των ενδοθηλινών και του μονοξειδίου του αζώτου ως μεσολαβητικών παραγόντων, ενώ και το stress μιας υποκείμενης λοίμωξης ίσως να λειτουργεί συνεργικά. Το τελικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι η απόπτωση των θυρεοειδικών κυττάρων (Vitale M. et al. 2000). Τα τελευταία έχει βρεθεί ότι παρουσιάζονται ιδιαίτερα ευαίσθητα όταν μετά από ιωδοπενία (υπερπλασία θυρεοκυττάρων), εκτεθούν σε περίσσεια ιωδίου, ιδιαίτερα όταν η μετάβαση δεν είναι σταδιακή.

**B)** Η περίσσεια ιωδίου προκαλεί στερεοχημικές μεταβολές στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης (Vali M. et al. 2000). Έτσι προκύπτουν νέοι «κρυπτικοί επιτόποι-πεπτιδία» και αυξάνεται η αντιγονικότητά της (Sundick RS. et al. 1987, Carayanniotis G. et al. 2000, Dai DY. et al. 2002). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η ιωδιωμένη θυρεοσφαιρίνη εμφανίζει συμπαγή εικόνα, ενώ η μη ιωδιωμένη παρουσιάζει πορώδη κυλινδρική δομή. Οι μεταβολές που προκαλεί στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης η περίσσεια ιωδίου την κάνουν πιο ανθετική σε υδρολυτική διάσπαση από τις ενδοθυρεοειδικές πρωτεάσες (Saboori AM et al. 1998). Το ότι η αυξημένη ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης αυξάνει σε μεγάλο βαθμό την αντιγονικότητά της έχει επιβεβαιωθεί με πολλές μελέτες τόσο in vivo, όσο και in vitro (Ebner SA. et al. 1992). Ακόμη έχει βρεθεί ότι η παρουσίαση ιωδιωμένων πεπτιδίων στο σύμπλεγμα MHC τάξεως II από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εμφανίζει υψηλότερη συγγένεια σύνδεσης για το TcR τμήμα των T-λεμφοκυττάρων. Τέλος και η σύνδεση των αντισωμάτων με την ιωδιωμένη θυρεοσφαιρίνη είναι πιο ισχυρή από ότι με τη μη ιωδιωμένη (Rose NR et al. 2002).

**Γ)** Άμεση διέγερση των B-λεμφοκυττάρων για παραγωγή αντισωμάτων τάξης IgG (Weetman AP. et al. 1983, Kahaly GJ. et al. 1998) καθώς και άλλων κυττάρων

του ανοσολογικού συστήματος, όπως των μακροφάγων αυξάνοντας τη δραστηριότητα της μυελοϋπεροξειδάσης, των δενδριτικών κυττάρων επιταχύνοντας την ωρίμανσή τους, καθώς και των T-λεμφοκυττάρων επάγοντας τον πολλαπλασιασμό τους. Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των μεταβολών στο μικροπεριβάλλον των κυττάρων που προκαλούνται από την περίσσεια ιωδίου. Τελικά όλες οι παραπάνω κατηγορίες κυττάρων απελευθερώνουν κυτταροκίνες και πυροδοτούν την έναρξη φλεγμονωδών διεργασιών. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να αξιολογηθεί το *In vitro* εύρημα ότι η περίσσεια ιωδίου επάγει την παραγωγή των 72 Kd πρωτεϊνών του θερμικού shock (Weetman AP et al. 1994).

**Δ)** Άμεση διέγερση των θυρεοειδικών επιθηλιακών κυττάρων. Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

- **Αμιωδαρόνη.** Πρόκειται για το γνωστό αντιαρρυθμικό φάρμακο με περιεκτικότητα 37% σε ιώδιο και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής ( $40 \pm 10$  ημέρες). Έτσι κατά την αποιωδίωση του μορίου όταν μεταβολίζεται το φάρμακο μεγάλες ποσότητες ιωδίου απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Πιστεύεται πάντως επιπλέον ότι το φάρμακο ασκεί τοξική δράση άμεσα στο θυρεοειδή, μπλοκάρει την είσοδο των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα, αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών και μπλοκάρει τις τύπου I και II 5-αποιωδινάσες εμποδίζοντας τη μετατροπή της T4 στη βιολογικά πιο δραστική T3.

Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει τόσο θυρεοτοξική κρίση (AIT), όσο και υποθυρεοειδισμό (AIH), ανάλογα με το αν προϋπάρχει ή όχι διαταραχή στη λειτουργία του αδένα. Έτσι αν προϋπάρχει βλάβη μπορεί να έχουμε AIH λόγω αποτυχίας απόδρασης από το φαινόμενο Wolff-Chaikoff ή AIT λόγω έκθεσης σε περίσσεια ιωδίου κατά το μεταβολισμό του φαρμάκου (καταστροφική θυρεοειδίτιδα τύπου I, που συνήθως απαιτεί χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων και διακοπή της αμιωδαρόνης). Αν πάλι δεν προϋπάρχει βλάβη μπορεί να οδηγηθούμε σε AIH λόγω μπλοκαρίσματος της ορμονογένεσης (με μηχανισμούς που έχουν προαναφερθεί) ή σε AIT (καταστροφική θυρεοειδίτιδα τύπου II που ανταποκρίνεται άριστα στη χορήγηση κορτικοστεροειδών). Εκτός από τους προαναφερθέντες υπάρχει και ο μικτός τύπος (καταστροφική θυρεοειδίτιδα τύπου III) που ίσως να είναι και ο πιο συχνός (Bogazzi F. et al. 2001).

- **Λίθιο.** Το φάρμακο αυτό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των φάσεων μανίας των διπολικών ασθενών έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας στο 1/3 των ασθενών που το λαμβάνουν. Πιθανολογείται συσσώρευση του φαρμάκου στο θυρεοειδή και μπλοκάρισμα στην απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών, μέσω κυκλικού AMP (cAMP) ή και τοξική δράση στο θυρεοειδικό θυλάκιο. Αναφέρεται ακόμη ότι προκαλεί διέγερση του ανοσολογικού συστήματος, άμεσα ή έμμεσα (Wilson R et al. 1991, Dayan CM et al. 1996, Shlitzu M. et al. 1997, Miller KK. et al. 2001).
- **Άλλοι παράγοντες.** Οι αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων (**GM-CSF, G-CSF**) και ορισμένες άλλες κυτταροκίνες (**IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$** ), που παράγονται από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα ή μακροφάγα, παρουσιάζουν άμεση συσχέτιση με την πρόκληση της νόσου. Οι τελευταίες μπορεί να παράγονται ενδογενώς στα πλαίσια κάποιων ιογενών λοιμώξεων ή να χορηγούνται εξωγενώς σε ειδικές κατηγορίες ασθενών λόγω της αντιικής και της αντιογκογόνου δράσης τους (Prummel MF. et al 2003). Πάντως έχει παρατηρηθεί ότι κάποιες από τις κυτταροκίνες (IL-2, IL-4, IL-6,

IFN- $\gamma$ ) έχουν συσχετιστεί περισσότερο με επαγωγή της νόσου, ενώ κάποιες άλλες (IL-1, TNF, GM-CSF) συσχετίζονται περισσότερο με φλεγμονώδεις αντιδράσεις που παρατηρούνται στα πλαίσια της νόσου (Vial T. et al. 1995). Ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους στην πρόκληση της νόσου παραμένει άγνωστος. Εκτός από τη διέγερση του ανοσολογικού συστήματος και τη συμμετοχή τους στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής πιθανολογείται ότι επηρεάζουν τόσο την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών, όσο και τη δράση τους στην περιφέρεια. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι κυτταροκίνες αυτές μόνες τους ή σε συνδυασμό με την άνοδο των επιπέδων της TSH ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη βρογχοκήλης στην υπερτροφική μορφή της νόσου. Ακόμη, ορισμένες λοιμώξεις (από ιούς ή βακτήρια), το stress (ψυχικό ή σωματικό) καθώς και το κάπνισμα ίσως να παίζουν μεσολαβητικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου (Doufas AG et al. 1999). Το τελευταίο έχει βρεθεί ότι προκαλεί αυξημένες συγκεντρώσεις θειοκυανιούχων στον ορό, τα οποία όχι μόνο αποτελούν βρογχοκηλογόνους παράγοντες αλλά εμποδίζουν τη μεταφορά ιωδίου στο θυρεοειδή και σε μεγάλες δόσεις το ανταγωνίζονται κατά τη διαδικασία της οργανοποίησης (Muller B. et al. 1995).

Τέλος, η ακτινοβολία του θυρεοειδούς (είτε εξωγενώς, είτε μέσω χορήγησης <sup>131</sup>I) αναφέρεται ότι εκθέτει τα θυρεοειδικά αντιγόνα στο ανοσολογικό σύστημα και επάγει αυτοάνοσους μηχανισμούς πιθανόν μέσω διέγερσης των δενδριτικών κυττάρων.

#### 1.7.5. Επιπολασμός της νόσου

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι αρκετά συχνή νόσος αλλά ο αναφερόμενος στην κάθε μελέτη επιπολασμός της επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως τα κριτήρια διάγνωσης, την ηλικία των ασθενών, το έτος της μελέτης, την ιωδοεπάρκεια της περιοχής, την εστιακή ή τη διάχυτη στον αδένα κατανομή της νόσου, καθώς και πολλά άλλα. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, ο **επιπολασμός** της νόσου **στις γυναίκες** αναφέρεται ως **5-15%** και **στους άνδρες** ως **1-5%** (Dayan CM et al. 1996).

#### 1.7.6. Κλινική εκδήλωση

Οι ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα μπορεί να παρουσιάζουν βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό, συνδυασμό αυτών ή και τίποτε από τα προηγούμενα (ευθυρεοειδισμός), που είναι και το πιο συνηθισμένο. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε άτομα μέσης ηλικίας (50-60 ετών), κυρίως γυναίκες. Είναι σπάνια σε παιδιά κάτω των 5 ετών, όμως αρκετά συχνή σε μεγαλύτερα παιδιά, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι ευθύνεται για το 40-60% της βρογχοκήλης στους νεαρούς εφήβους.

Στη βρογχοκηλογόνο μορφή που είναι και η πιο συχνή ο θυρεοειδής εμφανίζει διάχυτη διόγκωση, συχνά με ανώμαλη επιφάνεια, μικροοζώδη, με ανώδυνη σκληρία. Στο 13% των περιπτώσεων και κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα η διόγκωση σε συνδυασμό με την ίνωση και τη σκληρία μπορεί να κάνουν δύσκολη τη διαφορική διάγνωση από ινοσκληρυντικά ή κακοήθη νοσήματα. Συνήθως η αύξηση του μεγέθους του αδένα είναι 2 ή το πολύ 3 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Πιστικά φαινόμενα στην τραχεία, τον οισοφάγο και τα λαρυγγικά νεύρα είναι εξαιρετικά σπάνια και απαντώνται στην ινώδη ή ατροφική μορφή. Τέτοιες αλλαγές, σε συνδυασμό με απότομη αύξηση του μεγέθους καθιστούν απαραίτητη τη διαφορική διάγνωση από τα κακοήθη νοσήματα.



Τέλος, οφθαλμοπάθεια (εξόφθαλμο) καθώς και δερματοπάθεια (ξηροδερμία, αλωπεκία, διαταραχές νυχιών, δερματική εναπόθεση βλέννης) μπορεί να εμφανίσει ένα μικρό ποσοστό ασθενών με τη νόσο (5%), ανεξάρτητα από το βαθμό της θυρεοειδικής λειτουργίας. Αν και η παθογένεια τους παραμένει αδιευκρίνιστη, μπορεί να ερμηνευτεί από τη διασταυρούμενη αλληλεπίδραση των anti-TPO και anti-TG αντισωμάτων με οφθαλμικούς και δερματικούς ινοβλάστες, που οδηγεί στη συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών (Ai J. et al. 2003).

### 1.7.7. Διαγνωστικές μέθοδοι

#### 1.7.7.α. Εργαστηριακά ευρήματα

- Τα επίπεδα τόσο των ελευθέρων και των ολικών κλασμάτων των θυρεοειδικών ορμονών (T3, T4), όσο και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) είναι φυσιολογικά στο 50-75%. Το 25-50% έχει υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (συνήθως TSH μεταξύ 5 και 10 mU/L), ενώ το 5-10% έχει κλινικά έκδηλο υποθυρεοειδισμό (TSH >10mU/L).
- **Αυξημένοι τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.** Άτομα με κλινική εκδήλωση της νόσου εμφανίζουν στο **95%** υψηλούς τίτλους **anti-TPO** αντισωμάτων, στο **60%** **anti-TG** αντισώματα, στο **10-20%** **anti-TSHR** αντισώματα και στο **2-5%** **anti-NIS** αντισώματα (Chin HS et al. 2000). Αδιευκρίνιστος παραμένει ο ρόλος των **αντισωμάτων κατά μεγκαλίνης** που έχουν ανευρεθεί σε ποσοστό μέχρι και **50%** των ασθενών (Marino M. et al. 2001), ενώ σε ποσοστό **κάτω από 2%** έχουν ανιχνευτεί και **αντισώματα κατά οφθαλμικών μυών** (Ai J. et al. 2003).
- Συχνά μπορεί να συνυπάρχουν:
  1. Αυξημένη ΤΚΕ
  2. Υπεργαμμασφαιριναιμία
  3. Μονοκλωνική-πολυκλωνική γαμμαπάθεια
  4. Αντιπυρηνικά αντισώματα

#### 1.7.7.β. Υπερηχογραφικός έλεγχος (U/S)

Αδρότητα του θυρεοειδικού παρεγχύματος με διάχυτη υποηχογένεια που αντιστοιχεί σε πολλαπλούς μικρούς όζους (1-7mm), με ήπια αύξηση των διαστάσεων του αδένα, στη βρογχοκηλογόνο μορφή (Gutekunst P. et al., Set PAK. et al. 1996). Στην ινώδη και ατροφική μορφή ο αδένας παρουσιάζεται μικρότερος του φυσιολογικού. Όμως τα ευρήματα αυτά είναι μη ειδικά και απαντώνται και σε άλλες παθήσεις όπως η νόσος του Graves, η θυρεοειδίτιδα Riedel, ο καρκίνος (θηλώδης ή και αναπλαστικός), το λέμφωμα, η οζώδης βρογχοκήλη (Yeh HC. et al. 1996). Μάλιστα, έχει βρεθεί κάποιος βαθμός συσχέτισης μεταξύ του βαθμού υποηχογένειας και του κινδύνου μετάπτωσης σε υποθυρεοειδισμό. Η αξία του ευρήματος αυτού φαίνεται να είναι ακόμη μεγαλύτερη ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς κλινικά ή εργαστηριακά στοιχεία της νόσου (Rago T. et al. 2001). Τέλος, σύμφωνα με κάποιους μελετητές ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποτελεί ισχυρότερο δείκτη για την ανίχνευση και επιβεβαίωση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας και από τα ίδια ακόμη τα αντιθυρεοειδικά αυτοαντισώματα (Poyhonen L. et al. 1986, Marcocci C. et al. 1991).

### 1.7.7.γ. Σπινθηρογράφημα

Μπορεί να πραγματοποιηθεί στα πλαίσια της διερεύνησης της βρογχοκήλης σε ασθενείς με την υπερτροφική μορφή αν και γενικά αποφεύγεται. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι φυσιολογική ή αυξημένη σε ασθενείς με την υπερτροφική μορφή ακόμη και όταν εμφανίζουν υποθυρεοειδισμό. Επειδή η εικόνα μοιάζει αρκετά με εκείνη στη νόσο του Graves, την πολυοζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα, μπορεί συχνά να οδηγήσει σε διαφοροδιαγνωστικά σφάλματα (Intenzo C. et al. 2001).

### 1.7.7.δ. Ιστολογική εξέταση

Η υπερτροφική μορφή χαρακτηρίζεται από μικρά θυλάκια με μικρή ποσότητα κολλοειδούς, διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση και ίνωση. Παρόλο που τα θυλάκια φαίνονται μικρά, τα θυρεοειδικά κύτταρα δείχνουν διογκωμένα και συχνά το κυτταρόπλασμά τους είναι κοκκιώδες και ρόζ (οξεόφιλο). Τα τελευταία είναι γνωστά ως κύτταρα **Hürthle** ή **Askanazy** και αποτελούν χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της νόσου. Στην ατροφική μορφή η λεμφοκυτταρική διήθηση είναι πιο έντονη και προεξάρχουν η ίνωση και η ατροφία.

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό ασθενών δεν θα πρέπει να εμποδίζει το γιατρό να προβεί σε ιστολογική εξέταση ενός κλινικά ύποπτου όζου ή μιας ταχέως αυξανόμενης βρογχοκήλης. Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη (fine needle aspiration, FNA) θα πρέπει να γίνεται σε μικρές, κλινικά ύποπτες περιοχές, γιατί οξεόφιλα κύτταρα που εμφανίζουν ατυπία μπορεί να οδηγήσουν στη λανθασμένη διάγνωση του θυλακιώδους νεοπλασμάτος και σε περιττή χειρουργική επέμβαση. Τα χαμηλής διαφοροποίησης λεμφώματα (low grade) δεν παρουσιάζουν συνήθως διαγνωστικές δυσκολίες και η ιστολογική εξέταση γίνεται είτε με μεγάλη βελόνη (large-core needle, LNA), είτε με ανοιχτή βιοψία. Διαγνωστικές δυσκολίες μπορεί να δημιουργηθούν μόνο σε υψηλής διαφοροποίησης λεμφώματα (high grade, Dayan CM. et al 1996).

## 1.7.8. Επιπλοκές της νόσου

### 1. Παροδικός υπερθυρεοειδισμός (5%)

Παρατηρείται συνήθως σε αρχικό στάδιο της νόσου και πολλές φορές μπορεί να μη γίνει κλινικά αντιληπτό. Αποδίδεται στο ότι τόσο οι κυτταροκίνες των λευκοκυττάρων όσο και τα αυτοαντισώματα μπορεί να προκαλέσουν καταστροφή κάποιων θυλακίων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ορμονών στην κυκλοφορία. Επειδή είναι ήπιος και παροδικός, δε δημιουργεί διαγνωστικές δυσκολίες και συνήθως δεν απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση. Εξαιρετικά σπάνια μπορεί να προκαλέσει θυρεοτοξική κρίση, γνωστή ως «χασιτοξίκωση» (hashitoxicosis), οπότε η θεραπευτική παρέμβαση είναι επιβεβλημένη.

### 2. Χρόνιος υποθυρεοειδισμός-Φυσική πορεία της νόσου (95%)

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα κατά την εξέλιξή της και χωρίς τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής («φυσική πορεία») προκαλεί στην αρχή υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (TSH μεταξύ 5 και 10 mU/L, με φυσιολογικές T3 και T4) και στη συνέχεια σε διάστημα ετών οδηγεί σε κλινικό υποθυρεοειδισμό (TSH>10mU/L, χαμηλές τιμές T3 και T4). Το χρονικό διάστημα από την υποκλινική έως την κλινική εκδήλωση είναι μεγάλο (μέχρι 20 χρόνια), ενώ ο ρυθμός μετατροπής 4-4,3% ανά έτος (Vanderpump MPJ. et al. 1995 και 2002, Dayan CM et al. 1996). Το γυναικείο φύλο και οι υψηλοί τίτλοι αυτοαντισωμάτων και TSH αποτελούν τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου μετατροπής του υποκλινικού σε κλινικό

υποθυρεοειδισμό (Maenpaa et al. 1985 και Huber G. et al.2002). Μάλιστα όσο υψηλότεροι είναι οι τίτλοι των δύο τελευταίων, τόσο ταχύτερη είναι η εξέλιξη σε υποθυρεοειδισμό (Saravanan P. et al. 2001).

### 3. Λέμφωμα (0,1%)

Το λέμφωμα αποτελεί μια πολύ σπάνια επιπλοκή της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, η οποία όμως είναι εξαιρετικά σοβαρή. Είναι συνήθως non-Hodgkin, από Β-λεμφοκύτταρα, εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες ηλικίας 50-80 ετών και περιορίζονται στο θυρεοειδή. Η ακτινοθεραπεία μόνη της ή σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία έχουν σαν αποτέλεσμα πενταετή επιβίωση στο 13-92%. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία πάνω από 65, το ανδρικό φύλο, η γρήγορη αύξηση του όγκου και ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης. Μάλιστα σύμφωνα με κάποιες μελέτες σε πειραματόζωα που έχουν γενετική προδιάθεση να αναπτύξουν αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (BB/W rats), η έκθεση σε περίσσεια ιωδίου μπορεί να δράσει συνεργικά έτσι ώστε μετά την εμφάνιση της νόσου να οδηγηθούμε σε θυρεοειδική νεοπλασία (λέμφωμα ή θηλώδης καρκίνος, Zhu YPF. et al. 1995).

### 4. Εγκεφαλοπάθεια (Υποτροπιάζουσα οξεία ή υποξεία εγκεφαλομυελίτιδα)

Μια εξίσου σπάνια αλλά συγχρόνως αρκετά σοβαρή επιπλοκή της νόσου είναι η οξεία ή υποξεία εγκεφαλοπάθεια. Αυτή μπορεί να εκδηλωθεί με ημικρανίες, άνοια, ψυχωσική συμπεριφορά, αταξικές διαταραχές, σπασμούς ή και κώμα. Έχει συσχετιστεί με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων (κυρίως anti-TPO) και εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους άνδρες. Δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με τη θυρεοειδική λειτουργία. Πιθανολογείται αυτοάνοσος μηχανισμός, με παραγωγή αντισωμάτων κατά εγκεφαλικών πρωτεϊνών, όπως η α-ενολάση και η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης, ενώ έδαφος φαίνεται να κερδίζει και η θεωρία του μηχανισμού αγγειίτιδας των εγκεφαλικών αγγείων (Zetting G. et al. 2003). Η ανταπόκριση των περισσότερων ασθενών στη χορήγηση κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών (αζαθειοπρίμη) είναι άριστη (Chaudhuri A. et al. 2003).

#### 1.7.9. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από:

##### 1. Άλλες θυρεοειδίτιδες:

- *Οξεία πυογόνο*. Οφείλεται σε κοινά μικρόβια (κυρίως Gram + κόκκους) και συνοδεύεται από υψηλό πυρετό (39-40°C) και επώδυνη διόγκωση της περιοχής. Υποχωρεί με αντιβιοτική αγωγή.
- *Υποξεία κοκκιωματώδη ή De Quervain*. Οφείλεται σε ιούς (αδενοϊούς, παρωτίτιδας, Coxsackie B, Ηπατίτιδας Β) και συνοδεύεται από πυρετό (37-38°C) και πόνο. Συνήθως υποχωρεί αυτόματα, σε 2-8 εβδομάδες, χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερες μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας (ήπιος υπερθυρεοειδισμός) και ανταποκρίνεται στη χορήγηση πρεδνιζολόνης (30-40 mgr) και ασπιρίνης (80-100 mgr).
- *Riedel*. Συχνά δημιουργεί διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από την ατροφική μορφή της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Απουσιάζουν οι τίτλοι των αντισωμάτων, η δε ίνωση και η ατροφία είναι περισσότερο έντονες, σε βαθμό που να μπορεί να δώσουν πειστικά φαινόμενα στα υποκείμενα όργανα. Πολλές φορές απαιτείται χειρουργική αφαίρεση του αδένα. Αρκετά συχνά εμφανίζεται μαζί με άλλες ινοσκληρυντικές νόσους, όπως σκληρυντική χολαγγειίτιδα, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, σύσπαση Dyruytren, νόσο La Peyronie.

## 2. Βρογχοκήλη

- Απλή
- Οζώδη

## 3. Νεοπλάσματα

- Θηλώδεις
- Θυλακιώδεις
- Μυελοειδείς
- Αναπλαστικό
- Λέμφωμα

Τα αντισώματα απουσιάζουν συνήθως από όλα τα παραπάνω νοσήματα. Όπου υπάρχει διαγνωστικό πρόβλημα, η ιστολογική εξέταση είναι επιβεβλημένη.

### 1.7. 10. Θεραπεία

Όπως αναφέρθηκε, η χρόνια παρακολούθηση του ασθενούς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα θα πρέπει να αποτελεί το κύριο μέλημα, καθώς η μετάπτωση σε υποθυρεοειδισμό αποτελεί τη φυσική πορεία της νόσου.

**Τα κριτήρια για την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη είναι τα εξής:** (Dayan CM. et al. 1996, Cooper DS. et al. 2001, McDermott MT. et al. 2001, Chu JW. et al. 2002)

- κλινικά έκδηλος υποθυρεοειδισμός
- TSH >10 mU/L
- υψηλός κίνδυνος εξέλιξης σε κλινικό υποθυρεοειδισμό:
  - α) υψηλοί τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων
  - β) ηλικία > 45
  - γ) γυναικείο φύλο
  - δ) απουσία καρδιοπάθειας
- σοβαρή δυσλιπιδαιμία-υπερλιπιδαιμία
- γυναίκες με υπογονιμότητα ή διαταραχές της λειτουργίας των ωοθηκών
- ασθενείς με την υπερτροφική μορφή, παρόλο που παραμένουν ευθυρεοειδικοί (για αισθητικούς λόγους)

Η αρχική δοσολογία πρέπει να ξεκινά από 25-50 μgr, ιδιαίτερα στους καρδιοπαθείς. Η αύξηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται σταδιακά, με μεσοδιαστήματα 2-4 εβδομάδων. Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 100-150 μgr την ημέρα. Στην κύηση, η δόση συντήρησης θα πρέπει να αυξάνεται κατά 25-50 %.

### 1.8. Σκοπός της μελέτης

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει συσχετιστεί εκτός των άλλων τόσο με τη μετάβαση από συνθήκες ιωδοπενίας σε συνθήκες ιωδοεπάρκειας, όσο και με την έκθεση σε περίσσεια ιωδίου και δείχνει να απαντάται με αυξανόμενη συχνότητα παγκοσμίως. Στη χώρα μας δεν εφαρμόστηκε ποτέ κάποιο επίσημο πρόγραμμα διόρθωσης της ιωδοπενίας. Παρόλα αυτά η βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και η ιωδίωση τροφών του εμπορίου οδήγησαν σε μεγάλο βαθμό στην παθητική διόρθωση του προβλήματος της ιωδοπενίας («σιωπηλή προφύλαξη»). Όμως η περιοχή της Ηπείρου παρέμενε ιωδοπενική, έστω και οριακά. Έτσι, μέσω της μελέτης έγινε μια προσπάθεια για επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της «σιωπηλής προφύλαξης», ενώ ήταν εφικτό να γίνει και συγκριτικός έλεγχος με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.

Οι σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν τρεις.

- Η εκτίμηση του βαθμού ιωδοεπάρκειας στην ιστορικά ιωδοπενική περιοχή της Ηπείρου.
- Ο υπολογισμός του επιπολασμού (prevalence) της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας στην περιοχή.
- Η παρακολούθηση των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (κλινικοεργαστηριακά ετησίως) για την εκτίμηση της «φυσικής πορείας» της νόσου. Γι' αυτό το λόγο τα παιδιά παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα 4 συναπτών ετών.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

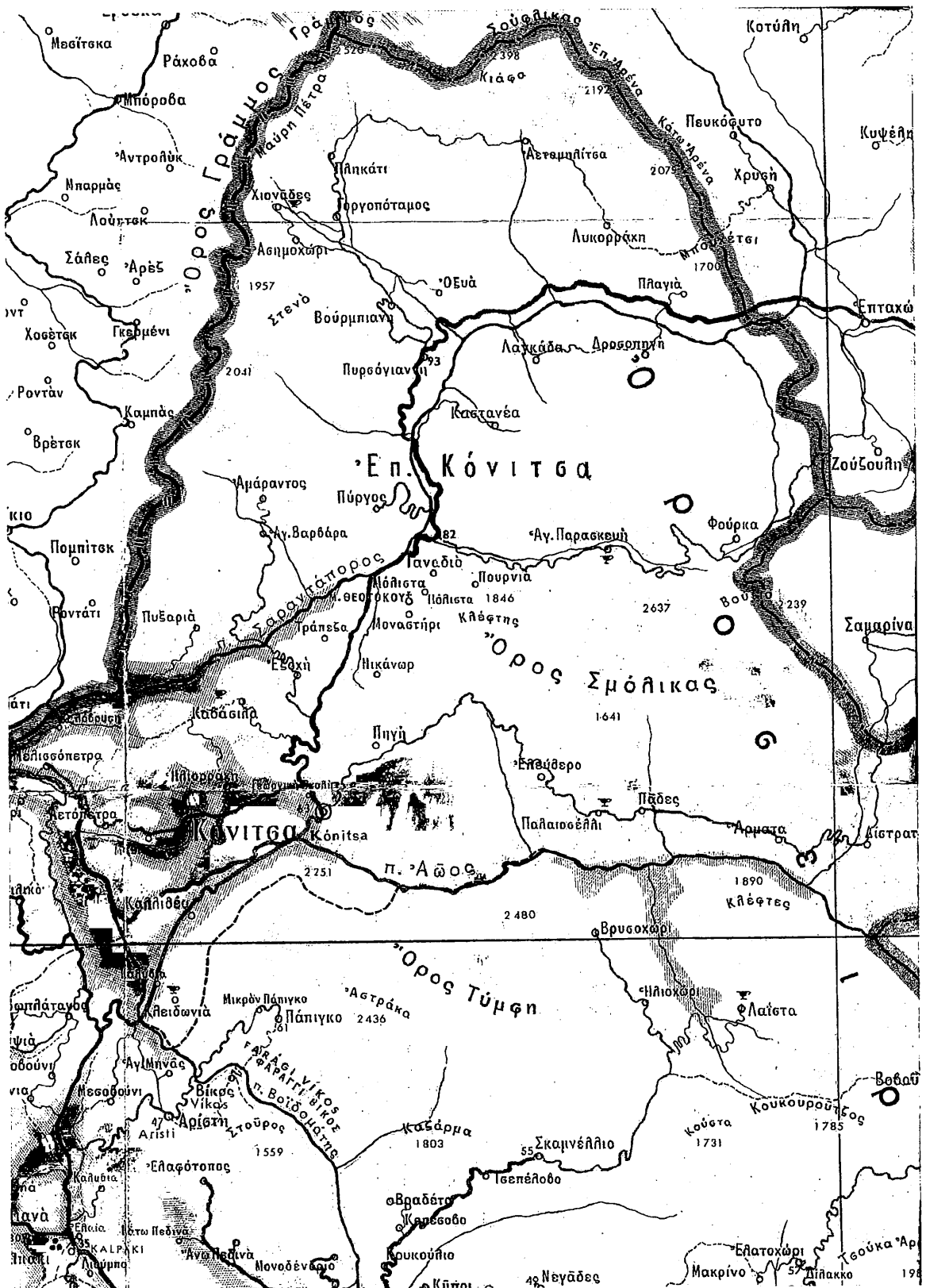
#### 2.1. Υλικό της μελέτης

Αντικείμενο της μελέτης αποτέλεσε ο σχολικός πληθυσμός των Γυμνασίων και Λυκείων της επαρχίας Κόνιτσας, του Νομού Ιωαννίνων (εικόνα 1). Σύμφωνα με τα στοιχεία της Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης ο συνολικός αριθμός των παιδιών ήταν 345 (188 κορίτσια και 157 αγόρια). Από αυτά, τόσο 8 παιδιά (5 αγόρια, 3 κορίτσια) που είχαν διακόψει το σχολείο αν και ανήκαν στον πληθυσμό της Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης της επαρχίας Κόνιτσας, όσο και άλλα 35 παιδιά (20 κορίτσια, 15 αγόρια) που αρνήθηκαν τη συμμετοχή στην εξέταση, δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Έτσι, το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 302 παιδιά (165 κορίτσια και 137 αγόρια). Όλα τα παιδιά ήταν κάτοικοι της κωμόπολης της Κόνιτσας και των χωριών της επαρχίας Κόνιτσας, με συνολικό πληθυσμό 9252 κατοίκων (απογραφή 1991). Η μελέτη έλαβε χώρα στο Γυμνάσιο και στα δύο Λύκεια της περιοχής (Γενικό και Τεχνικό-Επαγγελματικό). Τοπικοί φορείς, μαθητές, γονείς και καθηγητές ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους.

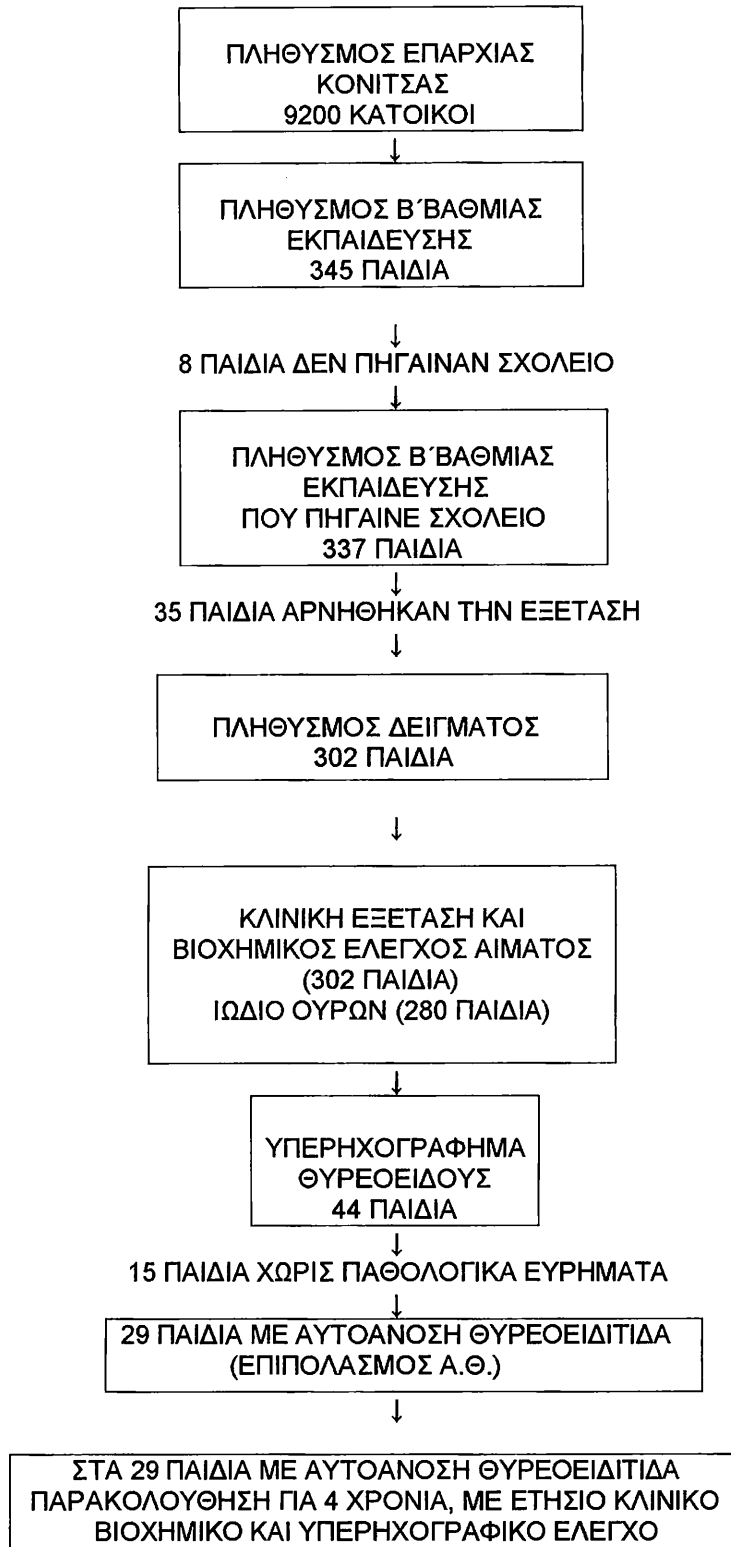
#### 2.2. Μέθοδοι

##### 2.2.α. Κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος

Οι 302 μαθητές εξετάστηκαν κλινικά για βρογχοκήλη (επισκόπηση και ψηλάφηση), σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.). Μετά από την ολοκλήρωση της εξέτασης οι μαθητές συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο που αφορούσε στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό τους αναμνηστικό, ενώ ελήφθησαν και σωματομετρικά στοιχεία από τα παιδιά (ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης). Πρωινό δείγμα (spot) ούρων ελήφθη για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του ιωδίου, ενώ δείγμα αίματος ελήφθη για την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και την ανίχνευση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Από τα 302 παιδιά (165 κορίτσια, 137 αγόρια) μόνο τα 280 (152 κορίτσια, 128 αγόρια) συνεργάστηκαν για τη λήψη των δειγμάτων των ούρων. Όσοι μαθητές είχαν βρογχοκήλη ή υψηλούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ή διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων και όσων είχαν  $TSH > 5 mU/L$ ) επανεκτιμήθηκαν κλινικοεργαστηριακά, ενώ επιπλέον υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο, για την εκτίμηση του μεγέθους και της μορφολογίας του αδένα (44 παιδιά). Τέλος, όλα εκείνα τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (πίνακας 7), παρακολούθηθηκαν κλινικοεργαστηριακά ετησίως και για διάστημα 4 ετών (29 παιδιά). Σχηματικά η μελέτη απεικονίζεται με διάγραμμα ροής (flow chart) στο σχήμα 5 που ακολουθεί.



Εικόνα 1. Χάρτης της επαρχίας Κόνιτσας.

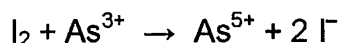
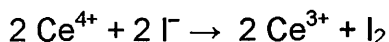


Σχήμα 5. Απεικόνιση της μελέτης με διάγραμμα ροής (flow chart).



### 2.2.β. Συγκέντρωση ιωδίου στα ούρα

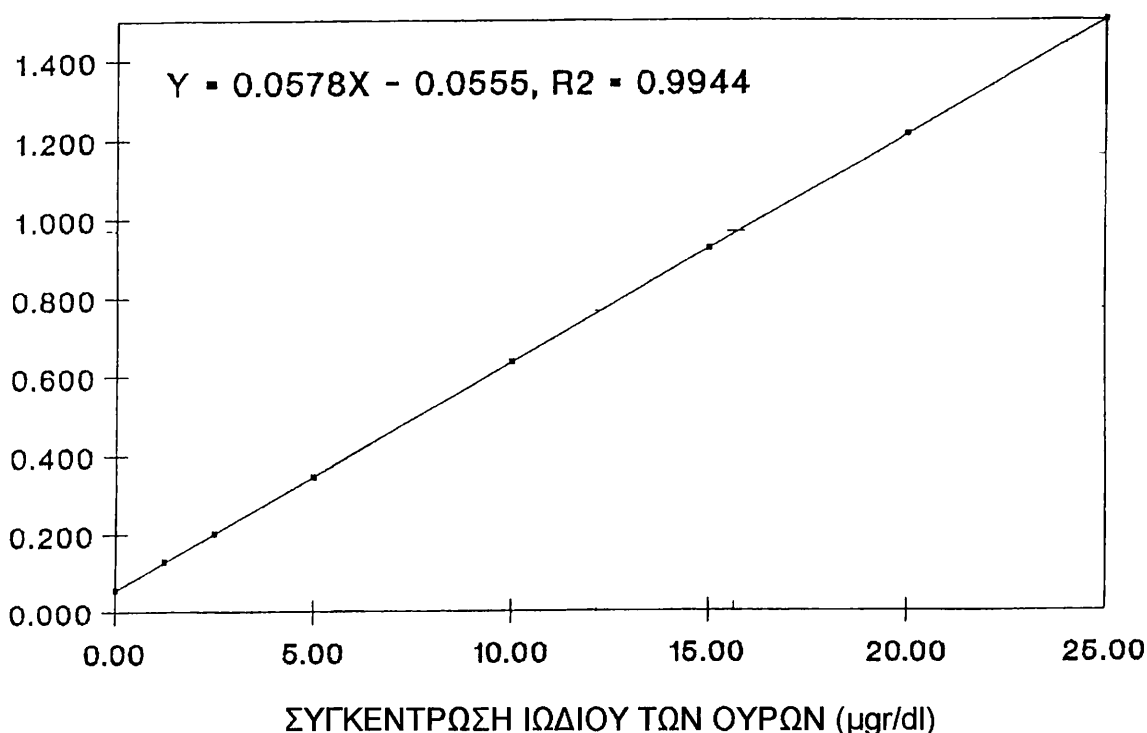
Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης ιωδίου στα ούρα έγινε με χρωματομετρική μέθοδο (method F) που στηρίζεται σε μηχανισμό οξειδοαναγωγής (Dunn JT. et al. 1993), καθώς το ιώδιο στη μορφή ιόντος ασκεί καταλυτική δράση στη μείωση της συγκέντρωσης του ιόντος  $Ce^{4+}$  που ανάγεται σε  $Ce^{3+}$ , ενώ ταυτόχρονα το ιόν  $As^{3+}$  οξειδώνεται σε  $As^{5+}$ . Η παραπάνω αντίδραση, που ονομάζεται αντίδραση *Sandell-Kolthoff* (Sandell EB. και Kolthoff IM. 1937) απεικονίζεται ως εξής:



Το ιόν  $Ce^{4+}$  έχει κίτρινο χρώμα, ενώ το ιόν  $Ce^{3+}$  είναι άχρωμο. Έτσι κατά την εξέλιξη της αντίδρασης η μείωση της συγκέντρωσης του πρώτου έχει σαν συνέπεια προοδευτική εξαφάνιση του χρώματος. Κρατώντας όλα τα αντιδρώντα σταθερά, η ταχύτητα εξαφάνισης του χρώματος αντιστοιχεί απόλυτα στη συγκέντρωση ιωδίου που το καταλύει. Για να μην έχουμε αλληλεπιδράσεις με άλλα ιόντα όπως νιτρικά, ιόντα σιδήρου, θειοκυανικά έγινε πέψη με 1 σταγόνα HCl, 0.1 M, για κάθε 10 ml δείγματος ούρων, με σκοπό την απομάκρυνση των παραπάνω ιόντων. Στη συνέχεια, έγινε διήθηση των ούρων με τη χρήση ειδικών φίλτρων Whatman No 1. Ακολούθησαν τα εξής στάδια:

- Πιπετάρισμα 150 μl σε δοκιμαστικό σωλήνα σαν τυφλό. Πιπετάρισμα 150 μl από κάθε σταθερό (standard) στο δικό του δοκιμαστικό σωλήνα καθώς και κάθε δείγματος ούρων σε άλλο δοκιμαστικό σωλήνα.
- Προσθήκη 2 ml arsenious acid solution σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα.
- Ακολούθως, σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα έγινε προσθήκη 400μl ceric ammonium sulfate solution και αμέσως τοποθετήθηκε σε υδατόλουτρο, σε θερμοκρασία 37°C. Χρησιμοποιήθηκε χρονόμετρο για τη διατήρηση σταθερού μεσοδιαστήματος μεταξύ των διαδοχικών προσθηκών (10-15 δευτερόλεπτα).
- Ακριβώς 5 λεπτά μετά προστέθηκαν 200 μl brucine sulfate solution, έγινε ανάδευση του μίγματος και στη συνέχεια απομάκρυνση από το υδατόλουτρο. Δόθηκε προσοχή έτσι ώστε το μεσοδιάστημα της προσθήκης να είναι ίδιο με το προηγούμενο. Η brucine σταματά την αντίδραση και φτιάχνει το κίτρινο χρώμα του ceric ammonium sulfate ανάλογα με το βαθμό της μείωσης που επιτυγχάνεται σε 5 λεπτά. Μετά την προσθήκη της brucine, το χρώμα παραμένει σταθερό για πολλές ώρες.
- Η μέτρηση της απορρόφησης έγινε σε φωτόμετρο (Pyenicom FP8-400, UV/Visible), στα 410 nm. Το εύρος απορροφήσεων του φωτομέτρου έφτανε μέχρι 2,5.
- Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων έγινε από την ακόλουθη γραμμική γραφική παράσταση (γράφημα 1), τοποθετώντας στον άξονα των τεταγμένων τη διορθωμένη απορρόφηση (corrected absorbance) που προέκυψε αφαιρώντας τις απορροφήσεις των δειγμάτων από το τυφλό και στον άξονα των τεταγμένων τη συγκέντρωση ιωδίου των ούρων (urinary iodine) σε μgr/dl.

## ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΤΑ 410 nm



Γράφημα 1. Πρότυπη καμπύλη υπολογισμού της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων.

### 2.2.γ. Θυρεοειδική λειτουργία και αυτοαντισώματα

Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της ολικής θυροξίνης (TT4) και της ολικής τριιωδοθυρονίνης (TT3) έγινε με μικρομοριακή ανοσοενζυμική μέθοδο, χρησιμοποιώντας το σύστημα AXSYM (Abbott, Illinois, USA). Το εύρος τιμών αναφοράς για την TSH του ορού ήταν 0,3-4,8 mIU/L, ενώ για την TT4 και TT3 4,5-12 µgr/dl και 0,45-1,37 ngr/ml αντίστοιχα. Οι συντελεστές μεταβλητότητας (coefficients of variation, CVs) εντός και μεταξύ των μεθόδων για το εύρος των τιμών τους, ήταν 3% και 4% για την TSH, 3,6% και 4,3% για την TT4 και 2,5% και 5,5% για την TT3 αντίστοιχα. Η ανίχνευση των αντισωμάτων τόσο κατά θυρεοϋπεροξειδάσης (anti-TPO), όσο και κατά θυρεοσφαιρίνης (anti-TG) έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο που στηρίζεται στο φωσφορισμό (DPC Immulite, Los Angeles, Ca., USA). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, τιμές πάνω από 35 IU/ml για τα anti-TPO και πάνω από 45 IU/ml για τα anti-TG, χαρακτηρίζονται ως θετικές. Το κατώτερο όριο ανίχνευσης των αντισωμάτων αυτών ήταν 10 IU/ml για τα πρώτα και 20 IU/ml για τα δεύτερα αντίστοιχα, ενώ το ανώτατο όριο ήταν για τα anti-TPO 1000 IU/ml και για τα anti-TG 2000 IU/ml. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει μεγαλύτερη αξιοπιστία, ευαισθησία και ειδικότητα από ότι η δοκιμασία αιμαγλουτινίνης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του 1994, στην ίδια περιοχή (Takamatsu J. et al. 1998).

### 2.2.δ. Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς

Οι υπέρηχοι θυρεοειδούς, real time, πραγματοποιήθηκαν με συσκευή Acuson 128 XP 110, με 7.0 mHz linear array transducer. Ο όγκος κάθε λοβού του θυρεοειδούς υπολογίστηκε από τον τύπο  $V \text{ (ml)} : 0,479 d w l$ , όπου  $d$ =depth=πάχος,  $w$ =width=πλάτος,  $l$ =length=μήκος του κάθε λοβού σε cm (Brunn J. et al. 1981). Ο συντελεστής 0,479 χρησιμεύει για τη διόρθωση της υπερεκτίμησης του όγκου. Ο ολικός όγκος του θυρεοειδούς ήταν το άθροισμα των όγκων των δύο λοβών. Στη μέτρηση του όγκου του αδένου δε συμπεριλήφθηκε ο όγκος του ισθμού. Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν με προσοχή διαταραχές της ηχογένειας του θυρεοειδικού παρεγχύματος, όπως διάχυτη υποηχογένεια με πολλούς μικρούς όζους 3-7mm καθώς και αδρότητα, που είναι υπερηχογραφικά γνωρίσματα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Συγκρίσεις του όγκου του θυρεοειδούς στα κορίτσια και τα αγόρια σε σχέση με την ηλικία και την επιφάνεια σώματος έγιναν με βάση τα δεδομένα για τον όγκο του αδένου σε ιωδοεπαρκή παιδιά σχολικής ηλικίας στην Ευρώπη (Delange F. et al. 1997).

### 2.2.ε. Διαγνωστικά κριτήρια αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της νόσου ήταν η παρουσία θετικών αντισωμάτων στον ορό (anti-TPO ή και anti-TG) καθώς και η αδρότητα και η διάχυτη υποηχογένεια με τη μικροζώδη εικόνα (εικόνα μικρών όζων 3-7 mm) του θυρεοειδικού παρεγχύματος κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Ως υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ορίστηκαν οι περιπτώσεις όπου η TSH ήταν πάνω από 5mU/L, με φυσιολογικά επίπεδα TT3 και TT4. Όσα παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας παρακολουθήθηκαν προοπτικά ετησίως και ο έλεγχος περιελάμβανε προσδιορισμό TT3, TT4, TSH, anti-TPO, anti-TG καθώς και υπερηχογραφικό έλεγχο.

### 2.2.στ. Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν μέσες ( $\pm$  τυπική απόκλιση) όπου η κατανομή ήταν κανονική ή σαν διάμεσες τιμές (τεταρτημόρια Q1, Q3) όπου η κατανομή δεν ήταν κανονική. Ως επιπολασμός (prevalence) της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας ορίστηκε ο αριθμός των παιδιών με τη νόσο προς το σύνολο των παιδιών του υλικού της μελέτης. Μη παραμετρικά test χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση της συγκέντρωσης ιωδίου στα ούρα. Συγκρίσεις των συγκεντρώσεων ιωδίου των ούρων μεταξύ των παιδιών με θετικά αντισώματα και των υπολοίπων έγιναν με το Mann-Whitney test. Η σύγκριση των μέσων τιμών των όγκων του αριστερού και του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς έγινε με t-test. Οι διαφορές στον επιπολασμό (prevalence) της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και της βρογχοκήλης μεταξύ των παιδιών της παρούσας μελέτης και της προηγούμενης μελέτης στην ίδια περιοχή μελετήθηκαν με το  $\chi^2$  test. Όλες οι συσχετίσεις των επιμέρους παραμέτρων έγιναν με το συντελεστή συσχέτισης του Spearman. Για τη σύγκριση των μεταβολών στις τιμές της TSH, των anti-TPO και των anti-TG των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια χρησιμοποιήθηκε το προσημικό test για ζεύγη τιμών (sign test for paired values). Τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας (statistical significance) ορίστηκαν για τιμές του  $p < 0,05$ . Τέλος, οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τα προγράμματα Statistica 6.0 και SPSS 11.0 (Statistics Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. Υλικό της μελέτης

Τα 302 παιδιά του υλικού της μελέτης (165 κορίτσια, 137 αγόρια) είχαν ηλικίες από 12 έως και 20 έτη, με μέση ηλικία  $15,4 \pm 1,8$  έτη. Πιο συγκεκριμένα, η μέση ηλικία των κοριτσιών ήταν  $15,5 \pm 1,8$  έτη, ενώ των αγοριών  $15,3 \pm 1,8$  έτη (πίνακας 6).

Περαιτέρω ανάλυση δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ εξετασθέντων και μη εξετασθέντων παιδιών του πληθυσμού της μελέτης σε σχέση με το φύλο και τη βαθμίδα εκπαίδευσης (φοίτηση σε Γυμνάσιο ή Λύκειο). Αντιθέτως, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών ήταν πάρα πολύ σημαντική ( $p < 0,001$ ) σε σχέση με τον τόπο διαμονής (Κόνιτσα-Χωριά). Αυτά απεικονίζονται στους πίνακες 3,4 και 5 που ακολουθούν.

Πίνακες 3,4 και 5. Στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ εξετασθέντων και μη εξετασθέντων παιδιών του πληθυσμού της μελέτης, σε σχέση με το φύλο, τον τόπο διαμονής και τη βαθμίδα εκπαίδευσης αντίστοιχα.

	ΑΓΟΡΙΑ	ΚΟΡΙΤΣΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ
ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ	137 (45,36%)	165 (54,64%)	302
ΜΗ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ	20 (46,54%)	23 (53,46%)	43

$\chi^2$  test,  $p=0,94$  (Μη σημαντικό)

	ΚΟΝΙΤΣΑ	ΧΩΡΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ
ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ	206 (68,2%)	96 (31,8%)	302
ΜΗ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ	13 (30,2%)	30 (69,8%)	43

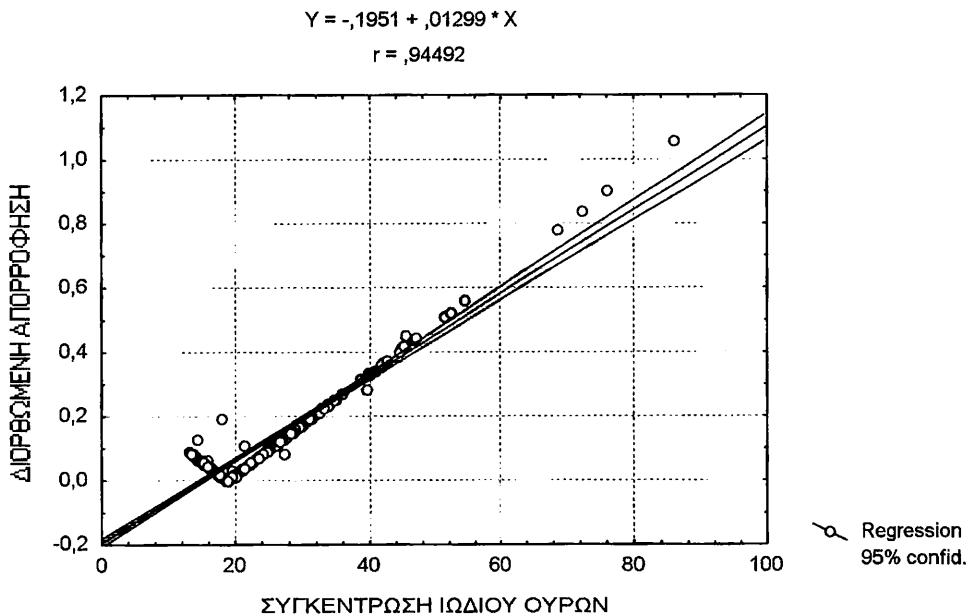
$\chi^2$  test,  $p=0,0001$  (Πάρα πολύ σημαντικό)

	ΓΥΜΝΑΣΙΟ	ΛΥΚΕΙΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ	142 (47%)	160 (53%)	302
ΜΗ ΕΞΕΤΑΣΘΕΝΤΑ	15 (34,9%)	28 (65,1%)	43

$\chi^2$  test,  $p=0,13$  (Μη σημαντικό)

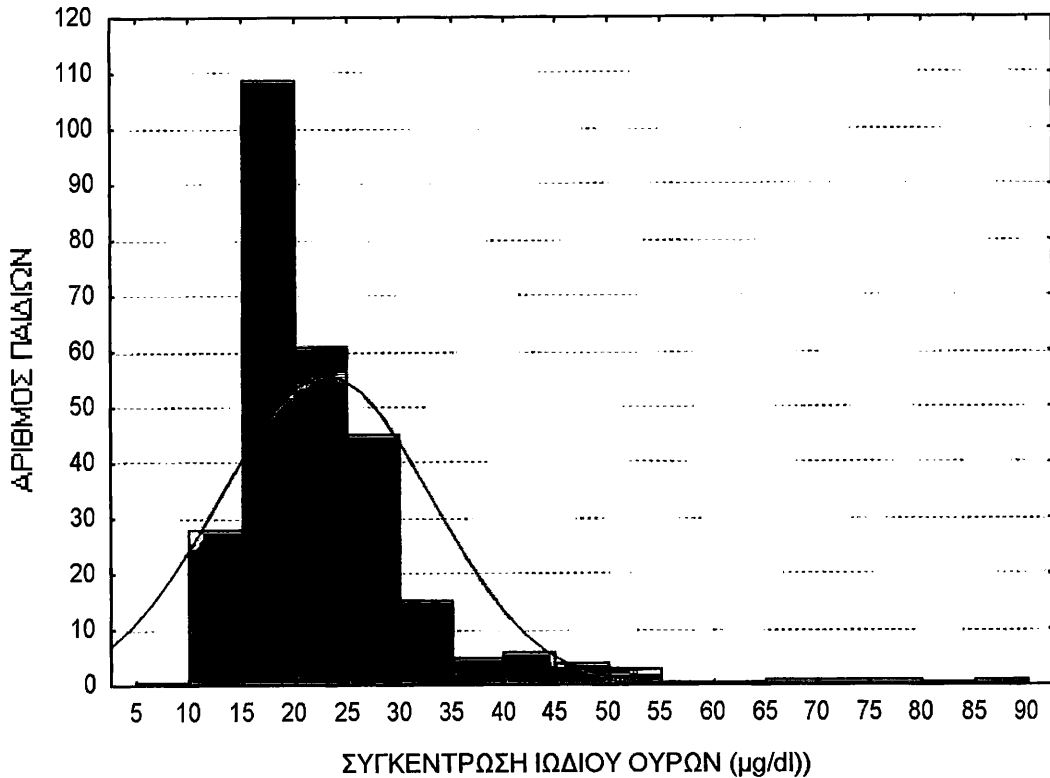
### 3.2. Κατάσταση πρόσληψης ιωδίου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, από τα 302 παιδιά του υλικού της μελέτης τα 280 (152 κορίτσια και 128 αγόρια) συνεργάστηκαν για τη λήψη πρωινού δείγματος (spot) ούρων. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων των μαθητών έγινε από τη γραφική παράσταση που φαίνεται στο γράφημα 2 που ακολουθεί. Ο οριζόντιος άξονας απεικονίζει τις συγκεντρώσεις του ιωδίου στα ούρα των μαθητών (σε  $\mu\text{gr}/\text{dl}$ ), όπως αυτές προέκυψαν από τη διαφορά της απορρόφησης από το τυφλό που απεικονίζονται στον κατακόρυφο άξονα.



Γράφημα 2. Η παραπάνω γραφική παράσταση απεικονίζει τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του ιωδίου στα ούρα, όπως αυτή προέκυψε από τη μέτρηση της διορθωμένης απορρόφησης από το τυφλό (διορθωμένη απορρόφηση).

Η διάμεση τιμή της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων των μαθητών που εξετάστηκαν ήταν  $20,21 \mu\text{gr}/\text{dl}$  (Q1  $16,51 \mu\text{gr}/\text{dl}$ , Q3  $25,79 \mu\text{gr}/\text{dl}$ ). Σύμφωνα με τα κριτήρια των διεθνών υγειονομικών φορέων (WHO, UNICEF, ICCIDD) οι παραπάνω τιμές αποδεικνύουν ότι η πρόσληψη ιωδίου στην περιοχή είναι επαρκής. Η διάμεση τιμή του ιωδίου των ούρων ήταν  $19,43 \mu\text{gr}/\text{dl}$  για τα κορίτσια (Q1  $15,87 \mu\text{gr}/\text{dl}$ , Q3  $24,9 \mu\text{gr}/\text{dl}$ ) και για τα αγόρια  $20,86 \mu\text{gr}/\text{dl}$  (Q1  $17,26 \mu\text{gr}/\text{dl}$ , Q3  $27 \mu\text{gr}/\text{dl}$ ). Η μεταξύ τους διαφορά δεν ήταν σημαντική ( $p=0,065$ ). Αξίζει να αναφερθεί ότι κανένα παιδί δεν είχε συγκέντρωση ιωδίου των ούρων κάτω από  $12 \mu\text{gr}/\text{dl}$ , ενώ σε 7 παιδιά (5 κορίτσια, 2 αγόρια) η συγκέντρωση του ιωδίου των ούρων ήταν πάνω από  $50 \mu\text{gr}/\text{dl}$  (2,5%). Η κατανομή της διάμεσης τιμής του ιωδίου των ούρων στα παιδιά απεικονίζεται παρακάτω (γράφημα 3). Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μετρήσεων των συγκεντρώσεων του ιωδίου στα ούρα, για κάθε παιδί ξεχωριστά, αναγράφονται στο παράρτημα.



Γράφημα 3. Το παραπάνω γράφημα απεικονίζει την κατανομή της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων μεταξύ των παιδιών. Ο κατακόρυφος άξονας εκφράζει τον αριθμό των παιδιών με συγκεντρώσεις ιωδίου ούρων που αντιστοιχούν στις τιμές που αναγράφονται στον οριζόντιο άξονα.

### 3.3. Θυρεοειδική λειτουργία και αντιθυρεοειδικά αντισώματα

Η θυρεοειδική λειτουργία ήταν φυσιολογική σε όλα τα παιδιά εκτός από 7 (4 αγόρια και 3 κορίτσια) που είχαν TSH πάνω από 5 mU/L, με φυσιολογικές TT3 και TT4, προφίλ συμβατό με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (2,5%). Θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (anti-TPO ή και anti-TG) ανιχνεύτηκαν σε 35 παιδιά (25 κορίτσια και 10 αγόρια, 11,58%), συμπεριλαμβανομένων και αυτών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Τα αντισώματα anti-TPO ήταν θετικά σε 25 παιδιά (16 κορίτσια και 9 αγόρια, 8,27%) και τα anti-TG σε 17 παιδιά (15 κορίτσια και 2 αγόρια, 5,62%). Και οι δύο κατηγορίες αντισωμάτων ήταν θετικές σε 10 παιδιά (9 κορίτσια και 1 αγόρι, 3,3%). Τα αποτελέσματα αυτά αναγράφονται στον πίνακα 6 που ακολουθεί. Πιο αναλυτική παράθεση των αποτελεσμάτων του υλικού της μελέτης υπάρχει στο παράρτημα.

Περαιτέρω ανάλυση δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή του ιωδίου των ούρων μεταξύ των παιδιών με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (anti-TPO, anti-TG) και των υπολοίπων ( $\rho=0,287$ ).

Πίνακας 6. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΜΑΘΗΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΦΥΛΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ (Μέση±Σ.Α.)	TSH>5 mU/L	anti-TPO (+)	anti-TG (+)	ΚΑΙ ΤΑ ΔΥΟ (+)	ΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΙΩΔΙΟΥ ΟΥΡΩΝ(μgr/dl)
ΑΓΟΡΙΑ	137	15,3±1,8	4	9	2	1	20,86
ΚΟΡΙΤΣΙΑ	165	15,5±1,8	3	16	15	9	19,43
ΣΥΝΟΛΟ	302	15,4±1,8	7	25	17	10	20,21

### 3.4. Επιπολασμός και αιτιολογία της βρογχοκήλης

Μεταξύ των 302 παιδιών που εξετάστηκαν κλινικά, 22 παιδιά (17 κορίτσια, 5 αγόρια) είχαν κλινικά ψηλαφητή βρογχοκήλη σταδίων 1 ή 2, σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν ήδη αναφερθεί (ΡΑΗΟ/WHO/ICCIDD). Σε 12 από αυτά (10 κορίτσια, 2 αγόρια) ο υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξε αλλοιώσεις συμβατές με τη βρογχοκηλογόνο μορφή της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, ενώ 3 παιδιά (κορίτσια) είχαν απλή οζώδη βρογχοκήλη, με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και χαμηλούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Στα υπόλοιπα 7 παιδιά ο θυρεοειδής είχε φυσιολογικό μέγεθος και ηχοδομή στον υπερηχογραφικό έλεγχο (ψευδώς θετικά, 31,8%). Έτσι ο επιπολασμός (prevalence) της βρογχοκήλης μεταξύ των παιδιών ήταν 5% (95% Δ.Ε. 0,025 και 0,074) και στην πλειονότητά της (80%) το αίτιο ήταν η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

### 3.5. Υπερηχογραφικός έλεγχος θυρεοειδούς (U/S)

Συνολικά 44 άτομα (33 κορίτσια, 11 αγόρια) εξετάστηκαν υπερηχογραφικά. Αυτά ήταν άτομα με κλινικά ψηλαφητή βρογχοκήλη, άτομα με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (anti-TPO ή anti-TG), καθώς και όσα είχαν TSH πάνω από 5 mU/L. Από αυτά τα παιδιά, 29 (20 κορίτσια, 9 αγόρια), συμπεριλαμβανομένων και των 12 με βρογχοκήλη παρουσίαζαν στην εξέταση αδρότητα με μικροοζώδη υφή (από 3 έως 7 mm) του θυρεοειδικού παρεγχύματος και διάχυτη ή ανομοιόμορφη υποηχογένεια, ευρήματα χαρακτηριστικά της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (εικόνες 1 και 2). Τα υπόλοιπα παιδιά είχαν απλή βρογχοκήλη (3) ή φυσιολογικούς θυρεοειδείς (12).

Ο μέσος όγκος του αδένος των παιδιών που εξετάστηκαν υπερηχογραφικά ήταν 9,6±1,8 ml. Σε σύγκριση με τα νέα δεδομένα για τον όγκο του αδένος σε ιωδοεπαρκή παιδιά ευρωπαϊκών χωρών, σχετιζόμενα με την ηλικία και την επιφάνεια σώματος, οι τιμές των παιδιών της παρούσας μελέτης ήταν οριακά ψηλές (Delange F. et al. 1997). Αυτό βέβαια είναι αναμενόμενο για παιδιά που στο παρελθόν έχουν εκτεθεί σε συνθήκες ήπιας ιωδοπενίας. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων όγκων του αριστερού και του δεξιού λοβού ( $\rho=0,17$ ). Έτσι ο μέσος όγκος του αριστερού λοβού ήταν 4,85±0,91 ml, ενώ του δεξιού λοβού 4,75±0,96 ml. Αναλυτικά οι διαστάσεις των λοβών ξεχωριστά και συνολικά αναγράφονται στο παράρτημα.

Στον πίνακα 7 που ακολουθεί απεικονίζονται τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Πίνακας 7. Κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

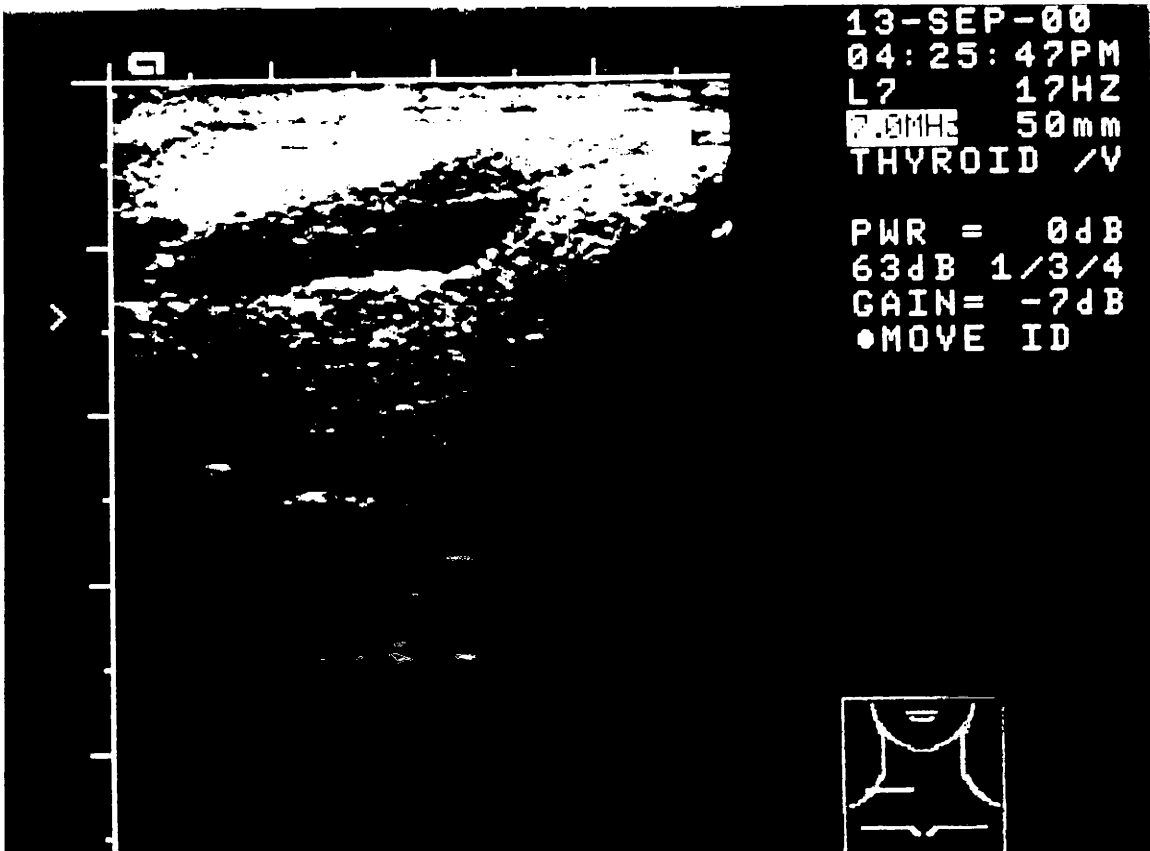
ΦΥΛΟ	ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (+)	ΥΠΕΡΗΧΟΙ (+)
ΚΟΡΙΤΣΙΑ	25	20
ΑΓΟΡΙΑ	10	9
ΣΥΝΟΛΙΚΑ	35	29

### 3.6. Επιπολασμός αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας

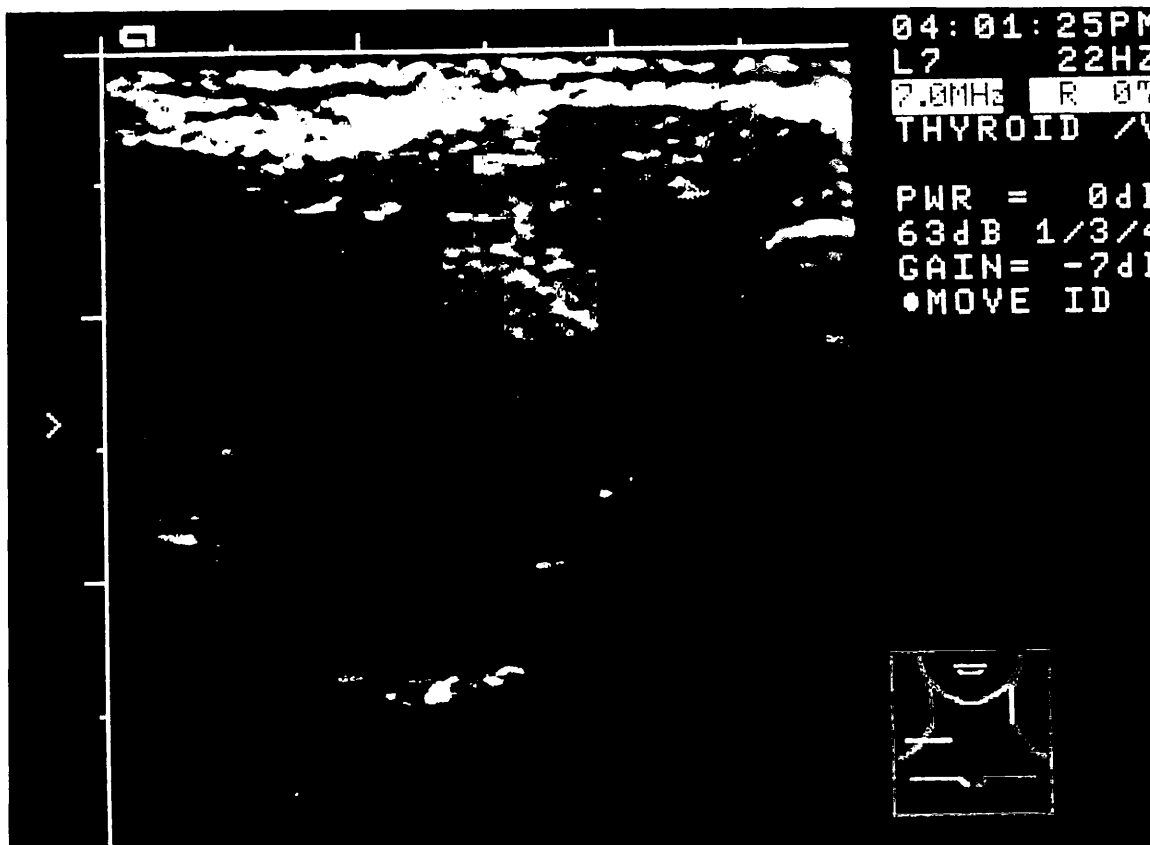
Συνολικά **29 παιδιά (20 κορίτσια, 9 αγόρια)** από τα 302 πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (**9,6%**). Το ποσοστό αυτό εκφράζει τον επιπολασμό (prevalence) της νόσου στο συγκεκριμένο εφηβικό πληθυσμό (95% Δ.Ε. 0,0628 και 0,129). Επιπλέον, 6 παιδιά (5 κορίτσια, 1 αγόρι) που είχαν τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων οριακά υψηλούς, αλλά φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και φυσιολογική εικόνα στον υπερηχογραφικό έλεγχο, δεν συμπεριλήφθησαν στα παραπάνω.

Στις εικόνες που ακολουθούν (2 και 3) φαίνεται υπερηχογραφικά ο αριστερός λοβός του θυρεοειδούς ενός φυσιολογικού παιδιού και ενός παιδιού με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αντίστοιχα. Στην εικόνα 3 διακρίνεται αδρότητα και υποηχογένεια του θυρεοειδικού παρεγχύματος που κυρίως στην περιφέρεια του λοβού εμφανίζει την εικόνα μικρών συρρέοντων όζων, διαστάσεων λίγων χιλιοστομέτρων.





Εικόνα 2. Υπερηχογραφική εικόνα φυσιολογικού θυρεοειδούς (αριστερός λοβός)



Εικόνα 3. Υπερηχογραφική εικόνα θυρεοειδούς, παιδιού με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (αριστερός λοβός)

### 3.7. Συγκριτικά δεδομένα μεταξύ 1994 και 1999

Στον πίνακα 8 συγκρίνονται οι συγκεντρώσεις του ιωδίου των ούρων (διάμεσες τιμές), ο επιπολασμός αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και ο επιπολασμός βρογχοκήλης των παιδιών σχολικής ηλικίας της επαρχίας Κόνιτσας μεταξύ των μελετών που έγιναν το 1994 (Tsatsoulis A. et. al. 1999) και το 1999 (παρούσα μελέτη). Είναι προφανές ότι υπάρχει στατιστικώς πολύ σημαντική διαφορά ( $p < 0,01$ ) στους επιπολασμούς της βρογχοκήλης και της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μεταξύ των δύο μελετών, ενώ η διαφορά στη διάμεση συγκέντρωση του ιωδίου των ούρων είναι στατιστικώς πάρα πολύ σημαντική ( $p < 0,001$ ).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	1994	1999	P
ΙΩΔΙΟ ΟΥΡΩΝ ( $\mu\text{gr/dl}$ )	8,4	20,2	<0,001
A.Θ (%)	3,3	9,6	<0,01
ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ (%)	21,0	5,0	<0,01

Πίνακας 8. Σύγκριση δεδομένων μεταξύ 1994 και 1999

### 3.8. Παρακολούθηση παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

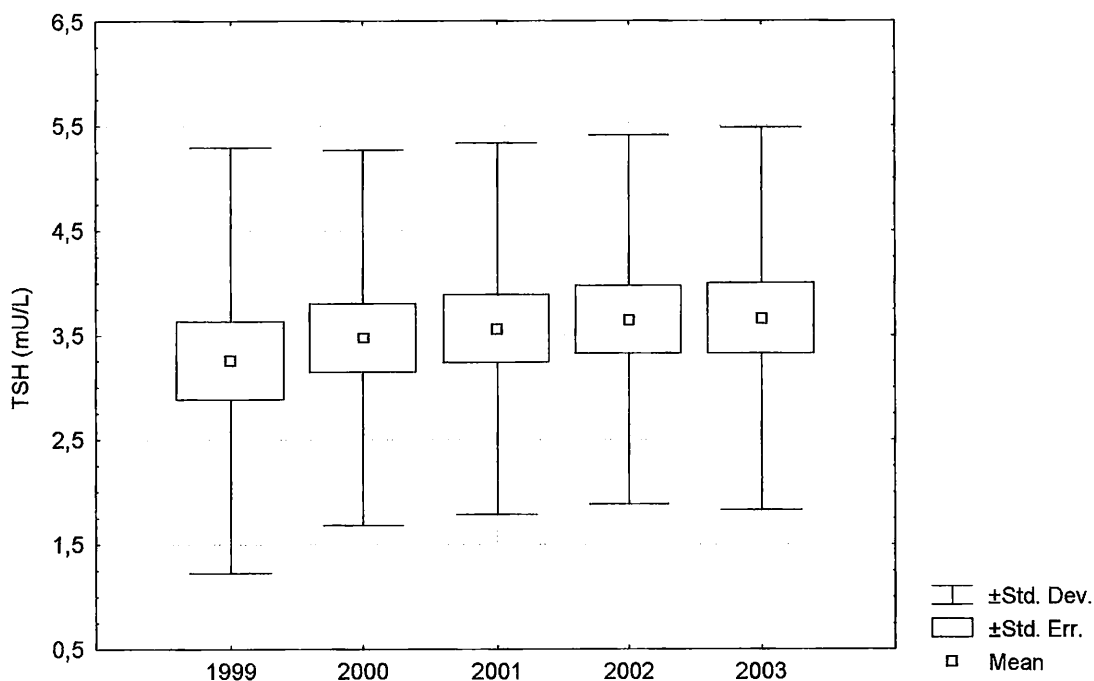
Τα 29 παιδιά (20 κορίτσια και 9 αγόρια) που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας παρακολουθήθηκαν προοπτικά από το 1999 μέχρι και το 2003. Η παρακολούθηση ήταν ετήσια και περιελάμβανε κλινική εξέταση (επισκόπηση, ψηλάφηση), βιοχημικό έλεγχο (ΤΤ3, ΤΤ4, ΤSH, anti-TPO, anti-TG) και υπερηχογραφικό έλεγχο (U/S).

Στο διάστημα αυτό άλλα 2 παιδιά (1 αγόρι και 1 κορίτσι) παρουσίασαν σταδιακή περαιτέρω άνοδο της ΤSH πάνω από 5 mU/L (με φυσιολογικές ΤΤ3 και ΤΤ4), ενώ και τα 7 παιδιά που είχαν αρχικά υψηλά επίπεδα ΤSH τα διατήρησαν και τα αύξησαν. Έτσι συνολικά 9 παιδιά (5 αγόρια και 4 κορίτσια) παρουσίαζαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στο διάστημα της τετραετούς παρακολούθησης. Κανένα από αυτά δεν είχε ΤSH πάνω 7 mU/L και κανένα δεν έπαιρνε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Επίσης, 1 κορίτσι και 1 αγόρι θετικοποίησαν τους τίτλους των anti-TPO και anti-TG, αντίστοιχα. Δηλαδή συνολικά 28 παιδιά (19 κορίτσια, 9 αγόρια) είχαν θετικούς τίτλους anti-TPO αντισωμάτων και 15 παιδιά (13 κορίτσια, 2 αγόρια) θετικούς τίτλους anti-TG αντισωμάτων. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ( $p = 0,0081$ ) άνοδος των επιπέδων της ΤSH (μέσης τιμής) και των anti-TG (διαμέσου) των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ενώ η άνοδος των anti-TPO (διαμέσου) δεν ήταν σημαντική ( $p = 1,00$ ). Αυτό φαίνεται εξάλλου στον πίνακα 9 και στα γραφήματα που ακολουθούν (3,4 και 5). Ο ετήσιος εργαστηριακός έλεγχος για κάθε παιδί με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αναγράφεται αναλυτικά στο παράρτημα.

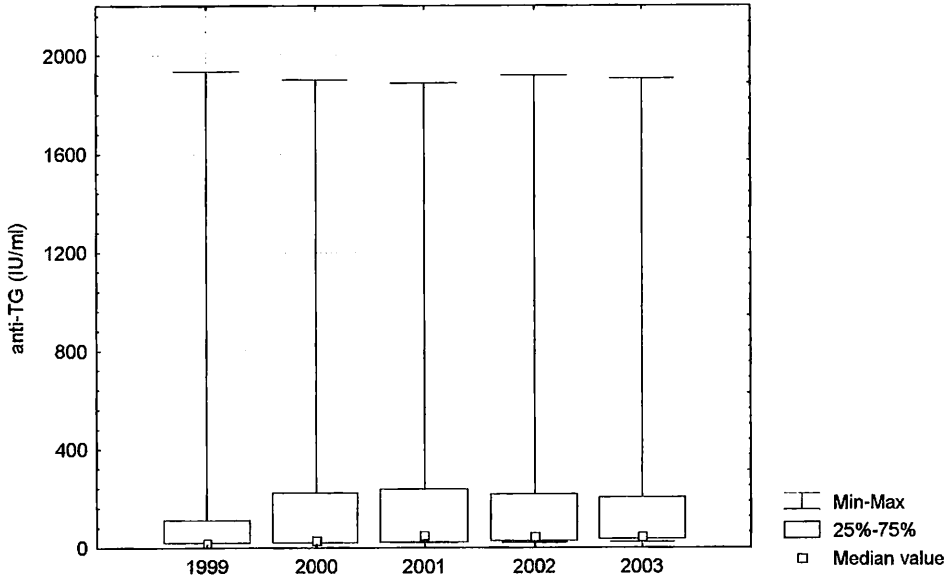
Τέλος, κατά τον ετήσιο υπερηχογραφικό έλεγχο των μαθητών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα διαπιστώθηκε σχεδόν πλήρης αντικατάσταση της αδρότητας από μικροζώδη εικόνα του παρεγχύματος, ενώ σε 1 μαθητή (αγόρι) διαπιστώθηκε προοδευτική ίνωση και ρίκνωση (ατροφική μορφή της νόσου).

Πίνακας 9. Τετραετής παρακολούθηση των 29 παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

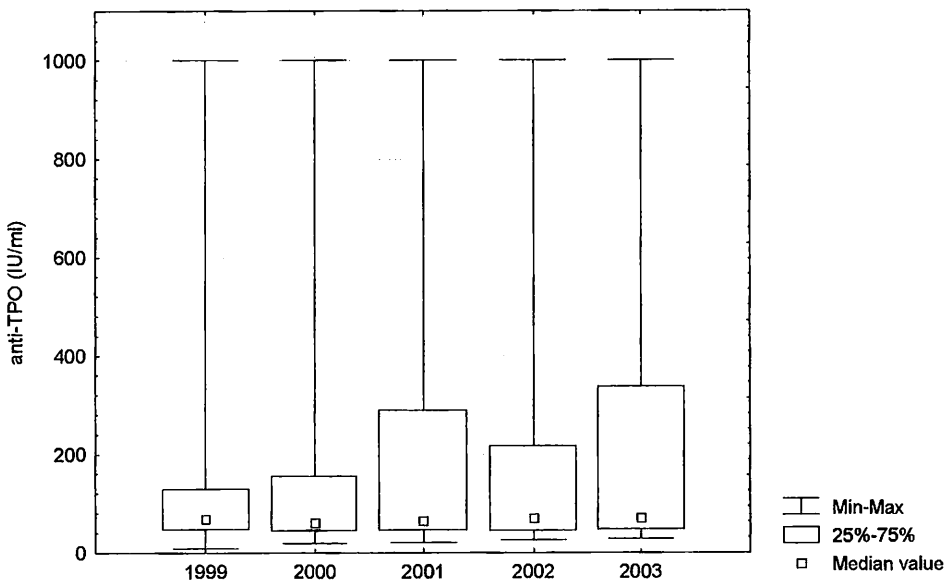
	1999	2000	2001	2002	2003
TSH (mU/L) mean±SD	3,25±2,03	3,47±1,79	3,55±1,77	3,65±1,76	3,66±1,83
anti-TPO (IU/ml) median	68,52	60,74	64,52	70,49	70,14
Q1	47,3	44,76	45,71	44,12	46,77
Q3	129,6	155,45	288,77	216,0	337,42
anti-TG (IU/ml) median	19,0	30,0	48,94	45,21	45,3
Q1	19,0	19,0	21,0	27,4	33,4
Q3	111,1	222,0	239,0	218,9	204,0



Γράφημα 3. Τετραετής παρακολούθηση των μέσων τιμών της TSH (mU/L) των 29 παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ανά έτος. Διακρίνονται η τυπική απόκλιση (Standard Deviation) και το τυπικό σφάλμα (Standard Error of the mean).



Γράφημα 4. Τετραετής παρακολούθηση των διαμέσων τιμών των αντισωμάτων anti-TG (IU/ml) των 29 παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ανά έτος. Διακρίνονται οι μέγιστες-ελάχιστες τιμές και τα τεταρτημόρια (Q1, Q3).



Γράφημα 5. Τετραετής παρακολούθηση των διαμέσων τιμών των αντισωμάτων anti-TPO (IU/ml) των 29 παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ανά έτος. Διακρίνονται οι μέγιστες-ελάχιστες τιμές και τα τεταρτημόρια (Q1, Q3).

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 4.1. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε ο βαθμός ιωδοεπάρκειας και ο επιπολασμός της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας μιας πρώην ιωδοπενικής περιοχής της βορειοδυτικής Ελλάδας. Η απόφαση του να μελετηθεί η επαρχία Κόνιτσας του Νομού Ιωαννίνων, καθώς και η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, στηρίχτηκε στις ακόλουθες σκέψεις.

Πρώτα απ'όλα, η συγκεκριμένη επαρχία που διασχίζεται από τον ορεινό όγκο της Πίνδου, αποτελούσε στο παρελθόν μια από τις «πυρηνικές» περιοχές με υψηλό βαθμό ιωδοπενίας και ενδημικής βρογχοκήλης (Malamos B. et al. 1966, Tsetsoulis A. et al. 1996 και 1999). Έτσι προσφερόταν περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη για την παρακολούθηση των μεταβολών στην κατάσταση ιωδίωσης των κατοίκων.

Δεύτερον, τα παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας (12-20 ετών) είναι περισσότερο ευαίσθητα σε μεταβολές στην πρόσληψη ιωδίου και γ'αυτό αντικατοπτρίζουν καλύτερα την εξέλιξη των αντιστοιχών μεταβολών στη θυρεοειδική βιολογία. Εδώ αξίζει να τονιστεί και το πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών στη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη των οστών, στην ωρίμανση του νευρικού και αναπαραγωγικού συστήματος των νεαρών εφήβων. Επιπλέον, διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας οφειλόμενες στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχουν συσχετιστεί με υπογονιμότητα, καθώς και με υψηλή συχνότητα αποβολών (κυρίως στο πρώτο τρίμηνο), ενδομητρίων θανάτων και πρόωρων τοκετών. Ακόμη, παιδιά που οι μητέρες τους είχαν υψηλά επίπεδα TSH, κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης παρουσίαζαν χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης και ήπιες διαταραχές στην ψυχοκινητική τους εξέλιξη (Haddow JE. et al. 1999, Muller AF. et al. 2001, Calaclura F. et al. 2002). Έτσι, από όλα τα παραπάνω μπορεί κανείς να συμπεράνει πόσο σημαντική είναι η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε νεαρούς εφήβους (Abbassi V. et al. 1980), όταν μάλιστα είναι γνωστό ότι πρόκειται για μία χρόνια νόσο που αργεί να εκδηλωθεί κλινικά (Tomimori E. et al. 1995).

Ο τρίτος λόγος που μας οδήγησε στην επιλογή της συγκεκριμένης περιοχής είναι ότι υπήρχαν αρκετές συγκριτικές μελέτες στο παρελθόν που αφορούσαν αυτή την περιοχή της Ηπείρου, από το 1960 έως και το 1994.

Αρκετά νέα στοιχεία προέκυψαν από τη μελέτη. Καταρχήν η πρόσληψη ιωδίου βελτιώθηκε σε πολύ μεγάλο βαθμό, σε σύγκριση με την προηγούμενη μελέτη του 1994. Σύμφωνα με τα όρια που έχει θεσπίσει ο Π.Ο.Υ., η περιοχή είναι πια ιωδοεπαρκής. Αυτό αποδεικνύεται από τη διάμεση συγκέντρωση του ιωδίου των ούρων, που από οριακά χαμηλή (8,4 μgr/dl) το 1994, αυξήθηκε σε 20,2 μgr/dl το 1999, δηλαδή σχεδόν τριπλασιάστηκε. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα δεν εφαρμόστηκε κάποιο οργανωμένο πρόγραμμα ιωδίωσης-προφύλαξης από την ιωδοπενία. Όμως το ιωδιούχο αλάτι έγινε εμπορικά διαθέσιμο και αντικατέστησε το μη ιωδιούχο στα καταστήματα τροφίμων και στα σούπερ μάρκετ. Επίσης, η βιομηχανία πουλερικών άρχισε να χρησιμοποιεί ιωδιούχα άλατα σαν παράγοντες υγιεινής και ασφαλούς συντήρησης των τροφών, ενώ και το κοινό άρχισε να δείχνει μεγαλύτερο βαθμό ευαισθητοποίησης και να κατανοεί περισσότερο τη σημασία της επαρκούς πρόσληψης ιωδίου καθημερινά με τις τροφές. Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τη γενικότερη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών

συνθηκών υποβοήθησαν τη διαδικασία της «σιωπηλής προφύλαξης», οδηγώντας στην επαρκή πρόσληψη ιωδίου των Ελλήνων μαθητών.

Αξίζει να σημειωθεί η εντυπωσιακή μείωση του επιπολασμού της βρογχοκήλης, που δεν ξεπερνούσε το 5%, σαν αποτέλεσμα όλων των προαναφερόμενων. Το εύρημα αυτό απαλλάσσει την περιοχή από το χαρακτηρισμό «ενδημική», σύμφωνα με τα νέα δεδομένα (Foo LC. et al. 1999). Συγκριτικά, το 1960 ο επιπολασμός της βρογχοκήλης στην ίδια περιοχή και ηλικιακή ομάδα έφτανε το 60% (Malamos B. et al. 1966), ενώ το 1994 το 21% (Tsatsoulis A. et al. 1999). Στο παρελθόν το κύριο αίτιο βρογχοκήλης τόσο στην Ήπειρο όσο και στην υπόλοιπη Ελλάδα αποτελούσε η ιωδοπενία, σήμερα το κύριο αίτιο φαίνεται να αποτελεί η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Doufas AG. et al. 1999).

Το πιο σημαντικό λοιπόν εύρημα της μελέτης αποτέλεσε η μεγάλη αύξηση του επιπολασμού της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, πιθανό επακόλουθο της αυξανόμενης πρόσληψης ιωδίου. Έτσι, στη μελέτη του 1994 ο επιπολασμός της νόσου μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας της περιοχής της Ηπείρου ήταν 3,3%. Στην παρούσα μελέτη έφθασε το 9,6%, δηλαδή σχεδόν τριπλασιάστηκε μέσα σε διάστημα 7-8 ετών. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν το πέρας της ιωδοπενίας και των συνεπειών της, καθώς και την ανάδυση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μεταξύ των νεαρών εφήβων αυτής της περιοχής της βορειοδυτικής Ελλάδας. Παρόλα αυτά, οι τίτλοι των αντισωμάτων συνολικά μεταξύ των μαθητών δεν ήταν ιδιαίτερα ψηλοί και δε συσχετίστηκαν με αντίστοιχες διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, εκτός αρχικά από επτά παιδιά που στη συνέχεια έγιναν εννέα, με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ( $TSH > 5mU/L$ ). Τα παιδιά αυτά, όπως άλλωστε όλα τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας παρακολούθηθηκαν κλινικοεργαστηριακά ετησίως. Μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης, σχεδόν το ένα τρίτο των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει μεταπέσει σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό («φυσική πορεία» της νόσου).

Όπως προαναφέρθηκε, η αύξηση του επιπολασμού της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας στην περιοχή αυτή αποδόθηκε σε αυξημένη πρόσληψη ιωδίου. Αρκετές κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη πρόσληψη ιωδίου με την ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Έτσι, η νόσος εμφανίζεται με υψηλή συχνότητα σε περιοχές ιωδοεπαρκείς ή περιοχές όπου εφαρμόστηκαν προγράμματα ιωδίωσης, συγκριτικά με ιωδοπενικές περιοχές. Μάλιστα ο εμπλουτισμός σε ιώδιο των ιωδοπενικών περιοχών είχε σαν συνέπεια έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση στο θυρεοειδή και ανάπτυξη αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε μεγάλο ποσοστό των κατοίκων (Weaver DK. et al. 1969, Mahmoud I. et al. 1986, Harach HR. et al. 1995, Reinhardt W. et al. 1998, Papanastasiou L. et al. 2000). Η συσχέτιση επιβεβαιώθηκε σε πειραματικά μοντέλα ζώων που έχουν γενετική προδιάθεση για να αναπτύξουν αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Σ'αυτά χορηγήθηκε ιώδιο με τις τροφές και στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν για την ανάπτυξη αντισωμάτων και αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (Bagchi N. et al. 1985). Αντιστοίχως, ο περιορισμός στην πρόσληψη ιωδίου είχε ευεργετική επίδραση στη θυρεοειδική λειτουργία ασθενών με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό (Kasagi K. et al. 2003).

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες προέρχονται από την Ιαπωνία, μια χώρα με υψηλή επίπτωση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (Kohno N. et al. 1993 και 1994). Εκτός από την αυξημένη διαιτητικά πρόσληψη ιωδίου των κατοίκων αυτής της χώρας, έχει βρεθεί ότι και τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα απαντώνται

εκεί σε υψηλότερη συχνότητα, ίσως και λόγω κάποιας γενετικής προδιάθεσης. Αντίθετα, κάτι ανάλογο δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες χώρες της Άπω Ανατολής (Wong GWK. et al. 1998).

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το ιώδιο επάγει την αυτοανοσία στο θυρεοειδή δεν είναι ακριβώς γνωστοί, παρόλα αυτά έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις. Η πρώτη από αυτές, γνωστή και ως υπόθεση της τοξικότητας του ιωδίου αναφέρει ότι το ιώδιο σε περίσσεια μπορεί να γίνει τοξικό για τα ήδη υπερπλαστικά και ευαίσθητα ιωδοπενικά θυρεοειδικά κύτταρα μετά την οξειδωση από τις ενδογενείς υπεροξειδάσες και μπορεί να τα οδηγήσει σε απόπτωση μέσω του μηχανισμού του οξειδωτικού stress (Ruwhof C. et al. 2001, Rose NR. et al. 2002, Bournaud C. et al. 2003). Η δεύτερη υπόθεση είναι αυτή της αυξημένης αντιγονικότητας της θυρεοσφαιρίνης με ψηλό βαθμό ιωδίωσης. Η τελευταία διευκολύνει την εκλεκτική παρουσίαση κρυπτικών παθογενετικών πεπτιδίων *in vivo* ή *in vitro*. Άλλοι μελετητές προτείνουν σαν πιθανό μηχανισμό δράσης την άμεση διέγερση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος τόσο από το ιώδιο όσο και από τα ιωδιωμένα σύμπλοκα, ενώ και η διέγερση των θυρεοειδικών επιθηλιακών κυττάρων φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο. Όπως γίνεται αντιληπτό, πολλές νέες μελέτες απαιτούνται για να εξακριβώσουν τον ακριβή μηχανισμό πρόκλησης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας από το ιώδιο. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες γίνονται σε πειραματικά μοντέλα που παρουσιάζουν αρκετές διαφορές από τον ανθρώπινο οργανισμό (Rose NR. et al. 2002).

Στη μελέτη του 1994, στην ίδια περιοχή και ηλικιακή ομάδα και σε περίοδο οριακής ιωδοπενίας (8,4μg/dl) είχε βρεθεί ψηλός τίτλος αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε παιδιά με αυξημένη συγκέντρωση ιωδίου στα ούρα. Αντιθέτως, στην παρούσα μελέτη δεν προέκυψε κάποια ανάλογη συσχέτιση. Έτσι συμπεραίνεται ότι η περίσσεια ιωδίου δρα μεσολαβητικά, επάγοντας μηχανισμούς αυτοανοσίας σε άτομα με γενετική προδιάθεση.

Αξίζει ακόμη να αναφερθεί ότι στα παιδιά που πραγματοποίησαν υπερηχογράφημα στο θυρεοειδή οι διαστάσεις του αδένου βρέθηκαν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια για το φύλο και την ηλικία τους, με βάση τις διεθνείς αναφορές (Delange F. et al. 1997, Xu F. et al. 1999, Hess SY. et al. 2000). Αυτή η αύξηση των διαστάσεων αποδόθηκε αφενός στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και αφετέρου σε παρελθοντική έκθεση των μαθητών σε ιωδοπενία. Ακόμη, μικροδιαφορές στον υπολογισμό των διαστάσεων του αδένου μπορεί να έχουν σχέση τόσο με την εκτίμηση του εξεταστή, όσο και με λειτουργικές-κατασκευαστικές διαφορές των υπερηχογράφων (Zimmermann MB., Molinari L. et al. 2001).

Τέλος, η υπεροχή του γυναικείου φύλου στη συχνότητα εμφάνισης των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έχει τεκμηριωθεί σε προηγούμενες μελέτες και είναι συμβατή με την υψηλή συχνότητα αυτοάνοσων θυρεοειδικών νόσων στις γυναίκες (Dayan CM. et al. 1996, Whitacre CC. 2001).

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν υπέρ του ότι η «σιωπηλή προφύλαξη» στην Ελλάδα υπήρξε αποτελεσματική, οδηγώντας στην εξάλειψη της ιωδοπενίας. Η ευεργετική όμως αυτή επίδραση είχε το δικό της τίμημα, την προοδευτική ανάδυση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μεταξύ των μαθητών.

#### 4.2. Συμπεράσματα-Μελλοντικοί στόχοι

Το πρώτο συμπέρασμα που προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι ότι η επαρχία της Κόνιτσας, του νομού Ιωαννίνων, ανήκει πλέον στις ιωδοεπαρκείς



περιοχές. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για τη δημόσια υγεία, αρκεί κανείς να σκεφτεί το ρόλο των θυρεοειδικών ορμονών στην αύξηση και ανάπτυξη των οστών, στην ωρίμανση του νευρικού και του αναπαραγωγικού συστήματος, στο βασικό μεταβολισμό και την ομοιόσταση γενικότερα, ιδίως των νεαρών ατόμων. Η μετάβαση αυτή από την ιωδοπενία στην ιωδοεπάρκεια, είναι αποκλειστικό επακόλουθο της βελτίωσης των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και όχι κάποιου οργανωμένου προγράμματος ιωδίωσης (Mostbeck A. et al. 1998, Burgi H. et al. 1999). Μάλιστα η χώρα μας είναι μία από τις λίγες χώρες όπου η «σιωπηλή προφύλαξη» είχε τέτοια αποτελεσματικότητα, σε αντίθεση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες της Δυτικής Ευρώπης, όπως το Βέλγιο κυρίως και λιγότερο η Γαλλία (Delange F. et al. 2000), της Νότιας Ετρώπης όπως η Ιταλία (Aghini-Lombardi F. et al. 1999, Loviselli A. et al. 2001), καθώς και της Ανατολικής Ευρώπης όπως Πολωνία, Σλοβακία, Ουγγαρία και Ρουμανία (Delange F. et al. 1997). Επιπλέον, όπως προκύπτει από τα νέα δεδομένα του Π.Ο.Υ. και παρόλες τις προσπάθειες που έχουν γίνει εδώ και χρόνια, το πρόβλημα της ιωδοπενίας εξακολουθεί να υφίσταται παγκοσμίως, όχι μόνο σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου αλλά και στην Ευρώπη (Delange F. et al. 2001). Αυτό καθιστά ακόμη πιο σημαντική τη μετάβαση της χώρας μας στην ιωδοεπάρκεια.

Το δεύτερο συμπέρασμα της μελέτης είναι το υψηλό ποσοστό αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (9,6%), από τα υψηλότερα με βάση τις διεθνείς αναφορές (Bryhni B. et al. 1996, Marwaha RK et al. 2000, Milakovic M. et al. 2001, Kabelitz M. et al. 2003), παρόλο που αρκετοί επισημαίνουν τη συνεχή αύξηση της συχνότητας της νόσου σε νεαρούς εφήβους (Hunter I. et al. 2000). Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η περιοχή από ιωδοπενική που ήταν για μεγάλο χρονικό διάστημα, εκτέθηκε σχετικά απότομα σε περίσσεια ιωδίου, που έχει συσχετιστεί με την επαγωγή μηχανισμών αυτοάνοσας. Αυτά τα 29 παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας παρακολούθηθηκαν κλινικοεργαστηριακά ετησίως, από το 1999 έως και το 2003. Έτσι, εκτός από την κλινική εξέταση ο τακτικός αυτός έλεγχος περιελάμβανε υπερηχογράφημα (U/S) θυρεοειδούς και ορολογικό προσδιορισμό ΤΤ3, ΤΤ4, ΤSH και αντισωμάτων (anti-TPO και anti-TG). Επειδή όπως έχει ήδη αναφερθεί πρόκειται για χρόνια νόσημα που εξελίσσεται ιδιαίτερα αργά, με «φυσική πορεία» προς κλινικό υποθυρεοειδισμό, η ετήσια παρακολούθησή τους (follow up) κρίνεται απολύτως επιβεβλημένη. Ήδη επτά παιδιά παρουσίαζαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (TSH>5mU/L) από την αρχή της μελέτης μας και παραμένουν στην κατάσταση αυτή 4 χρόνια αργότερα. Επιπλέον, σε αυτά προστέθηκαν και δυο νέα παιδιά με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, που παρουσίασαν περαιτέρω άνοδο της ΤSH στο χρονικό διάστημα που παρακολούθηθηκαν. Διαπιστώνουμε δηλαδή ότι μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης σχεδόν το ένα τρίτο των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει μεταπέσει σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (31%). Αυτό που επίσης παρατηρήθηκε είναι η προοδευτική περαιτέρω άνοδος της ΤSH και των τίτλων των αντισωμάτων (κυρίως των anti-TG, λιγότερο των anti-TPO) των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλους μελετητές (Mazziotti G. et al. 2003), που αναφέρουν προοδευτική υποχώρηση στους τίτλους των anti-TG αντισωμάτων κατά τη διάρκεια πενταετούς παρακολούθησης. Ίσως αυτό το προφίλ να απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να εμφανιστεί και η ομάδα της μελέτης μας να βρισκόταν σε διαφορετικό στάδιο της «εξέλιξης των αντισωμάτων». Τέλος, τα περισσότερα παιδιά παρουσίαζαν προοδευτική επίταση της αδρότητας, της υποηχογένειας και της μικροοζώδους υφής του θυρεοειδικού παρεγχύματος στον υπερηχογραφικό

έλεγχο κατά το διάστημα της τετραετούς παρακολούθησης. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μαζί με όλα τα άλλα τη συνεχή εξέλιξη της νόσου. Ακόμη, οι διαστάσεις του θυρεοειδή στο υπερηχογράφημα παρουσιάζονται οριακά αυξημένες με βάση τα παγκόσμια δεδομένα (Delange F. et al. 1997 και Xu F. et al. 1999). Αυτό μπορεί να αποδοθεί αφενός στην εξέλιξη της νόσου, αφετέρου σε παρελθοντική έκθεση σε ιωδοπενία. Το τελευταίο ενισχύεται από παρατηρήσεις άλλων μελετητών, που αναφέρουν ότι βρογχοκήλη οφειλόμενη σε έκθεση σε ιωδοπενία ή σε βρογχοκηλογόνα της διατροφής κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της ζωής μπορεί να μην υποστραφεί πλήρως παρά την άρση του αιτίου που αρχικά την προκάλεσε (Hess SY. et al. 2000). Έτσι μπορούν να ερμηνευτούν και οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στις διαστάσεις των θυρεοειδών μεταξύ μαθητών στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες (Xu F. et al. 1999).

Τέλος, παρά την ισχυρή συσχέτιση της νόσου με το ιώδιο κανείς δε θα συνιστούσε τη διακοπή των προγραμμάτων ιωδίωσης καθώς και «σιωπηλής προφύλαξης». Κάτι τέτοιο θα ελλόχευε τον κίνδυνο επανεμφάνισης των προβλημάτων ιωδοπενίας του παρελθόντος. Εξάλλου, όπως έχει ήδη αναφερθεί το ιώδιο «ευοδώνει» τη νόσο σε άτομα με γενετική προδιάθεση και φαίνεται ότι οι δύο αυτοί παράγοντες ασκούν συνεργική δράση. Μάλιστα ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης φαίνεται να είναι πολύ πιο ισχυρός από αυτόν του ιωδίου, όπως φαίνεται και από την εντόπιση κάποιων ασθενών, στους οποίους η νόσος παρουσιάζει οικογενή χαρακτήρα (Desai MP. et al. 1999, Barbeslino G. et al. 2000). Επιπλέον, κάποιοι υποστηρίζουν ότι όχι το ιώδιο αλλά μόνο η περίσσεια αυτού διεγείρει μηχανισμούς αυτοανοσίας, ενώ η έκθεση στις συνιστώμενες από τους διεθνείς φορείς δόσεις είναι απόλυτα ασφαλής (Zimmermann MB. et al. 2003).

Μελλοντικός στόχος της παρούσας μελέτης είναι η παρακολούθηση των παραπάνω ασθενών για όσο το δυνατόν πιο μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς και η θεραπευτική παρέμβαση όταν κριθεί σκόπιμη. Ενδιαφέρον θα είχε ακόμη μια μελέτη σε επίπεδο γενετικής και μοριακής βιολογίας των παραπάνω ασθενών, καθώς και μια διερεύνηση για τη συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Όλα αυτά ίσως να βοηθούσαν να πέσει λίγο περισσότερο φως τόσο στην παθογένεια όσο και στο γενετικό υπόστρωμα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, με απώτερο σκοπό όχι μόνο την έγκαιρη θεραπεία, αλλά και την πρόληψη της νόσου.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Αριθμ. Πρωτ.:

Ημερομηνία:

Αρμόδιος : Ε. Τσαγγαλά  
Τηλ. 97198

Προς τους κ.κ.:

1. Ελισάφ Μωυσή, Καθηγητή Παθολογίας, μέλος
2. Σεφεριάδη Κωνσταντίνο, Καθηγητή Βιολογικής Χημείας, μέλος
3. Τσατσούλη Αγαθοκλή, Καθηγητή Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας, επιβλέποντα
4. Τσιάνο Επαμεινώνδα, Καθηγητή Παθολογίας, μέλος
5. Ιωαννίδη Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Υγιεινής, μέλος
6. Δημολιάτη Ιωάννη, Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής, μέλος
7. Φιλίππου Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Ενδοκρινολογίας, μέλος

ΘΕΜΑ: « Διορισμός επταμελούς εξεταστικής επιτροπής  
για την υποστήριξη της διδακτορικής διατριβής  
από τον κ. Ζώη Χρήστο ».

Σας γνωρίζουμε ότι η Γενική Συνέλευση ειδικής σύνθεσης της Ιατρικής Σχολής στη συνεδρίαση της αριθμ. 538<sup>α</sup>/19-10-2004 αποφάσισε, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 13, παρ.1, εδαφ.ζ του Ν. 2083/92, να σας διορίσει μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για την υποστήριξη της διδακτορικής διατριβής από τον κ. Ζώη Χρήστο.

Κοινοποίηση:  
-ενδιαφερόμενο

Η Γραμματέας της Σχολής  
ΕΥΑΓΓΕΛΑ ΤΣΑΛΙΚΙΔΑ





Ιωάννινα 3 Νοεμβρίου 2004  
Αρ. Πρωτ.: 73

Προς  
τα μέλη της επταμελούς  
εξεταστικής επιτροπής κ.κ.

1. Ελισάφ Μωϋσή, Καθηγητή Παθολογίας
2. Σεφεριάδη Κων/νο, Καθηγητή Βιολογικής Χημείας
3. Τσιάνο Επαμεινώνδα, Καθηγητή Παθολογίας
4. Ιωαννίδη Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Υγιεινής
5. Δημολιάτη Ιωάννη, Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής
6. Φιλίππου Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Ενδοκρινολογίας

#### **ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ**

Καλείσθε σε σύσκεψη στις 15 Νοεμβρίου 2004, ημέρα Δευτέρα και ώρα 13.30 στην αίθουσα Συνεδριάσεων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για να πάρετε μέρος στην τελική κρίση της διδακτορικής διατριβής του ιατρού κ. Ζώη Χρήστου με θέμα: **«Επιδημιολογική μελέτη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε εφηβικό πληθυσμό στην περιοχή Κόνιτσας Ιωαννίνων».**

Με τιμή.

Ο επιβλέπων

Α. Τσατσούλης

Καθηγητής Παθολογίας/Ενδοκρινολογίας

#### **ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ**

Ιατρική Σχολή



Ιωάννινα 7 Σεπτεμβρίου 2004  
Αρ. Πρωτ.: 5

Προς  
την Ιατρική Σχολή  
Ενταύθα

ΘΕΜΑ: «Τελική έκθεση προόδου της υπό εκπόνηση διδακτορικής διατριβής από τον ιατρό κ. Χ. Ζώη και ορισμός επταμελούς εξεταστικής επιτροπής»

Στις 14 Ιουνίου 2004, ημέρα Δευτέρα και ώρα 9<sup>η</sup> π.μ., συνήλθε η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή, απαρτιζόμενη από τους κ.κ. Α. Τσατσούλη, Καθηγητή Παθολογίας/Ενδοκρινολογίας, επιβλέποντα, Κ. Σεφεριόδη, Καθηγητή Βιολογικής Χημείας, μέλος και Ι. Δημολιάτη, Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής, μέλος, προκειμένου να συζητηθεί η πρόοδος της διδακτορικής διατριβής του ιατρού κ. Χ. Ζώη με θέμα: «**Επιδημιολογική μελέτη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε εφηβικό πληθυσμό στην περιοχή Κόνιτσας Ιωαννίνων**».

Προσήλθε ο κ. Ζώης, ο οποίος ανέλυσε διεξοδικά τη μεθοδολογία της διατριβής του την οποία η επιτροπή βρήκε πολύ καλή και του συνέστησε τη συγγραφή αυτής. Εσώκλειστα, σας επισυνάπτουμε αντίγραφο της διδακτορικής διατριβής υπογεγραμμένο από τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Στη συνέχεια προτείνει το διορισμό της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής. Ειδικότερα προτείνονται οι κ.κ., Ε.Β. Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας, Μ. Ελισάφ, Καθηγητής Παθολογίας, Ι. Ιωαννίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής και Γ. Φιλίππου, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας.

Με τιμή.

Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Α. Τσατσούλης  
Καθηγητής Παθολογίας/  
Ενδοκρινολογίας

Κ. Σεφεριόδης  
Καθηγητής Βιολογικής  
Χημείας

Ι. Δημολιάτης  
Επίκουρος Καθηγητής  
Υγιεινής

### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ ΥΠΟΨΗΦΙΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

- Δημοσιευμένο άρθρο στο Thyroid, το Μάιο του 2003, 13(5):485-9 με τίτλο: «High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren following elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece».
- Προφορική ανακοίνωση στο 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Το τέλος της ενδημικής βρογχοκήλης και η απαρχή της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε πρώην ιωδοπενική περιοχή της Ηπείρου», το Μάρτιο του 2001.
- Προφορική ανακοίνωση στο 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Η εξέλιξη της θυρεοειδικής αυτοάνοσας μετά την εξάλειψη της ιωδοπενίας στην Ήπειρο: πενταετής παρακολούθηση», το Μάρτιο του 2004.
- Δεύτερο βραβείο αναρτημένης ανακοίνωσης στο 8<sup>ο</sup> Βαλκανικό Συνέδριο Βιοχημείας με τίτλο: «Prevalence of Autoimmune Thyroiditis among schoolchildren in Northwestern Greece», το Σεπτέμβριο του 2000.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο 5<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, με τίτλο: «Iodine status and prevalence of autoimmune thyroiditis in a previously iodine deficient area of Northwestern Greece», τον Ιούνιο του 2001.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο ετήσιο Διεθνές Συνέδριο των Ευρωπαίων Θυρεοειδολόγων (European Thyroid Association) το Σεπτέμβριο του 2004, με τίτλο «Evolution of thyroid autoimmunity after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece. A four year follow-up study».

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Προσωπικές πληροφορίες**

**Όνοματεπώνυμο:** Χρήστος Ζώης

**Ημερομηνία γέννησης:** 10/6/1972

**Τόπος γέννησης:** Ιωάννινα

**Επάγγελμα:** Ιατρός

**Οικογενειακή κατάσταση:** Έγγαμος, πατέρας ενός παιδιού

**Όνοματεπώνυμο συζύγου:** Ιωάννα Σταύρου

**Επάγγελμα συζύγου:** Ιατρός

**Γονείς:** Δημήτριος Ζώης, Συνταξιούχος Εκπαιδευτικός

Βασιλική Ζώη, Συνταξιούχος Εκπαιδευτικός

**Εθνικότητα:** Ελληνική

**Θρήσκευμα:** Χριστιανός Ορθόδοξος

**Διεύθυνση:** Εφύρας 18, Ιωάννινα Τ.Κ. 45332

**Τηλέφωνο:** 2651042774

### **Σπουδές**

- **1984-1990:** Γυμνάσιο και Λύκειο Ζωσιμαίας Σχολής Ιωαννίνων. Βαθμός απολυτηρίου λυκείου 20.
- **1991-1998:** Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Βαθμός πτυχίου 8 και 19/68.
- Υποψήφιος διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με θέμα: «Αύξηση του επιπολασμού της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μετά από την εξάλειψη της ιωδοπενίας σε περιοχή της Ηπείρου».

### **Ξένες Γλώσσες**

#### **Αγγλικά**

- First certificate in English, Πανεπιστήμιο Cambridge, Δεκέμβριος 1986.

## Γερμανικά

- Mittelstufe, Göthe-Institut, Αύγουστος 1987.

## Διακρίσεις

- Αριστεία προόδου του Υπουργείου Παιδείας για τα σχολικά έτη 1984-1990.
- Βραβεία προόδου του Υπουργείου Παιδείας για τα σχολικά έτη 1986-1990.
- Βραβεία επίδοσης του Δήμου Ιωαννιτών, για τα σχολικά έτη 1984-1985 και 1987-1990.
- Χρηματικά βραβεία «εις μνήμην Γεωργίου Παπανικολάου» για τα σχολικά έτη 1987-1990, ως πρωτεύσαντος στην τάξη του.
- Χρηματικό βραβείο «εις μνήμην Γερασίμου και Ιφιγένειας Σεβαστού» για το σχολικό έτος 1989-1990, ως πρωτεύσαντος στις απολυτήριες εξετάσεις.
- Υποτροφία επίδοσης του ΙΚΥ για το ακαδημαϊκό έτος 1994-1995.
- Αριστείο επίδοσης στο μάθημα της Παθολογικής Ανατομίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 1996.
- Δεύτερο βραβείο αναρτημένης ανακοίνωσης στο 8<sup>ο</sup> Βαλκανικό Συνέδριο Βιοχημείας με τίτλο: «Prevalence of Autoimmune Thyroiditis among schoolchildren in Northwestern Greece», το Σεπτέμβριο του 2000.
- Βραβείο «Δ. Ίκκου» στην καλύτερη εργασία που δημοσιεύτηκε το 2002 σε διεθνές περιοδικό (Human Reproduction), με τίτλο: «Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with the age of menarche».

## Εργασιακή Εμπειρία

- **1998:** Γλοκλήρωση τρίμηνης υποχρεωτικής εκπαίδευσης στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, «Γ. Χατζηκώστα».
- **1998-2000:** Αγροτικός ιατρός στο περιφεριακό ιατρείο Άνω Ραβενίων του Κέντρου Υγείας Κόνιτσας για 21 μήνες.
- **2000-2002:** Ειδικευόμενος ιατρός Γενικής Παθολογίας στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Φιλατών Θεσπρωτίας, για 21 μήνες.
- **2002-2003:** Στρατιωτική θητεία 12 μηνών, ως ιατρός (6 μήνες στο Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Περάματος Ιωαννίνων, 406).
- **2003-σήμερα:** Ιατρός ασφάλειας και υγιεινής στο Εργοτάξιο του Δήμου Ιωαννιτών.



### Διδακτική Εμπειρία

- Ως ωρομίσθιος καθηγητής σε Τεχνικό Επαγγελματικό Λύκειο (6<sup>ο</sup> ΤΕΕ Ιωαννίνων), για 11 ώρες την εβδομάδα, από το Φεβρουάριο μέχρι και τον Ιούνιο του 2004. Τα μαθήματα που δίδαξε ήταν Ανατομία-Φυσιολογία, Βιολογία-Βιοχημεία και Νοσηλευτική (εργαστήριο).
- Ως επιστημονικός συνεργάτης στο ΤΕΙ Λογοθεραπείας στα Ιωάννινα, διδάσκοντας το μάθημα της Νευροανατομίας-Νευροφυσιολογίας, για 3 ώρες την εβδομάδα, από το Φεβρουάριο μέχρι και τον Ιούνιο του 2004.
- Ως επιστημονικός συνεργάτης στο ΙΕΚ ΕΚΑΒ Ιωαννίνων, διδάσκοντας θέματα Ενδοκρινολογίας και Επείγουσας Ιατρικής τον Απρίλιο- Μάιο (17 ώρες) και το Δεκέμβριο (10 ώρες) του 2004.
- Ως εκπαιδευτής στο 1<sup>ο</sup> ΙΕΚ Ιωαννίνων, στο Τμήμα Αισθητικής, διδάσκοντας το μάθημα της Δερματολογίας, 2 ώρες την εβδομάδα, από τον Οκτώβριο του 2004 μέχρι και τον Ιούνιο του 2005.

### Συνέδρια

- Παρακολούθηση σεμιναρίου επαγγελματικής κατάρτισης με θέμα «Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση», συνολικής διάρκειας 40 ωρών το Νοέμβριο του 1998.
- Παρακολούθηση σεμιναρίου επαγγελματικής κατάρτισης με θέμα «Αντιμετώπιση πολυτραυματία» συνολικής διάρκειας 150 ωρών, το Μάιο-Ιούνιο του 2000.
- Προφορική ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Το τέλος της ενδημικής βρογχοκήλης και η απαρχή της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε πρώην ιωδοπενική περιοχή της Ηπείρου», το Μάρτιο του 2001.
- Προφορική ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, με τίτλο: «Φυσική πορεία της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας: Πέντε χρόνια παρακολούθησης», το Μάρτιο του 2004.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, με τίτλο: «Iodine status and prevalence of autoimmune thyroiditis in a previously iodine deficient area of Northwestern Greece», τον Ιούνιο του 2001.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού με τίτλο: «Συσχέτιση πολυμορφισμών του γονιδίου του οιστρογονικού υποδοχέα-α με την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο καταγμάτων-Μεταάνάλυση», το Μάρτιο του 2002.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας με τίτλο «Περιστατικό οξείας παγκρεατίτιδας οφειλόμενης σε Mycoplasma Pneumoniae», το Σεπτέμβριο του 2002.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστροεντερολογίας με τίτλο «Επιπολασμός ηπατιτίδων Β, C, D σε σχολικό πληθυσμό 12-19 ετών, της επαρχίας Κόνιτσας, του νομού Ιωαννίνων», το Νοέμβριο του 2002.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο ετήσιο Διεθνές Συνέδριο των Ευρωπαίων Θυρεοειδολόγων, με τίτλο «Evolution of thyroid autoimmunity following elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece: a four year follow-up study», το Σεπτέμβριο του 2004.
- Πολλές συμμετοχές σε συνέδρια ελληνικά και διεθνή.

### **Δημοσιεύσεις**

- Στο Thyroid, το Μάιο του 2003, 13(5):485-9 με τίτλο: «High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren following elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece», ως πρώτος συγγραφέας.
- Στο Journal of Bone and Mineral Research το Νοέμβριο του 2002, 17(11):2048-60, με τίτλο: «Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis».
- Στο Human Reproduction τον Απρίλιο του 2002, 17(4):1101-5, με τίτλο: «Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with the age of menarche».

### **Μέλος Σωματείων**

- Ιατρικού Συλλόγου Ιωαννίνων
- Ελληνικής Γαστροεντερολογικής Εταιρείας
- Ορειβατικού Συλλόγου Ιωαννίνων
- Συλλόγου Αποφοίτων Ζωσιμαίας Σχολής

### **Ασχολίες-Ενδιαφέροντα**

- Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές
- Θρειβασία

## 5. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

### 5.1. Περίληψη στα Ελληνικά

#### ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΞΑΛΕΙΨΗ ΤΗΣ ΙΩΔΟΠΕΝΙΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΗ ΤΗΣ ΗΠΕΙΡΟΥ

Η ορεινή περιοχή της Ηπείρου στη βορειοδυτική Ελλάδα ήταν γνωστή από το παρελθόν για τα πολύ υψηλά ποσοστά επιπολασμού ενδημικής βρογχοκήλης και θυρεοειδοπάθειας γενικότερα. Αρκετές μελέτες από το 1960 έως και το 1994 είχαν επισημάνει την ιωδοπενία της περιοχής, που αποδόθηκε σε ανεπαρκή πρόσληψη ιωδίου με το νερό και τις τροφές. Αξίζει να αναφερθεί ότι στη χώρα μας δεν εφαρμόστηκε ποτέ κάποιο οργανωμένο πρόγραμμα ιωδίωσης-προφύλαξης από την ιωδοπενία. Έτσι η προσπάθεια βελτίωσης της διατροφικής πρόσληψης ιωδίου στηρίχτηκε κυρίως στο εμπορικά διαθέσιμο ιωδιούχο αλάτι καθώς και στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών («σιωπηλή προφύλαξη»).

Η παρούσα μελέτη είχε τρεις στόχους.

- α) Την εκτίμηση του βαθμού ιωδοεπάρκειας της ιστορικά ιωδοπενικής περιοχής της Ηπείρου.
- β) Τον υπολογισμό του επιπολασμού της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας στην εν λόγω περιοχή, μιας και η νόσος παρουσιάζει συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα παγκοσμίως.
- γ) Την παρακολούθηση των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (κλινικοεργαστηριακά ετησίως) για την εκτίμηση της «φυσικής πορείας» της νόσου.

Ο πιο κατάλληλος πληθυσμός για τη μελέτη ήταν νεαροί έφηβοι, καθώς παρουσιάζουν περισσότερο ευαίσθητη θυρεοειδική βιολογία, που εκφράζει αντίστοιχες μεταβολές στην πρόσληψη ιωδίου. Επιπλέον, στην επιλογή της συγκεκριμένης περιοχής σημαντικό ρόλο έπαιξε το ότι υπήρχαν αρκετές μελέτες στο παρελθόν («μελέτες αναφοράς») και μπορούσε ευκολότερα να γίνει συγκριτικός έλεγχος.

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ανήκει στα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα και χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του θυρεοειδούς, με προοδευτική ανεπάρκειά του. Εκτός από τη γενετική προδιάθεση που είναι αρκετά ισχυρός παράγοντας, η νόσος έχει συσχετιστεί με μετάβαση από ιωδοπενία σε ιωδοεπάρκεια ή με την έκθεση σε περίσσεια ιωδίου. Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα εξελίσσεται αρκετά αργά και μετά από ένα στάδιο υποκλινικού υποθυρεοειδισμού τελικά καταλήγει σε κλινικό υποθυρεοειδισμό («φυσική πορεία νόσου»). Τα κύρια αυτοαντιγόνα είναι η θυρεοϋπεροξειδάση (TPO) και η θυρεοσφαιρίνη (TG). Λιγότερο συχνά απαντώνται αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH (TSHR) και κατά του συμμεταφορέα της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-I}^-$  (NIS).

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 302 νεαροί έφηβοι (165 κορίτσια, 137 αγόρια) σχολικής ηλικίας 12-20 ετών, μαθητές του Γυμνασίου και των δύο Λυκείων της επαρχίας Κόνιτσας. Τα παιδιά εξετάστηκαν κλινικά για την παρουσία βρογχοκήλης (επισκόπηση, ψηλάφηση). Ελήφθη πρωινό δείγμα (spot) ούρων για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ιωδίου, καθώς και δείγμα αίματος για την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και την ανίχνευση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Ακόμη, ελήφθησαν σωματομετρικά στοιχεία (ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης), ενώ τα παιδιά συμπλήρωσαν και ερωτηματολόγιο που

αφορούσε το ατομικό και οικογενειακό τους ιστορικό. Όσοι μαθητές είχαν βρογχοκήλη ή υψηλούς τίτλους αντιθυροειδικών αντισωμάτων ή διαταραχή της θυροειδικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων και όσων είχαν TSH >5mU/L) επανεκτιμήθηκαν κλινικοεργαστηριακά, ενώ επιπλέον υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο για την εκτίμηση του μεγέθους και της μορφολογίας του αδένου.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης ιωδίου των ούρων έγινε με χρωματομετρική μέθοδο. Ο προσδιορισμός τόσο των συγκεντρώσεων της θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της ολικής τριιωδοθυρονίνης (ΤΤ3), της ολικής θυροξίνης (ΤΤ4), όσο και των αντισωμάτων κατά θυρεοϋπεροξειδάσης (anti-TPO) και κατά θυρεοσφαιρίνης (anti-TG) έγινε με ανοσοενζυμικές μεθόδους. Στα παιδιά που προαναφέρθηκαν έγινε και υπερηχογραφικός έλεγχος. Μετρήθηκαν οι διαστάσεις του αδένου που υπολογίστηκε από την άθροιση των επιμέρους λοβών. Επιπλέον, μελετήθηκαν διαταραχές της ηχογένειας του θυροειδικού παρεγχύματος, όπως διάχυτη υποηχογένεια με μικροοζώδη εικόνα, χαρακτηριστικά της αυτοάνοσης θυροειδίτιδας. Το τελευταίο εύρημα αποτέλεσε κριτήριο για τη διάγνωση της αυτοάνοσης θυροειδίτιδας μαζί με την ύπαρξη θετικών αντιθυροειδικών αντισωμάτων στον ορό (anti-TPO>35 IU/ml ή anti-TG>45 IU/ml). Ως υποκλινικός υποθυροειδισμός ορίστηκαν οι περιπτώσεις όπου η TSH ήταν πάνω από 5 mU/L, με φυσιολογικές ΤΤ3 και ΤΤ4. Όσα παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυροειδίτιδας παρακολουθήθηκαν προοπτικά ετησίως τόσο κλινικά όσο και παρακλινικά (TSH, ΤΤ3, ΤΤ4, anti-TPO, anti-TG, U/S).

Η διάμεση τιμή της συγκέντρωσης του ιωδίου των ούρων ήταν 20,21 μgr/dl (Q1 16,51 και Q3 25,79). Σύμφωνα με τα κριτήρια των διεθνών υγειονομικών φορέων (WHO, UNICEF, ICCIDD) οι παραπάνω τιμές αποδεικνύουν ότι η πρόσληψη ιωδίου στην περιοχή είναι επαρκής. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένα παιδί δεν είχε συγκέντρωση ιωδίου των ούρων κάτω από 12 μgr/dl.

Η θυροειδική λειτουργία ήταν φυσιολογική σε όλα τα παιδιά εκτός από 7 (4 αγόρια, 3 κορίτσια, 2,3%) με υποκλινικό υποθυροειδισμό (TSH>5 mU/L, με φυσιολογικές ΤΤ3 και ΤΤ4). Θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα (anti-TPO ή και anti-TG) ανιχνεύτηκαν σε 35 παιδιά (25 κορίτσια και 10 αγόρια, 11,58%). Τα αντισώματα anti-TPO ήταν θετικά σε 25 παιδιά (16 κορίτσια και 9 αγόρια, 8,27%) και τα anti-TG σε 17 παιδιά (15 κορίτσια και 2 αγόρια, 5,62%). Και οι δύο κατηγορίες αντισωμάτων ήταν θετικές σε 10 παιδιά (9 κορίτσια και 1 αγόρι, 3,3%). Περαιτέρω ανάλυση δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή του ιωδίου των ούρων μεταξύ των παιδιών με θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα (anti-TPO, anti-TG) και των υπολοίπων ( $p>0,05$ ).

Μεταξύ των 302 παιδιών που εξετάστηκαν κλινικά, 22 παιδιά (17 κορίτσια, 5 αγόρια) είχαν κλινικά ψηλαφητή βρογχοκήλη σταδίων 1 ή 2 σύμφωνα με τα κριτήρια των WHO/ICCDD. Από αυτά 3 είχαν απλή οζώδη βρογχοκήλη, 12 εικόνα συμβατή με βρογχοκηλογόνο μορφή αυτοάνοσης θυροειδίτιδας και τα υπόλοιπα 7 φυσιολογικές διαστάσεις και ηχοδομή (ψευδώς θετικά, 31,8%). Έτσι ο επιπολασμός της βρογχοκήλης μεταξύ των παιδιών ήταν 5% και στην πλειοψηφία (80%) το αίτιο ήταν η αυτοάνοση θυροειδίτιδα. Συνολικά 44 άτομα (33 κορίτσια, 11 αγόρια) εξετάστηκαν υπερηχογραφικά. 29 από αυτά (20 κορίτσια, 9 αγόρια) παρουσίαζαν αδρότητα με μικροοζώδη υφή (3-7 mm) του θυροειδικού παρεγχύματος και διάχυτη ή ανομοιόμορφη υποηχογένεια, σε συνδυασμό με θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα (anti-TPO ή anti-TG), ευρήματα χαρακτηριστικά της αυτοάνοσης θυροειδίτιδας. Ο μέσος όγκος του αδένου των

παιδιών που εξετάστηκαν υπερηχογραφικά ήταν  $9,6 \pm 1,8$  ml. Σε σύγκριση με τα νέα δεδομένα για τον όγκο του αδένου σε ιωδοεπαρκή παιδιά ευρωπαϊκών χωρών, σχετιζόμενα με την ηλικία και την επιφάνεια σώματος, οι τιμές των παιδιών της μελέτης ήταν οριακά υψηλές.

Τα 29 αυτά παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας εκφράζουν τον επιπολασμό της νόσου στην περιοχή (9,6%). Αυτά τα παιδιά παρακολούθησαν ετησίως, από το 1999 έως και το 2003. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης άλλα 2 παιδιά παρουσίασαν άνοδο της TSH μαζί με τα 7 προηγούμενα που παρέμειναν στην ίδια κατάσταση. Έτσι συνολικά 9 παιδιά (5 αγόρια, 4 κορίτσια, 31%) παρουσίαζαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Επιπλέον, διαπιστώθηκε θετικοποίηση των anti-TPO και anti-TG σε 2 παιδιά ακόμη (1 κορίτσι και 1 αγόρι, αντίστοιχα). Έτσι, από τα παιδιά με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα συνολικά 28 παιδιά (19 κορίτσια και 9 αγόρια, 9,27%) είχαν θετικά anti-TPO αντισώματα και 15 παιδιά (13 κορίτσια, 2 αγόρια) θετικά anti-TG αντισώματα. Τέλος, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ( $p=0,0081$ ) άνοδος της TSH και των αντισωμάτων (anti-TG) των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που παρακολούθηθηκαν, ενώ η άνοδος των anti-TPO δεν ήταν σημαντική ( $p>0,05$ ).

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα δείχνουν ιωδοεπάρκεια στην περιοχή της Ηπείρου, με εξάλειψη της ενδημικής βρογχοκήλης την οποία φαίνεται να διαδέχεται η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Μάλιστα ο επιπολασμός της νόσου είναι αρκετά υψηλός (9,6%). Μετά από παρακολούθηση 4 ετών, σχεδόν το ένα τρίτο των παιδιών με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει μεταπέσει σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό («φυσική πορεία» της νόσου).

## 5.2. Περίληψη στα Αγγλικά

### HIGH PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS AFTER ELIMINATION OF IODINE DEFICIENCY IN THE REGION OF EPIRUS

The mountainous region of Epirus in Northwestern Greece was known in the past for its very high prevalence of endemic goiter and thyroid dysfunction in general. Several surveys from 1960 until 1994 had focused on the iodine deficiency of the area, possibly due to inadequate iodine intake from water and food. It is noteworthy that Greece is a country in which an iodine prophylaxis program has never been officially implemented. Nutritional iodine intake has improved in recent years, largely because of commercial availability of iodized salt and improved socioeconomic and nutritional conditions («silent prophylaxis»).

The present study had three aims.

- a) To evaluate the iodine status of this historically iodine deficient area of Epirus.
- b) To assess the prevalence of autoimmune thyroiditis in the area, as the disease seems to be rising worldwide.
- c) To follow up the children with autoimmune thyroiditis (clinically and biochemically, once annually) for the evaluation of the «natural course» of the disease.

The most suitable population for the study were young adolescents, because they are known to be susceptible to changes in iodine intake and therefore reflect better the evolution of respective changes in thyroid biology. In addition, an important role on the decision to survey this specific area has played the fact that there were many data from the past (reference surveys).

Autoimmune thyroiditis is an organ specific autoimmune disease which is characterised by chronic inflammation of the thyroid, with gradual failure. Apart from the genetic predisposition which is a strong factor, a link of the disease with iodine supplementation of iodine deficient areas and with the exposure to iodine excess has been suggested. Autoimmune thyroiditis progresses very slowly and after a stage of subclinical hypothyroidism it ends with clinical hypothyroidism («natural course»). The major autoantigens are the thyroid hyperoxidase (TPO) and the thyroglobulin (TG). Less frequent are antibodies against the TSH receptor (TSHR) and against the  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter (NIS).

The material of the study were 302 young adolescents (165 girls and 137 boys), aged from 12 to 20 years, students of the highschools of the region of Konitsa. The children were examined clinically for the presence of goiter (inspection, palpation). Morning urinary samples (spot) were collected for the determination of the urinary iodine concentration. Blood samples were collected for the assessment of thyroid function and the detection of antithyroid antibodies. Additionally, somatometric data (height, weight) were taken and the children were also asked to fill a questionnaire about their personal and family history. The children with clinically palpable goiter, high titres of antithyroid antibodies (anti-TPO or anti-TG) and abnormal thyroid function tests (including those with  $\text{TSH} > 5 \text{ mU/L}$ ) were reexamined (clinically and biochemically), along with the evaluation of the thyroid size and morphology by ultrasound (U/S).

The determination of the urinary iodine concentration was performed by a colorimetric method. The determination of thyroid stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4) and the detection of the antithyroid antibodies against thyroid hyperoxidase (anti-TPO) and against thyroglobulin

(anti-TG) were performed using enzyme immunometric assays. In the categories of children that were mentioned above, U/S was also performed. The thyroid volume was calculated, as the sum of the volumes of both lobes. In addition, the echographic pattern of the thyroid parenchyma was recorded and in particular, the presence of diffusely reduced echogenicity and micronodular picture, characteristic of autoimmune thyroiditis. The latter was one of the criteria for the diagnosis of autoimmune thyroiditis, along with the «positive» titres of the antithyroid antibodies (anti-TPO >35 IU/ml or anti-TG >45 IU/ml). Subclinical hypothyroidism was diagnosed if serum TSH was above 5 mU/L in the face of normal TT3 and TT4 levels. The children that fulfilled the criteria for the diagnosis of autoimmune thyroiditis have been followed up annually, with clinical examination, biochemical tests (TT3, TT4, TSH, anti-TPO, anti-TG) and U/S.

The median urinary iodine concentration was 20.21 µg/dl (Q1 16.51 and Q3 25.79). According to the world health care authorities criteria (WHO, UNICEF, ICCIDD) these values indicate adequate iodine intake. It is important to mention that all the children had urinary iodine concentrations above 12 µg/dl.

Thyroid function was normal in all but 7 children (4 boys, 3 girls, 2.3%) with subclinical hypothyroidism (TSH levels above 5 mU/L in the face of normal TT3, TT4). Positive antithyroid antibodies (anti-TPO or anti-TG) were detected in 35 children (25 girls and 10 boys, 11.58%). The anti-TPO antibodies were positive in 25 children (16 girls and 9 boys, 8.27%) and the anti-TG antibodies positive in 17 children (15 girls and 2 boys, 5.62%). Both types of antibodies were detected in 10 children (9 girls and 1 boy, 3.3%). Further analysis showed no statistical significant difference in median urinary concentration, between children with high titres of antithyroid antibodies (anti-TPO, anti-TG) and the rest ( $p > 0.05$ ).

Among the 302 children that underwent clinical examination, only 22 children (17 girls and 5 boys) had clinically palpable goiter of stages 1 or 2, according to WHO/ICCDD criteria. From these, 3 had simple nodular goiter, 12 the goitrous type of autoimmune thyroiditis and the rest (7) normal size and echogenicity in U/S (falsely positive 31.8%). Thus, the prevalence of goiter among the children was 5% and in the majority (80%) the cause was autoimmune thyroiditis. In total, 44 children (33 girls, 11 boys) were examined by U/S. From these, 29 (20 girls, 9 boys) had micronodular (3-7 mm) picture on U/S, along with diffusely or irregularly reduced echogenicity in combination with positive antithyroid antibodies (anti-TPO or anti-TG), findings characteristic of autoimmune thyroiditis. The mean volume of the thyroid was  $9.6 \pm 1.8$  ml. In comparison with the revised normative data for iodine replete European schoolchildren, the thyroid volume of the children of the study expressed as a function of age or body surface area, was borderline high.

These 29 children fulfilled the criteria for the diagnosis of autoimmune thyroiditis and express the prevalence of autoimmune thyroiditis in the area (9.6%). They have been followed up annually from 1999 until 2003. During this period, 2 more children (1 girl and 1 boy) were diagnosed with subclinical hypothyroidism along with the previous 7, which remained stable. In total, 9 children (5 boys, 4 girls, 31%) had subclinical hypothyroidism. In addition, 2 more children (1 girl and 1 boy) showed positive anti-TPO and anti-TG test, respectively. Thus, among the children with autoimmune thyroiditis 28 children (19 girls and 9 boys) had positive anti-TPO test and 15 children (13 girls, 2 boys) had positive anti-TG test. Finally, a statistical significant ( $p=0.0081$ ) rising in TSH

and anti-TG levels has been observed during the follow up period. The rising of the anti-TPO antibodies was not significant ( $p>0.05$ ).

In conclusion, the results show adequate iodine intake in the region of Epirus, with elimination of endemic goiter, which is being followed by the emergence of autoimmune thyroiditis. The prevalence of the disease in the area is high (9.6%). After 4 years of follow up about one third of the children with autoimmune thyroiditis are subclinically hypothyroid («natural course» of the disease).



**6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ**  
**ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ 302 ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ**  
**ΜΕΛΕΤΗΣ**

Κωδικός παιδιού	Ηλικία (έτη)	Φύλο Α=αγόρι Κ=κορίτσι	Αριστερός λοβός	Δεξιός λοβός	ΤΤ3 (ngr/ml)	ΤΤ4 (μgr/dl)	TSH (mU/L)	anti-TPO (IU/ml)	anti-TG (IU/ml)	Ιώδιο ούρων (μgr/dl)
1	17,75	A	0	0	1,23	7,93	1,156	17,28	<20	22,929
2	19,25	A	1α	1α	1,12	8,63	1,253	18,96	<20	27
3	15,5	A	1β	1β	1,23	7,43	1,184	<10	<20	17,205
4	16,167	A	1β	1β	1,29	7,12	1,24	16,2	<20	18,986
5	16	A	0	0	1,51	9,86	3,473	12,24	<20	39,54
6	15	A	0	0	1,25	9,28	2,47	12,36	<20	31,706
7	15,417	A	0	0	1,16	8,46	0,959	<10	<20	25,473
8	15,33	A	0	0	1,52	6,13	0,926	<10	<20	28,272
9	17	A	1α	1α	1,05	8,26	2,197	<10	<20	41,882
10	15,58	A	0	0	0,96	8,11	1,488	<10	<20	20,894
11	15,75	A	0	0	1,18	8,87	3,485	<10	<20	27,074
12	15,167	A	1β	1β	1,08	7,19	3,134	28,44	<20	20,894
13	16,167	A	1α	1α	1	8,77	1,071	<10	<20	21,848
14	16,167	A	1α	1α	1,32	8,06	1,999	<10	<20	19,495
15	16,25	A	0	0	1,58	8,21	1,636	<10	<20	20,767
16	17,167	A	0	0	1,08	6,94	0,878	<10	<20	19,622
17	17,58	A	0	0	1,11	9,09	2,375	<10	<20	27,89
18	15,75	A	0	0	0,84	7,71	1,776	<10	<20	18,032
19	16,417	A	1α	1α	1,35	8,86	3,224	<10	<20	38,702
20	15	A	0	0	1,15	8,81	4,028	<10	<20	29,798
21	18,58	A	0	0	1,23	9,61	2,854	26,52	<20	25,346
22	19,75	A	1α	1α	1,35	5,83	2,004	<10	<20	29,162
23	17,33	A	1β	1β	1,07	9,87	2,824	12,84	<20	25,346
24	17,33	A	1α	1α	1,27	8,94	2,478	14,88	<20	85,893
25	18,083	A	1α	0	1,34	9,75	1,564	<10	<20	22,802
26	15,167	A	1β	1β	1,12	8,76	1,766	14,88	<20	30,434
27	16	A	0	1α	1,25	7,72	2,753	31,68	<20	29,544
28	16,5	A	0	1α	0,9	8,27	2,726	<10	<20	25,028
29	15,916	K	1α	1α	1,14	7,27	1,999	<10	<20	33,932
30	16,083	K	1α	1β	0,91	6,6	1,791	<10	<20	18,35
31	16,333	K	1α	0	1,11	9,53	2,075	<10	<20	26,745
32	15,75	K	1α	1α	1,32	8,6	1,763	12	<20	26,618
33	17,083	K	1α	1α	1,05	11,1	1,599	<10	<20	28,717
34	17,33	K	1α	1α	1,27	10,2	2,034	14,64	<20	
35	17,5	K	1α	0	1,15	10,4	0,954	<10	<20	32,533
36	18,083	K	1α	0	1,25	7,9	2,97	68,52	<20	28,844
37	18,667	K	1α	1α	1,06	10,9	5,953	21	<20	19,495
38	18,667	K	1β	1α	1,21	9,28	3,267	<10	<20	20,258
39	17,25	K	1α	1α	1,12	11	1,426	15,72	<20	27,89
40	16,417	A	0	0	2,01	8,76	2,055	19,2	<20	19,368
41	16,916	A	0	0	1,02	8,35	7,144	15	<20	21,657
42	16,667	A	1α	1α	1,27	7,4	2,702	<10	<20	26,109
43	18	A	1α	0	1,23	10,4	3,274	<10	<20	20,767
44	17,167	K	1α	1α	0,78	8,33	1,547	<10	<20	25,473
45	17,25	K	0	1α	0,95	10,1	2,639	<10	<20	39,847
46	18,33	K	0	0	0,98	6,85	1,777	16,32	<20	27,763
47	17,58	K	1α	1α	1,39	9,37	2,249	<10	<20	

18	17,916	A	0	1 $\alpha$	1,32	7,63	1,744	18,72	<20	34,759
19	17,75	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,32	7,31	1,488	<10	<20	19,495
30	18	A	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,28	8,18	2,427	15,36	<20	18,35
31	17,833	A	0	1 $\alpha$	1	9,74	1,676	32,52	<20	25,092
52	17,833	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,22	9,73	1,296	31,58	<20	46,461
53	17,833	A	0	1 $\alpha$	1,11	9,85	1,322	26,52	<20	24,71
54	17,667	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,85	5,37	1,731	<10	<20	22,166
55	20,33	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,13	8,96	1,607	<10	<20	32,851
56	16,75	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,1	11,2	2,345	<10	<20	23,565
57	16,916	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,23	8,59	3,46	17,88	<20	25,219
58	15,58	K	0	0	0,95	7,11	3,39	20,28	<20	20,181
59	17,083	K	1 $\alpha$	0	1,23	8,84	4,185	15,72	<20	24,71
60	18,083	K	2	2	0,96	7,86	1,932	<10	<20	25,791
61	17	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,93	9,55	1,109	<10	<20	21,657
62	16,667	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,03	8,83	1,125	<10	<20	44,871
63	16,75	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	0,83	7,36	1,89	<10	<20	22,802
64	17	K	0-1 $\alpha$	1 $\beta$	0,87	8,24	1,319	12,36	<20	25,41
65	17	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,13	11,5	5,467	26,04	<20	31,07
66	18,167	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,82	7,8	1,484	<10	<20	
67	18,417	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,96	8,29	1,657	<10	<20	
68	18	K	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	0,76	10,5	2,222	<10	<20	27,572
69	19,25	K	0	0	1,17	8,32	0,902	<10	<20	14,534
70	17,417	K	0	1 $\alpha$	1,45	9,86	1,507	13,32	<20	24,392
71	18,667	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,25	8,48	3,209	<10	<20	22,675
72	17,167	K	1 $\beta$	1 $\alpha$	1,24	10,5	1,743	15,48	<20	44,299
73	17,58	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,09	8,73	1,021	<10	<20	18,604
74	17,916	K	2	2	1,03	9,1	0,843	13,2	<20	12,944
75	17,5	K	2	2	1,26	8,59	1,141	<10	<20	13,262
76	17,833	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,1	7,31	1,467	25,92	<20	18,604
77	17,25	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\beta$	1,04	6,31	3,117	<10	<20	25,982
78	18	K	2	2	1,08	9,56	1,586	<10	<20	13,262
79	18	A	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,49	9,01	3,537	12,6	<20	24,964
80	17,667	A	0	0	1,16	7,78	2,702	<10	<20	29,098
81	18,083	A	1 $\alpha$	0	1,04	7,75	1,386	15,48	<20	15,933
82	17,5	K	0-1 $\alpha$	0	1,11	8,18	1,325	<10	<20	27,699
83	18,916	A	1 $\alpha$	0	1,2	8,68	2,413	27,6	<20	18,096
84	17,916	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,05	7,44	0,886	29,28	<20	18,604
85	17,33	K	1 $\beta$	2	1,03	7,9	0,567	17,28	<20	12,944
86	18	K	2	2	1,16	7,99	1,648	13,08	<20	18,096
87	17,667	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	2	1,04	8,41	1,322	16,92	<20	15,361
88	18,083	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,32	7,58	0,867	19,32	<20	15,806
89	17,083	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	0,94	6,5	1,689	12,36	<20	68,467
90	16,58	A	0	0	1,26	6,73	1,314	12,72	<20	18,604
91	16,58	K	1 $\alpha$	0	0,8	5,11	1,04	<10	<20	17,587
92	16,167	A	1 $\beta$ -2	2	1,3	9,06	4,539	24,48	<20	41,812
93	16,75	A	2	2	1,21	8,97	4,508	292	<20	30,812
94	16,667	A	0	0	1,28	7,3	2,187	27,6	29,37	17,014
95	16,916	K	1 $\beta$	1 $\alpha$	0,97	7,45	1,271	<10	<20	22,42
96	16,5	K	1 $\alpha$	2	1,08	8	1,357	41,16	<20	51,295
97	16,083	K	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	0,93	6,78	1,592	15,6	<20	46,843
98	16	K	1 $\beta$	1 $\alpha$	1,03	9,09	3,223	55,92	<20	21,53
99	17	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,29	7,87	0,584	13,8	111,1	28,399
100	17	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,43	8,55	2,496	30,72	<20	22,866
101	18,58	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,92	8,73	0,119	17,88	<20	45,415
102	17,083	A	2	2	1,05	7,52	1,631	42,48	<20	

103	16,25	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,25	9,1	2,032	<10	<20	15,93
104	16,833	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,97	7,71	1,631	<10	<20	16,506
105	16,167	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,09	8,67	1,645	25,56	<20	19,113
106	16,33	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,13	6,72	0,772	25,44	51,7	
107	17,25	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,95	8,44	0,812	29,76	<20	22,293
108	16,5	K	2	2	1,24	9,62	0,688	23,04	<20	16,506
109	17	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,15	9,37	2,957	<10	<20	14,725
110	16,5	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,97	8,33	2,067	50,52	<20	76,035
111	16,25	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,34	7,85	1,788	16,08	<20	17,269
112	17,083	A	0	0	1,24	6,43	1,847	<10	<20	23,947
113	17,417	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,03	8,03	0,798	16,8	<20	25,473
114	16,75	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,04	8,35	1,016	<10	<20	31,197
115	16,33	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,15	7,55	2,01	<10	<20	21,339
116	16,916	A	0	0	1,44	8,11	2,691	<10	<20	20,512
117	17,667	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,3	7,86	0,967	14,4	<20	17,269
118	16	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,13	7,12	0,759	<10	<20	
119	16,33	A	0	0	1,2	7,91	1,31	29,64	<20	19,749
120	15,75	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,26	7,11	3,773	14,88	<20	17,078
121	16,916	A	0	0	0,98	6,64	0,933	16,56	<20	16,506
122	15,667	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,18	8,12	1,793	20,76	<20	18,668
123	15,5	A	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,01	6,93	1,912	50,16	<20	17,523
124	15,75	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,21	7,28	1,36	28,32	<20	21,021
125	16,916	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,3	9,55	4,766	<10	<20	16,251
126	16,167	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,33	7,56	0,527	<10	<20	45,189
127	17,083	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,3	7,5	1,871	<10	<20	21,212
128	17,083	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,21	9,88	1,535	14,76	<20	31,006
129	15,667	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,1	9,01	1,666	21,72	<20	32,278
130	15,33	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,38	7,56	3,955	13,32	<20	20,131
131	15,5	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,36	7,61	2,371	20,4	<20	27,636
132	16	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,07	8,58	1,802	13,8	<20	15,043
133	15,667	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,02	6,47	1,529	<10	<20	
134	15,916	K	0	0	1,19	8,86	1,966	<10	<20	14,788
135	15,25	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,06	8,42	2,369	<10	<20	16,887
136	15,417	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,1	8,68	1,398	<10	<20	17,269
137	15,916	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,32	9,17	1,933	31,8	<20	16,696
138	17,58	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,29	10,5	1,229	21,48	<20	14,598
139	16,33	K	1 $\beta$ -2	2	1,32	9,18	0,761	13,32	<20	
140	15,167	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,13	9,32	0,828	16,44	<20	13,898
141	16,083	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,18	6,95	1,819	27,96	<20	15,679
142	15,58	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,38	9,27	1,947	<10	<20	15,17
143	15,5	A	0	0	1,28	6,83	1,78	23,64	<20	35,84
144	15,58	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,48	6,89	1,473	12,12	<20	28,462
145	15,916	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,68	9,82	2,78	22,44	<20	20,83
146	17	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,32	8,35	2,836	48,24	<20	20,64
147	16,083	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,96	7,39	1,114	<10	<20	
148	15,916	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,32	9,87	0,565	14,05	<20	33,678
149	15,33	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,28	8,89	1,511	13,68	<20	17,714
150	15,33	A	0	0	1,38	7,47	1,816	12,84	<20	22,548
151	15,75	K	0	0	1,18	7,3	1,353	<10	<20	19,431
152	15,33	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,25	7,53	1,696	13,53	<20	23,056
153	16	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,06	8,07	0,542	<10	<20	17,078
154	16	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,15	8,33	1,055	680	<20	17,788
155	16	K	2	2	0,95	5,99	0,638	19,44	<20	54,22
156	16,58	A	0	0	1,22	8,85	3,572	15,84	<20	21,339
157	16,167	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,91	10,4	2,076	<10	<20	16,506

158	16,5	K	2	2	1,12	7,99	2,465	21,48	55,66	15,87
159	16,167	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,45	8,63	1,74	36,12	<20	22,357
160	17,083	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,08	9,94	1,627	19,56	<20	20,83
161	13,417	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,92	6,73	0,799	<10	<20	21,212
162	14,083	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,53	8,58	1,052	<10	<20	29,226
163	13,167	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,44	9,4	1,125	17,76	<20	13,898
164	13,833	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,31	7,1	0,856	<10	233,2	17,714
165	13,5	A	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,4	6,97	1,041	<10	<20	16,251
166	14	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,14	9	2,958	<10	<20	22,23
167	13,58	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,17	8,53	2,267	<10	<20	15,043
168	13,916	K	2	2	1,27	9,71	0,947	85,92	29,59	17,269
169	13,5	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,13	7,31	0,751	<10	<20	15,043
170	13,667	K	1 $\alpha$	1 $\beta$	1,2	7,7	1,088	15,96	<20	
171	13,667	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,86	7,87	2,286	83,4	<20	15,234
172	13,916	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,21	9,51	1,597	<10	<20	18,859
173	14,083	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,89	7	2,458	25,92	<20	25,028
174	13,5	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,19	8,69	2,09	<10	<20	15,424
175	13,916	K	1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,32	8,91	1,648	<10	<20	15,043
176	13,167	K	2	2	0,97	6,86	2,269	12,36	41,69	24,265
177	13,417	A	0	0	1,27	7,66	1,54	15,6	37,18	39,783
178	13,33	K	0	0	1,02	7,84	1,423	<10	<20	22,166
179	13,916	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,67	7,41	1,259	24,72	<20	18,096
180	13,833	K	1 $\beta$	1 $\alpha$	1,26	7,65	0,769	24	<20	22,548
181	13,667	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\beta$	1,43	8,63	0,023	397,2	698,5	17,396
182	13,167	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,06	7,8	3,921	<10	<20	15,679
183	13,916	K	1 $\alpha$	0	1,23	7,16	3,652	<10	<20	13,898
184	13,667	K	0	1 $\alpha$	1,12	7,79	2,01	<10	<20	27,636
185	13,833	K	0-1 $\alpha$	0	1,22	7,75	3,068	21,6	<20	15,043
186	13,667	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,1	6,75	2,932	85,8	<20	21,466
187	13,5	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,27	8,11	1,63	<10	<20	18,477
188	13,916	A	0	0	1,21	6,09	2,485	15,96	<20	25,791
189	13,167	A	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,44	7,19	2,76	<10	<20	25,346
190	14	A	0	0	1,41	6,87	2,374	<10	<20	15,043
191	13,916	A	0-1 $\alpha$	0	1,12	6	3,093	16,68	<20	18,477
192	13,916	K	0	0	1,09	7,72	2,016	17,76	<20	19,431
193	13,417	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,2	7,53	1,281	12,6	<20	18,668
194	13,167	A	0	0	1,42	8,27	3,789	49,08	<20	33,614
195	13,916	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,18	8,8	1,763	<10	<20	17,078
196	13,667	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,23	9,93	1,073	<10	<20	13,898
197	13,25	A	2	2	1,43	8,43	4,049	<10	<20	16,188
198	13,5	A	1 $\alpha$	0	1,22	7,22	2,981	<10	<20	13,898
199	14	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,54	7,09	1,446	<10	<20	25,791
200	13,75	A	0	0	1,36	7,78	1,19	<10	<20	17,078
201	14,083	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,49	8,09	1,975	<10	<20	28,526
202	13,916	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,45	6,5	4,794	<10	<20	52,122
203	13,58	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,51	9,11	2,453	12,36	<20	15,679
204	14	A	1 $\beta$	1 $\beta$	1,29	5,89	4,159	<10	<20	16,06
205	14	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,25	6,41	2,928	15,24	<20	15,234
206	13,25	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,09	6,51	5,491	<10	<20	20,385
207	14,916	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,38	7,35	1,917	23,04	<20	17,714
208	13,833	A	1 $\beta$	1 $\alpha$	1,27	7,61	6,474	14,64	<20	21,339
209	13,667	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,13	7	3,298	16,32	<20	15,043
210	14	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,13	6,83	0,662	<10	<20	14,343
211	13,5	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,19	7,11	0,494	24,24	22,99	15,742
212	13,916	K	1 $\beta$	1 $\alpha$	1,39	8,69	1,461	<10	24,64	23,947

213	17,25	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,35	9,84	1,809	<10	27,28	27,381
214	13,667	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,01	7,31	1,477	<10	<20	
215	13,167	A	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,49	7,56	1,209	21,36	<20	21,975
216	15	K	1 $\beta$	1 $\alpha$	1,17	8,66	0,729	<10	64,13	24,265
217	13,58	K	2	2	1	8,81	0,673	<10	<20	15,87
218	17,417	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,18	7,1	0,627	13,92	23,1	18,286
219	13,083	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,48	5,15	1,555	15,12	<20	14,343
220	12,833	A	0	0	1,16	7,09	1,678	<10	<20	14,47
221	12,833	A	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,48	10,4	2,092	18,24	<20	28,844
222	12,833	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,51	11,9	2,075	<10	<20	
223	12,5	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$	1,28	8,46	1,773	12	<20	14,598
224	12,25	A	0	0	1,23	6,6	4,024	<10	220	22,039
225	12,58	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,45	8,93	2,033	23,4	<20	16,887
226	12,167	K	0	0	0,91	8,73	1,681	<10	<20	16,251
227	12,25	K	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,4	7,59	2,155	<10	<20	14,788
228	12,833	K	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,1	8,5	2,459	<10	<20	24,901
229	13,083	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,34	7,7	1,73	<10	<20	15,234
230	14	A	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$	1,06	6,65	5,513	<10	<20	26,364
231	14,58	A	1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,1	6,1	1,703	13,2	<20	
232	12,833	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,24	7,04	1,484	<10	<20	16,188
233	12,58	K	2	2	1,02	6,87	0,885	12,9	<20	34,632
234	12,5	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,1	6,61	0,988	<10	201,3	17,332
235	12,916	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,45	9,06	3,173	<10	<20	24,265
236	13	A	0	0	1,17	7,39	3,59	29,04	<20	15,87
237	13,25	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,43	6,81	1,087	15,12	<20	24,901
238	13,916	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,18	9,38	2,056	<10	<20	15,234
239	13,167	A	0	0	1,15	7,14	3,441	<10	<20	15,598
240	13,083	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,07	9,42	3,633	<10	<20	15,234
241	13,33	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,29	9,2	1,109	<10	<20	33,105
242	13	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,33	10,4	4,25	14,04	<20	
243	13,58	A	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,4	8,06	3,196	17,64	<20	14,788
244	12,75	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,27	8,13	4,558	22,2	<20	16,06
245	12,5	A	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,24	7,85	3,073	13,92	29,92	28,335
246	13	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,48	7,88	2,348	<10	<20	17,269
247	12,916	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,12	9,39	1,11	<10	<20	23,692
248	13,083	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,18	9	4,211	<10	<20	14,661
249	12,833	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,26	7,05	1,826	<10	<20	28,208
250	12,166	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,08	9,17	1,484	18,6	127,6	23,184
251	12,417	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,16	7,41	1,196	21,96	<20	18,668
252	12,916	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,34	8,86	1,56	<10	<20	40,61
253	12,58	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,29	7,87	1,589	<10	<20	14,598
254	12,167	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,32	9,76	1,844	<10	<20	20,64
255	12,667	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,11	8,67	1,524	<10	32,89	21,212
256	12,33	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,11	7,95	2,627	<10	<20	16,06
257	12,167	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,41	9,12	1,083	23,28	<20	22,23
258	12,167	A	0	0	1,11	7,4	2,377	<10	<20	17,523
259	12,5	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,3	9,09	3,342	34,32	<20	
260	13	A	0	0	1,32	6,71	2,16	777,6	1934	19,431
261	12,33	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,12	8,48	3,912	<10	<20	19,686
262	13,33	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,43	7,69	3,065	<10	<20	19,749
263	12,667	A	0	0	1,48	7,2	1,944	<10	<20	42,518
264	12,58	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,42	7,69	2,525	15,48	<20	17,078
265	13,25	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,32	7,69	2,643	5	<20	24,583
266	14,417	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,13	8,52	1,681	14,16	<20	26,809
267	14,75	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,29	7,34	1,029	>1000	78,2	16,696

268	14,5	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,38	7,68	4,122	15,6	<20	16,887
269	16	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	0,91	4,73	4,902	474	242	17,269
270	14,916	K	0	0	1,27	8,3	1,407	<10	<20	18,096
271	14,33	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,02	7,32	1,915	919,2	28,8	17,714
272	15,58	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,3	8,48	6,949	15	<20	13,898
273	15,083	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,24	9,34	4,2	12	<20	18,668
274	14,75	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	0,98	8,27	1,039	<10	<20	
275	14,33	K	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,04	6,66	1,544	<10	<20	24,138
276	14,33	K	1 $\beta$ -2	1 $\beta$ -2	1,13	10,3	4,524	18,72	269	14,343
277	14,75	K	1 $\beta$	1 $\beta$	1,16	8,07	2,656	<10	392	20,131
278	15	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,35	6,96	2,114	<10	<20	13,453
279	15	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,23	7,09	2,192	<10	<20	14,788
280	14,916	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,94	7,37	3,991	86,16	63,2	17,269
281	16,833	K	1 $\beta$ -2	1 $\beta$ -2	1,11	7,97	2,233	<10	65,6	21,339
282	14,75	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,94	7,28	4,553	<10	<20	17,523
283	15	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,29	5,86	3,986	<10	<20	13,707
284	14,167	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	0,99	6,8	2,694	<10	<20	19,431
285	14,167	A	0	0	1,37	8,74	1,666	24,24	<20	15,234
286	14,58	K	2	2	1,02	6,42	1,15	13,68	<20	
287	15,167	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,12	9,1	3,399		<20	26,618
288	15,417	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	0,95	6,77	2,744	19,2	<20	17,523
289	14,75	K	2	2	0,97	6,14	1,7	19,44	<20	14,788
290	14,833	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,23	7,93	1,397	<10	<20	19,558
291	14,25	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,87	6,67	1,635	<10	<20	
292	14,833	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	0,82	8,65	1,221	<10	<20	15,043
293	14,75	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,32	8,85	3,471	19,8	<20	15,424
294	14,58	A	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,04	8,02	2,383	16,08	<20	13,198
295	16,33	A	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,35	8,24	1,019	<10	<20	
296	14,33	A	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1 $\alpha$ -1 $\beta$	1,09	8,23	1,557	16,32	<20	
297	15	K	1 $\beta$ -2	1 $\beta$	0,95	7,28	1,13	<10	<20	72,092
298	15,667	K	1 $\beta$ -2	1 $\beta$ -2	0,9	6,98	1,356	<10	<20	
299	14,667	K	1 $\beta$	1 $\beta$	0,83	8,09	2,013	129,6	49,28	18,859
300	14,833	K	1 $\alpha$	1 $\alpha$	1,03	7,55	1,354	20,2	<20	15,043
301	14,667	K	0-1 $\alpha$	0-1 $\alpha$	1,13	8,3	3,509	10,8	<20	15,806
302	15,167	K	0	0	1,09	6,86	1,262	28	<20	23,438

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2**  
**ΟΓΚΟΙ ΛΟΒΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΤΩΝ 44 ΠΑΙΔΙΩΝ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ ΕΓΙΝΕ**  
**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>ΟΓΚΟΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΛΟΒΟΥ</b>	<b>ΟΓΚΟΣ ΔΕΞΙΟΥ ΛΟΒΟΥ</b>	<b>ΟΛΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ (σε mL)</b>
K	4,85	4	8,85*
K	5	4,9	9,9*
A	5	4,05	9,05*
K	3,55	4	7,55*
K	4	3,25	7,25*
K	4,35	5	9,35*
A	4,5	4,45	8,95*
K	4,5	4,4	8,9*
K	4,4	4	8,4*
K	4,45	4,3	8,75*
A	6	6,6	12,6*
K	4,5	4,15	8,65*
K	4,4	4,5	8,9*
K	6	5,05	11,05*
A	4,2	4	8,2*
K	4,2	4,7	8,9*
K	5	4,7	9,7*
K	4,45	4,4	8,85*
K	4,5	4,7	9,2*
A	6,5	7	13,5*
A	6	5,9	11,9*
A	4,7	5	9,7*
A	4,4	4,3	8,7*
K	4	3,15	7,15*
A	7	7	14*
A	4,7	4,5	9,2*
K	4	4,3	8,3*
K	6,5	7	13,5*
K	7	7	14*
K	6	6	12
K	6,85	6	12,85
K	5	4,9	9,9
K	5	4,5	9,5
K	4,6	4,7	9,3
K	4,5	5	9,5
A	3	4	7
K	5	4,15	9,15
K	4,5	4,25	8,75
K	4,5	4,45	8,95
K	4,4	4,2	8,6
K	4,3	4	8,3
K	4,5	4,25	8,75
K	4,3	4,2	8,5
K	4,3	4,3	8,6

Μέση Τιμή(±SD) 4,85±0,91

4,75± 0,96

9,6±1,82

Όπου A=αγόρι και K=κορίτσι, ενώ ο αστερίσκος αντιστοιχεί στα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο λοβών ( $p=0,17$ ).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3  
ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ**

**3α. 28 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ anti-TPO ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ**

<u>ΦΥΛΟ</u>	<u>anti-TPO (σε IU/ml)</u>	<u>TSH (σε mU/L)</u>
A	50,16	1,912
A	49,08	3,789
A	777,6	2,160
A	292	4,508
A	42,48	1,631
A	55,1	5,491
A	100,6	6,474
A	62,3	7,144
A	52,6	5,513
A	85,8	2,932
K	36,12	4,524
K	85,92	0,947
K	680	1,055
K	48,24	2,836
K	50,52	2,067
K	41,16	1,357
K	55,92	3,223
K	86,16	3,991
K	474	4,902
K	919,2	1,915
K	397,2	0,023
K	83,4	2,286
K	129,6	2,013
K	68,52	2,970
K	47,3	6,949
K	44,3	5,467
K	39,4	5,953
K	>1000	1,029

**3β. 17 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ anti-TG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ**

<u>ΦΥΛΟ</u>	<u>anti-TG (σε IU/ml)</u>	<u>TSH (σε mU/L)</u>
A	1933,8	2,160
A	220	4,024
K	78,2	1,029
K	111,1	3,223
K	51,7	1,645
K	55,66	2,465
K	233,2	0,856
K	698,5	0,023
K	64,13	0,729
K	127,6	1,484
K	201,3	5,467
K	242	4,902
K	269	4,524
K	392	5,953
K	63,2	3,991
K	65,6	2,233
K	49,28	2,013

**3γ. 10 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ anti-TPO ΚΑΙ anti-TG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ**

<u>ΦΥΛΟ</u>	<u>anti-TPO (σε IU/ml)</u>	<u>anti-TG (σε IU/ml)</u>	<u>TSH (σε mU/L)</u>
A	777,6	1933,8	2,160
K	397	698,5	0,023
K	474	242	4,902
K	>1000	78,2	1,029
K	55,92	111,1	3,223
K	129,6	49,28	2,013
K	86,16	63,2	3,991
K	39,4	392	5,953
K	36,12	269	4,524
K	44,3	201,3	5,467

**3δ. 29 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ**

<u>ΦΥΛΟ</u>	<u>anti-TPO (σε IU/ml)</u>	<u>anti-TG (σε IU/ml)</u>	<u>TSH (σε mU/L)</u>	<u>U/S</u>
A	777,6	1933,8	2,160	+
A	85,8	<20	2,932	+
A	50,16	<20	1,912	+
A	292	29,37	4,508	+
A	42,48	<20	1,631	+
A	55,1	<20	5,491	+
A	100,6	<20	6,474	+
A	62,3	<20	7,144	+
A	72	<20	5,513	+
K	397	698,5	0,023	+
K	474	242	4,902	+
K	>1000	78,2	1,029	+
K	55,92	111,1	3,223	+
K	129,6	49,28	2,013	+
K	86,16	63,2	3,991	+
K	39,4	392	5,953	+
K	36,12	269	4,524	+
K	44,3	201,3	5,467	+
K	85,92	29,59	0,947	+
K	680	<20	1,055	+
K	48,24	<20	2,836	+
K	50,52	<20	2,067	+
K	41,16	<20	1,357	+
K	919,2	28,8	1,915	+
K	83,4	<20	2,286	+
K	68,52	<20	2,970	+
K	47,3	<20	6,949	+
K	21,48	55,66	2,465	+
K	<10	64,13	0,729	+

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4**  
**ΤΕΤΡΑΕΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ**  
**ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ**

**4.α. ΤΣΗ ΤΩΝ 29 ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ**  
**ΑΝΑ ΕΤΟΣ (σε mU/L)**

<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
A	2,160	2,243	2,555	2,645	2,659
A	2,932	3,144	3,159	3,155	3,107
A	1,912	2,044	2,103	2,119	2,225
A	4,508	4,744	4,799	4,815	5,006
A	1,631	1,413	1,618	1,597	1,515
A	5,491	5,447	5,618	5,789	5,888
A	6,474	6,396	6,267	6,306	6,355
A	7,144	5,933	6,024	6,191	6,133
A	5,513	5,713	5,944	6,202	6,214
K	0,023	6,087	6,134	6,211	6,244
K	4,902	4,953	4,856	4,792	4,989
K	1,029	1,854	2,013	2,122	2,095
K	3,223	3,645	3,717	3,703	3,817
K	2,013	2,115	2,096	2,103	2,116
K	3,991	3,864	3,673	3,774	4,002
K	5,953	5,853	5,977	5,901	5,994
K	4,524	4,510	4,613	4,777	4,791
K	5,467	5,396	5,599	5,628	5,768
K	0,947	1,313	1,494	1,533	1,433
K	1,055	1,215	1,316	1,306	1,288
K	2,836	2,756	2,816	2,822	2,808
K	2,067	1,944	2,055	2,138	2,111
K	1,357	1,545	1,613	1,654	1,762
K	1,915	1,878	1,919	1,907	2,009
K	2,286	2,516	2,545	2,563	2,617
K	2,970	2,515	2,511	2,575	2,677
K	6,949	6,047	6,135	6,143	6,321
K	2,465	2,183	2,233	2,277	2,186
K	0,729	1,519	1,829	2,004	1,954

**4.β. anti-TPO ΤΩΝ 29 ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ  
ΑΝΑ ΕΤΟΣ (σε IU/ml)**

<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
A	777,6	770,9	707,4	798,5	801,3
A	85,8	90,55	94,46	97,88	96
A	50,16	47,96	45,85	44,12	46,77
A	292	339	387,3	475	490,7
A	42,48	49,86	53,97	77,1	80,53
A	55,1	60,74	64,52	68,93	70,14
A	100,6	111,77	127,6	132	130,56
A	62,3	59,78	65,43	70,49	68,36
A	72	64,21	63,11	61,16	62,69
K	397	408,1	400,2	424,5	423,9
K	> 1000	>1000	>1000	>1000	>1000
K	474	455	430	410,4	406,9
K	55,92	57,8	59,1	61,5	63,8
K	129,6	112,3	109,4	115,9	117
K	86,16	79,5	80,4	83,5	82,9
K	39,4	40,9	41,7	42,6	42,2
K	36,12	39,6	36,3	38,8	39
K	44,3	42,7	47,9	49,6	48,9
K	85,92	155,45	288,77	525	530
K	680	555,32	598,97	602	618
K	48,24	45,13	40,59	43,87	45
K	50,52	39,77	36	41,94	43,47
K	41,16	40,86	45,71	50,76	55,89
K	919,2	734	553	216	337,42
K	83,4	78,4	75,2	73,9	70,67
K	68,52	58,91	54,32	56,94	49,75
K	47,3	44,76	42,17	43,14	40,78
K	21,48	27,78	29,56	33,98	37,44
K	<10	18,91	20,67	25,64	27,88

**4.γ. anti-TG ΤΩΝ 29 ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ  
ΑΝΑ ΕΤΟΣ (σε IU/ml)**

<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
A	1933,8	1900	1888	1919	1906
A	<20	<20	<20	<20	25
A	<20	<20	<20	27	35
A	<20	20,58	23,9	26	29,7
A	<20	30	49,3	104,7	164
A	<20	<20	<20	<20	30,6
A	<20	<20	<20	29	33,4
A	<20	<20	<20	<20	31,14
A	<20	<20	<20	30,4	36
K	698,5	664,2	660,4	673,5	680
K	474	450	340	218,9	85,1
K	78,2	267	476	812	1724
K	111,1	99	87,5	64,4	45,3
K	49,28	47,77	48,94	45,21	46,99
K	63,2	62	59,53	58,22	58,7
K	392	355	344	277	267
K	269	244	239	275	280
K	201,3	222	257	302,6	314
K	64,13	51	108	188,9	204
K	<20	20,54	21	21,5	21,7
K	<20	<20	29	34	40
K	<20	<20	35	39	43
K	<20	24	27	29	35,2
K	<20	22,3	24	27,4	28,8
K	<20	25,1	31,3	39,6	42,3
K	<20	<20	<20	<20	25,9
K	51,7	55,4	53,4	55,8	59,6
K	55,66	69,8	73,2	72,1	74
K	233,2	245	260	275	283,4

## 7. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

### 7.1. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΑΓΓΛΙΚΩΝ ΟΡΩΝ

Ab = αντίσωμα (antibody)

AC = αδενυλική κυκλάση (adenylcyclase)

AIH = υποθυρεοειδισμός, οφειλόμενος στην αμιωδαρόνη (amiodarone induced hypothyroidism)

AIT = θυρεοτοξική κρίση οφειλόμενη στην αμιωδαρόνη (amiodarone induced thyrotoxicosis)

Anti-TG = αντισώματα κατά θυρεοσφαιρίνης (anti-thyroglobulin antibodies)

Anti-TPG = αντισώματα κατά θυρεοξειδικής υπεροξειδάσης (anti-thyrohydroperoxidase antibodies)

B<sub>7-1</sub>, B<sub>7-2</sub> = συνδιεγερτικά μόρια που προσκολλώνται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων

BB wistar = ποικιλία αρουραίων που χρησιμοποιούνται σαν πειραματόζωα

Bol-2 = πρωτεΐνη που παράγεται από το ομώνυμο γονίδιο και αναστέλλει την απόπτωση

BSA = επιφάνεια σώματος (body surface area)

cAMP = κυκλικό αδενινομονοφωσφορικό νουκλεοτίδιο (cyclic AMP)

CD4, CD8 = υποκατηγορίες T-λεμφοκυττάρων με βάση επιφανειακούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς

CMV = κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus)

CV = συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation)

CTLA-4 = κυτταροτοξικό αντιγόνο 4 των T-λεμφοκυττάρων (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)

DISC = πολύπλοκο σήμα κυτταρικού θανάτου (death inducing signaling complex)

DIT = διιωδοτυροσίνη (diiodotyrosine)

DNA = δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, γενετικό υλικό (deoxyribonucleic acid)

Fas = μεμβρανικός αποπτωτικός υποδοχέας

FasL = σύνδεσμος ομώνυμου υποδοχέα

Fc = τμήμα των αντισωμάτων ή ανοσοσφαιρινών (fragment crystalizable)

FGF-1, FGF-2 = αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών 1 και 2 (fibroblast growth factors 1 and 2)

FNA = παρακέντηση με λεπτή βελόνα (fine needle aspiration)

GM-CSF, G-CSF = διεγερτικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων (granulocyte/monocyte stimulating factors)

HBV, HCV = ιοί ηπατιτίδων B και C, αντίστοιχα (hepatitis B and C viruses)

HIV = ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, που προκαλεί τη νόσο του AIDS (human immunodeficiency virus)

HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ = αντιγόνα ιστοσυμβατότητας της επιφάνειας των λευκών αιμοσφαιρίων (human leukocyte antigens)

HSV = ομάδα των ερπητοϊών (herpes simplex viruses)

HTLV-1 = ιός 1 που προκαλεί στον άνθρωπο λευχαιμία/λέμφωμα από T-λεμφοκύτταρα (human T-cell leukemia/lymphoma virus 1)

ICCIDD = διεθνές συμβούλιο για τη διόρθωση των διαταραχών που οφείλονται στην ιωδοπενία (international council for the correction of iodine deficiency disorders)

IFN = ιντερφερόνη (interferon)

IGF-1 = αυξητικός παράγοντας 1 που μοιάζει με την ινσουλίνη (insulin like growth factor 1)

IgG = αντίσωμα ή ανοσοσφαιρίνη τάξεως G (immunoglobulin class G)

IL = ινερλευκίνη (interleukin)

Kd = kilo dalton

LNA = παρακέντηση με μεγάλη βελόνα (large needle aspiration)

MHC = μέγιστο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex)

MIT = μονοιωδοτυροσίνη (monoiodotyrosine)

NIS = συμμεταφορέας αντλίας  $\text{Na}^+ \text{-I}^-$  ( $\text{Na}^+ \text{-I}^-$  symporter)

NK = κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells)

NGD.H2<sup>h4</sup> = ποικιλία ποντικών που χρησιμοποιούνται σαν πειραματόζωα

OS = ποικιλία από κοτόπουλα που χρησιμοποιούνται σαν πειραματόζωα

p53 = ογκοκατασταλτικό γονίδιο

PAHO = παναμερικανικός οργανισμός υγείας (panamerican health organization)

PLGF = αυξητικός παράγοντας του πλακούντα (placental growth factor)

T3 = τριιωδοθυρονίνη (triiodothyronin)

T4 = θυροξίνη (thyroxine)

TBG = θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (thyroxin binding globulin)

TBPA = θυρεοδεσμευτική προαλβουμίνη (thyroxin binding prealbumin)

ToR = υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων (T-cell receptors)

TG ή Tg = θυρεοσφαιρίνη (thyroglobulin)

TGI = ανοσοσφαιρίνες που προκαλούν διόγκωση του θυρεοειδούς  
(thyroid growth immunoglobulins)

TH1, TH2 = βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (T- helper cells)

TNF = παράγοντας νέκρωσης του όγκου (tumor necrosis factor)

TPO = θυρεοειδική υπεροξειδάση (thyroid hyperoxidase)

TRH = εκλυτική ορμόνη της TSH (thyroid releasing hormone)

TSH = θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (thyroid stimulating hormone)

TSHR = ο υποδοχέας της TSH (TSH receptor)

UNICEF = ταμείο αρωγής του ΟΗΕ για τα παιδιά  
(united nations children's fund)

U/S = υπερηχογραφικός έλεγχος (ultrasound)

VEGF = αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων  
(vascular endothelial growth factor)

WHO = παγκόσμιος οργανισμός υγείας (world health organization)



## 7.2. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΟΡΩΝ

Α.Θ. = αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Δ.Ε. = διάστημα εμπιστοσύνης

Π.Ο.Υ. = παγκόσμιος οργανισμός υγείας

## 7.3. ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΕΙΚΟΝΩΝ, ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Πίνακας 1 = σελίδα 8

Πίνακας 2 = σελίδα 10

Πίνακες 3, 4 και 5 = σελίδα 33

Πίνακας 6 = σελίδα 36

Πίνακας 7 = σελίδα 37

Πίνακας 8 = σελίδα 40

Πίνακας 9 = σελίδα 41

Εικόνα 1 = σελίδα 28

Εικόνα 2 = σελίδα 38

Εικόνα 3 = σελίδα 39

Γράφημα 1 = σελίδα 31

Γράφημα 2 = σελίδα 34

Γράφημα 3 = σελίδα 41

Γραφήματα 4 και 5 = σελίδα 42

Σχήμα 1 = σελίδα 6

Σχήμα 2 = σελίδα 7

Σχήμα 3 = σελίδα 17

Σχήμα 4 = σελίδα 18

Σχήμα 5 = σελίδα 29

## 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Abbassi V, Rigterink E, Cancellieri RP. Clinical recognition of juvenile hypothyroidism in the early stage. *Endocrinology* 1980 (19): 782-786.
- 2 Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community : the Pescopagano survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 (84) : 561-566.
- 3 Ahlbom A. *Biostatistics for epidemiologists*. Lewis Publishers 1993.
- 4 Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases : etiology, pathogenesis and dermatologic manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003 (48) : 641-659.
- 5 Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E, et al. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 1985 (230) :325-327.
- 6 Baker JR, Saunders NB, Wartofsky CL, et al. Seronegative Hashimoto thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to the thyroid. *Annals of Internal Medicine* 1988 (108) : 26-30.
- 7 Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000 (29) : 357-374.
- 8 Bogazzi F, Bartaiena L, Gasperi M, et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001 (11) : 511-519.
- 9 Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, et al. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983 (57) : 859-862.
- 10 Bournaud C and Orgiazzi JJ. Iodine excess and thyroid autoimmunity. *Journal of Endocrinological Investigation* 2003 (26, suppl. to no 2) : 49-56.
- 11 Brix TH, Hegedüs L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter. *Annals of Medicine* 2000 (32) : 153-156.
- 12 Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females : a population-based twin study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 (84) : 3071-3075.
- 13 Brunn J, Block U, Ruf G, et al. Volumetrie des schilddrueseniappen mittels real time sonographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1981 (106) : 1338-1340.
- 14 Bürgi H, Portmann L, Poboda J, et al. Thyroid volumes and urinary iodine in Swiss school children, 17 years after improved prophylaxis of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1999 (140) : 104-106.
- 15 Bryhni B, Aanderud S, Sundsfjord J, et al. Thyroid antibodies in northern Norway : prevalence, persistence and revalence. *Journal of Internal Medicine* 1996 (239) : 517-523.
- 16 Caiaciura F, Motta RM, Miscio G, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood : a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 (87) : 3209-3214.

- 17 Carayanniotis G, Kong YC. Pathogenic thyroglobulin peptides as model antigens: insights on the induction and maintenance of autoimmune thyroiditis. *International Reviews of Immunology* 2000 (19) : 557-572.
- 18 Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy. *Current Medical Chemistry* 2003 (10) : 1945-1953.
- 19 Chin HS, Chin DKH, Morgenthaler NG, et al. Rarity of anti- $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 (85) : 3937-3940.
- 20 Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Annals of Internal Medicine* 2003 (139) : 346-351.
- 21 Chu JW, Crapo LM. Should mild subclinical hypothyroidism be treated ? *American Journal of Medicine* 2002 (112) : 422-423.
- 22 Ciampolillo A, Guastamacchia E, Amati L, et al. Modifications of the Immune Responsiveness in Patients with Autoimmune Thyroiditis : Evidence for a Systemic Immune Alteration. *Current Pharmaceutical Design* 2003 (9) : 1946-1950.
- 23 Colton T. *Statistics in medicine*. Little, Brown and Company, Boston 1992.
- 24 Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine* 2001 (345) : 260-265.
- 25 Costa A, DeFillips V, Balsemo A, et al. Serum autoantibodies and thyroid lymphocytic infiltration in endemic goitre. *Clinical and Experimental Immunology* 1984 (56) : 143-148.
- 26 Dai DY, Rao PV, Carayanniotis G. Enhanced iodination of thyroglobulin facilitates processing and presentation of a cryptic pathogenic peptide. *Journal of immunology* 2002 (168) : 5907-11.
- 27 Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine* 1996 (335) : 99-107.
- 28 Delange F. Correction of iodine deficiency : benefits and possible side effects. *European Journal of Endocrinology* 1995 (132) : 542-543.
- 29 Delange F. What do we call a goiter ? *European Journal of Endocrinology* 1999 (140) : 486-488.
- 30 Delange F, Benker G, Caron P, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1997 (136) : 180-187.
- 31 Delange F, De Benoist B, Pretell E, et al. Iodine deficiency in the world : where do we stand at the turn of the century ? *Thyroid* 2001 (11) : 437-447.
- 32 Delange F, Van Onderbergen A, Shabana W, et al. Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency ; the case of Belgium. *European Journal of Endocrinology* 2000 (143) : 189-196.

- 33 De La Vieja A, Dohan O, Levy O, et al. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological reviews* 2000 (80) : 1083-1105.
- 34 Desai MP and Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood : a study of children and their families. *Indian Pediatrics* 1999 (36) : 659-667.
- 35 Doufas AG, Mastorakos G, Chatziioannou S, et al. The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis. *European Journal of Endocrinology* 1999 (140) : 505-511.
- 36 Drugarin D, Negru S, Koreck A. TH1 cytokines in autoimmune thyroiditis. *Roman Archives of Microbiology-Immunology* 1998 (57) : 309-319.
- 37 Dunn JT, Crutchofield HE, Gutekunst R, et al. Methods for measuring iodine in urine. *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* 1993, pp 1-57.
- 38 Dunn JT, Crutchofield HE, Gutekunst R, et al. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993 (3) : 119-123.
- 39 Ebner SA, Lueprasitsakul, Alex S, et al. Iodine content of rat thyroglobulin affects its antigenicity in inducing lymphocytic thyroiditis in the BB/Wor rat. *Autoimmunity* 1992 (13) : 209-214.
- 40 Fleury Y, Van Melle G, Woringer V, et al. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 (86) : 750-754.
- 41 Foo LC, Zulfiqar A, Nafikudin M, et al. Local versus WHO/International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *European Journal of Endocrinology* 1999 (140) : 491-497.
- 42 Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* 1989 (121) : 129-135.
- 43 Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child. *New England Journal of Medicine* 1999 (341) : 549-555.
- 44 Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clinical Endocrinology* 1995 (43) : 701-706.
- 45 Hess SY and Zimmermann MB. Thyroid volumes in a national sample of iodine-sufficient Swiss school children : comparison with the World Health Organization /International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders normative thyroid volume criteria. *European Journal of Endocrinology* 2000 (142) : 599-603.
- 46 Hess SY, Zimmermann MB, Adou P, et al. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Côte d'Ivoire. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002 (75) : 743-748.
- 47 Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid

- reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 (87) : 3221-3226.
- 48 Hunter I, Greene SA, MacDonald T, et al. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Archives of Disease in Childhood* 2000 (83) : 207-210.
- 49 Intenzo C, Capuzzi D, Fabbour S, et al. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics* 2001 (21) : 957-964.
- 50 Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *European Journal of Endocrinology* 2003 (148) : 301-307.
- 51 Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, et al. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology* 1998 (139) : 290-297.
- 52 Kasagi K, Masahiro I, Misaki T, et al. Effect of iodine restriction on thyroid function in patients with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2003 (13) : 561-567.
- 53 Konno N, Makita H, Yuri K, et al. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 (78) : 393-397.
- 54 Konno N, Yuri K, Taguchi H, et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clinical Endocrinology* 1993 (38) : 273-281.
- 55 Koutras DA, Katsouyanni EK, Livadas DP, et al. An epidemiologic survey of thyroid enlargement among schoolchildren in a non-endemic area. *Endokrinologie* 1982 (79) : 349-354.
- 56 Koutras DA, Christakis G, Trihopoulos D, et al. Endemic goiter in Greece : nutritional status, growth and skeletal development of goitrous and non goitrous populations. *American Journal of Clinical Nutrition* 1973 (12) : 1360-1368.
- 57 Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2002 (35) : 169-173.
- 58 Lind P, Langsteger W, Molnar M, et al. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid* 1998 (12) : 1179-1183.
- 59 Lisbôa HRK, Gross JL, Orsolin A, et al. Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goitre in schoolchildren. *Clinical Endocrinology* 1996 (45) : 471-475.
- 60 Loviselli A, Velluzi F, Mossa P, et al, Sardinian Schoolchildren Study Group. The Sardinian autoimmunity study : 3. Studies in Sardinian schoolchildren : relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001 (11) : 849-857.
- 61 Mäenpää J, Raatikka M, Räsänen J, et al. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *The Journal of Pediatrics* 1985 (107): 898-904.

- 62 Mahmoud I, Colin I, Many MC, et al. Direct toxic effect of iodine in excess on iodine-deficient thyroid glands : Epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuskin accumulation. *Experimental and Molecular Pathology* 1986 (44) : 259-271.
- 63 Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, et al. Endemic goiter in Greece : epidemiological studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1966 (26): 688-692.
- 64 Malamos B, Miras K, Koutras DA, et al. Endemic goiter in Greece : metabolic studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1966 (26) : 696-704.
- 65 Marcooci C, Vitti P, Cetani F, et ai. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 (72) : 209-213.
- 66 Marinó M, Pinchera A, McCluskey RT, et al. Megalin in thyroid physiology and pathology. *Thyroid* 2001 (11) : 47-56.
- 67 Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, et ai. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001 (11) : 501-510.
- 68 Markou KB, Georgopoulos NA, Anastasiou E, et al.. Identification of iodine deficiency In the field by the rapid urinary iodine test : comparison with the classic Sandell-Kolthoff reaction method. *Thyroid* 2002 (12) : 407-410.
- 69 Markou K., Michalaki M, Makri M, et al. Iodine intake and thyroid function in villagers and city dwellers in Southwestern Greece (SWG). *Thyroid* 1996 (6,Suppl. 1) S79.
- 70 Marwaha RK, Tandon N, Karak AK, et al. Hashimoto's thyroiditis : countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 (85) : 3798-3802.
- 71 Marwaha RK, Tandon N, Gupta N, et al. Residual goitre in the postiodization phase : iodine status, thiooanate exposure and autoimmunity. *Clinical Endocrinology* 2003 (59) : 672-681.
- 72 Mazziotti G, Premawardhana LDKE, Parkes AB, et al. Evolution of thyroid autoimmunity during iodine prophylaxis-the Sri Lankan experience. *European Journal of Endocrinology* 2003 (149) : 103-110.
- 73 MoDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 (86) : 4585-4590.
- 74 Meurisse M, Gollogly L, Degauque C, et al. Iatrogenic thyrotoxicosis : causal circumstances, pathophysiology and principles of treatment. Review of the literature. *World Journal of Surgery* 2000 (24) : 1377-1385.
- 75 Milakovic M, Berg G, Eggertsen R, et al. Screening for thyroid disease of 15-17-year-old schoolchildren in an area with normal iodine intake. *Journal of Internal Medicine* 2001 (250) : 208-212.
- 76 Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clinical Endocrinology* 2001 (55) : 501-508.

- 77 Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, et al. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *European Journal of Nuclear Medicine* 1998 (25) : 367-374.
- 78 Muller AF, Drexhage HA and Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age : recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine Reviews* 2001 (22) : 605-630.
- 79 Müller B, Zulewski H, Huber P, et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine* 1995 (333) : 964-969.
- 80 Papanastasiou L, Alevizaki M, Piperigos G, et al. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter. *Thyroid* 2000 (10) : 493-497.
- 81 Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *The New England Journal of Medicine* 2003 (348) : 2646-2655.
- 82 Peterson S, Sanga A, Eklof H, et al. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *The Lancet* 2000 (355) : 106-109.
- 83 Pöyhönen L and Lenko HL. Ultrasound imaging in diffuse thyroid disorders of children. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1986 (75) : 272-278.
- 84 Prummel MF, Laurberg P. Interferon- $\alpha$  and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003 (13): 547-551.
- 85 Prummel MF, Strieder T and Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *European Journal of Endocrinology* 2004 (150) : 605-618.
- 86 Rago T, Chiovato L, Grasso L, et al. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001 (24) : 763-769.
- 87 Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, et al. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1998 (139) : 23-28.
- 88 Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine : an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmunity Reviews* 2002 (1) : 97-103.
- 89 Rose NR, Rasooly L, Saboori AM, et al. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environmental Health Perspectives* 1999 (107, suppl. 5): 749-752.
- 90 Ruwhof C and Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001 (11) : 427-436.
- 91 Saboori AM, Rose NR, Bresler HS et al. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clinical and Experimental Immunology* 1998 (113) : 297-302.
- 92 Sandell EB, Kolthoff IM. Microdetermination of iodine by a catalytic method. *Microchemica Acta* 1937 (1) : 9-25.

- 93 Saravanan P and Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001 (30) : 315-337.
- 94 Set PAK, Oleszczuk-Raschke K, Von Lengerke JH, et al. Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. *Clinical Radiology* 1996 (51) : 167-169.
- 95 Shimizu M, Hirokawa M, Manabe T, et al. Lithium associated autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Pathology* 1997 (50) : 172-174.
- 96 Stassi G and DeMaria R. Autoimmune thyroid disease : new models of cell death in autoimmunity. *Nature Reviews/Immunology* 2002 (2) : 195-204.
- 97 Sundick RS. Iodine in autoimmune thyroiditis. *Immunology Series* 1990 (52) : 213-228.
- 98 Sundick RS, Bagchi N, Brown TR. The role of iodine in thyroid autoimmunity : from chickens to humans : a review. *Autoimmunity* 1992 (13) : 61-68.
- 99 Sundick RS, Herdegen DM, Brown T, et al. The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. *Endocrinology* 1987 (120) : 2078-2084.
- 100 Takamatsu J, Yoshida S, Yokozawa T, et al. Correlation of antithyroglobulin and antithyroid-peroxidase antibody profiles with clinical and ultrasound characteristics of chronic thyroiditis. *Thyroid* 1998 (8) : 1101-1106.
- 101 Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases : cross-reactive or pathogenic? *Clinical Immunology and Immunopathology* 1997 (82) : 3-11.
- 102 Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, et al. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995 (4) : 273-276.
- 103 Tsatsoulis A. The role of apoptosis in thyroid disease. *Minerva Medicine* 2002 (93) : 169-180.
- 104 Tsatsoulis A, Johnson EG, Sacharis K, et al. An epidemiological survey on the prevalence of goitre among schoolchildren in Northwestern Greece. *European Journal of Internal Medicine* 1996 (7) : 35-39.
- 105 Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricuia M, et al. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999 (9) : 279-283.
- 106 Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *The New England Journal of Medicine* 1991 (325) : 278-279.
- 107 Vali M, Rose NR, Caturegli P. Thyroglobulin as autoantigen : structure-function relationships. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2000 (1) : 69-77.
- 108 Vanderpump MPJ and Tunbridge MG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 (12) : 839-847.
- 109 Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clinical Endocrinology* 1995 (43) : 55-68.



- 110 Vial T., Descotes J. Review : Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995 (105) : 31-57.
- 111 Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 2000 (141) : 598-605.
- 112 Vitti P and Rago T. Thyroid volume in children : Role of iodine intake. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 (25) : 666-667.
- 113 Weaver DK, Batsakis JG, Nishiyama RH. Relationship of iodine to lymphocytic goiters. *Archives of Surgery* 1969 (98) : 183-186.
- 114 Weber G, Vigone MC, Stroppa L, et al. Thyroid function and puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003 (16) : 253-257.
- 115 Weetman AP. Editorial : Is endemic goiter an autoimmune disease? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 (78) : 1017-1019.
- 116 Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *European Journal of Endocrinology* 2003 (148) : 1-9.
- 117 Weetman AP and McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrine Reviews* 1994 (15) : 788-830.
- 118 Weetman AP, McGregor AM, Campbell H, et al. Iodide enhances IgG synthesis by human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* 1983 (103) : 210-215.
- 119 Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* 2001 (2) : 777-780.
- 120 WHO/UNICEF/ ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination, 2001, Geneva, World Health Organization.
- 121 Wiersinga WM, Podoba J, Srbecky M, et al. A survey of iodine intake and thyroid volume in Dutch schoolchildren : reference values in an iodine-sufficient area and the effect of puberty. *European Journal of Endocrinology* 2001 (144) : 595-603.
- 122 Wilson R, McKillop JH, Crocket GT, et al. The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology* 1991 (34) : 357-361.
- 123 Woeber KA. Iodine and thyroid disease. *Medical Clinics of North America* 1991 (75) : 169-178.
- 124 Wong GWK, Lam CWK, Kwok MY, et al. Childhood goitre and urinary iodine excretion in Hong Kong. *European Journal of Pediatrics* 1998 (157) : 8-12.
- 125 Xu F, Sullivan K, Houston R, et al. Thyroid volumes in US and Bangladeshi schoolchildren : comparison with European schoolchildren. *European Journal of Endocrinology* 1999 (140) : 498-504.
- 126 Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *Journal of Ultrasound Medicine* 1996 (15) : 813-819.
- 127 Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune

thyroiditis : evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clinical Endocrinology* 2003 (59) : 637-643.

- 128 Zhu YPF, Bilous M, Boyages SC. Excess iodine induces the expression of thyroid solid cell nests in lymphocytic thyroiditis-prone BB/W rats. *Autoimmunity* 1995 (20) : 201-206.
- 129 Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren : results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. *European Journal of Endocrinology* 2001 (144) : 213-220.
- 130 Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, et al. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity : a one year prospective study in northern Morocco. *Thyroid* 2003 (13) : 199-203.
- 131 Zimmermann M, Saad A, Hess S, et al. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 2000 (143) : 727-731.
- 132 Αποστολάκης Μ. Στοιχεία φυσιολογίας του ανθρώπου. Τόμος Γ. Εκδόσεις Κυριακίδη 1986.
- 133 Κατσουγιαννόπουλος ΒΧ. Βασική Ιατρική Στατιστική. Δεύτερη έκδοση. Εκδόσεις Κυριακίδη 1993.
- 134 Μπατρίνος Μ. Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. Θυρεοειδής. Εκδόσεις Πασχαλίδη 1999.
- 135 Σάββας Α. Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας. Τόμος Β. Εκδόσεις Κυριακίδη 1989.