

Χρονία αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Η χρονία αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι μια νοσολογική οντότητα, στην εμφάνιση της οποίας προδιαθέτουν γενετικοί και εξωγενείς παράγοντες. Είναι συχνή πάθηση, αφού, με την εκτίμηση θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, προσβάλλει στην ηλικία των 20 ετών το 10–15% των γυναικών και μετά την ηλικία των 55 ετών το 30–33%. Είναι πιο συχνή στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες με αναλογία 3–5/1 και αποτελεί τη συχνότερη αιτία βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού. Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι υψηλοί τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στο αίμα, στο 90% περίπου των ασθενών. Το 50–75% των ασθενών που έχουν θετικά αντισώματα είναι ευθυρεοειδικοί, το 25–50% έχουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, ο οποίος μπορεί να μεταπέσει σε έκδηλο, και το 5–10% εμφανίζουν κλινικό υποθυρεοειδισμό. Στην ψηλάφηση ο θυρεοειδής είναι υπόσκληρος, έχει ανώμαλη επιφάνεια και μπορεί να προσλαμβάνει τη μορφή όζου ή πολυοζώδους βρογχοκήλης. Το υπερηχογράφημα δεν βοηθάει πάντοτε στη διάγνωση, αλλά δίνει πληροφορίες για το μέγεθος του αδένα και την ύπαρξη όζων. Το σπινθηρογράφημα είναι χρήσιμο μόνο στη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, στην οποία η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τον αδένα είναι μειωμένη. Η διά ηεπτής βελόνης βιοψία (FNA) δεν είναι απαραίτητη, εκτός από τις περιπτώσεις όπου υπάρχουν όζοι ύποπτοι για κακοήθεια. Ως εκδηλώσεις της νόσου θεωρούνται η σιωπηλή και η μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδα. Η ύπαρξη θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων δεν αποτελεί ένδειξη χορήγησης θυροξίνης, εκτός εάν υπάρχει υποθυρεοειδισμός. Λόγω της μεγάλης συχνότητας της νόσου και των αρνητικών επιπτώσεων του υποθυρεοειδισμού, που πολλές φορές δημιουργεί, κρίνεται σκόπιμη η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών κυρίως σε γυναίκες μετά την ηλικία των 50 ετών, στις έγκυες και μετά τον τοκετό, καθώς και στις γυναίκες και στους άνδρες με υπερχοληστεριναιμία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρονία αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι μια φλεγμονώδης πάθηση του θυρεοειδούς αδένα, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία συχνά βρογχοκήλης, ενίοτε διαφόρου βαθμού υποθυρεοειδισμού και από αύξηση των αντισωμάτων κατά των θυρεοειδικών αντιγόνων στο αίμα. Είναι μια συχνή πάθηση και αποτελεί τη συχνότερη αιτία υποθυρεοειδισμού.

Πρώτος ο Hashimoto το 1912 περιέγραψε τη νόσο σε 4 γυναίκες που χειρουργήθηκαν για βρογχοκήλη και στις οποίες βρέθηκε λεμφοκυτταρική διήθηση του αδένα.¹ Το 1956, οι Roitt et al διαπίστωσαν την παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ανάλογες περιπτώσεις.² Η χρονία αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα περιλαμ-

βάνει δύο κλινικές μορφές: τη νόσο Hashimoto, όταν υπάρχει βρογχοκήλη, και την ατροφική θυρεοειδίτιδα, όταν ο θυρεοειδής είναι ατροφικός. Η σιωπηλή και η μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδα πιστεύεται ότι αποτελούν εκδηλώσεις της χρονίας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Η ανάπτυξη πολύ ευαίσθητων μεθόδων μέτρησης των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και της θυρεοτρόπου ορμόνης αποκάλυψε πολλές περιπτώσεις χρονίας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε ευθυρεοειδικά άτομα, που συχνά μεταπίπτουν σε υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται αναφορά στην ανωτέρω πάθηση και δίνεται έμφαση στην κλινική της σημασία και τη θεραπεία με ό,τι νεότερο υπάρχει σήμερα στη βιβλιογραφία.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(1):30–41
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(1):30–41

Κ. Ντάλλης,¹
Ι. Κώστογλου-Αθανασίου²

¹Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΠΓΑΝ Πειραιά
«Μεταξά», Πειραιάς

Chronic autoimmune thyroiditis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιθυρεοειδικά αντισώματα
Θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό
Νόσος Hashimoto
Σιωπηλή θυρεοειδίτιδα
Υποθυρεοειδισμός

Υποβλήθηκε 30.4.2001
Εγκρίθηκε 26.10.2001

2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα προσβάλλει 3–5 φορές συχνότερα τις γυναίκες από ό,τι τους άνδρες, συνήθως μέσης ηλικίας ή ηλικιωμένες, αλλά και παιδιά. Η συχνότητά της διαφέρει ανάλογα με τρία διαγνωστικά κριτήρια που μπορεί να χρησιμοποιηθούν: (α) την παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης σε νεκροτομικό υλικό, (β) την ανεύρεση θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και (γ) την ύπαρξη υψηλών επιπέδων θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH).

Σε νεκροτομικό υλικό, 1–10 εστίες θυρεοειδίτιδας/cm² θυρεοειδούς βρέθηκαν στο 40–45% των γυναικών και στο 20% των ανδρών. Τα ποσοστά αυτά ελαττώνονται στο 5–15% και στο 1–5%, στις γυναίκες και στους άνδρες, αντίστοιχα, όταν λαμβάνονται υπόψη πάνω από 40 εστίες θυρεοειδίτιδας/cm² θυρεοειδούς.^{3,4}

Αντιθυρεοειδικά αντισώματα σε τίτλο >1:100 βρέθηκαν στο 10–13% των γυναικών και στο 3% των ανδρών σε μελέτες που έγιναν σε κοινότητες του Whickham του Ηνωμένου Βασιλείου και του New South Wales της Αυστραλίας.^{5,6} Σύμφωνα όμως με νεότερα δεδομένα, η συχνότητα των θετικών αντισωμάτων είναι ακόμα μεγαλύτερη και αυξάνει με την ηλικία. Έτσι, οι Vanderpump et al,⁷ σε γυναίκες 18–24 ετών, διαπίστωσαν αντιθυρεοσφαιρινικά (αντι-TG) αντισώματα στο 10,6% και αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντι-TPO) στο 14,9%, ενώ σε γυναίκες ηλικίας 55–64 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 33,3% και 24,2%. Οι Mariotti et al⁸ βρήκαν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα στο 33% γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Σε διάφορες μελέτες, υψηλά επίπεδα TSH στα πλαίσια υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (υψηλή TSH και φυσιολογική T4) βρέθηκαν στο 3–13,6% των γυναικών και στο 0,7–5,7% των ανδρών και στα πλαίσια κλινικού υποθυρεοειδισμού (υψηλή TSH και χαμηλή T4) στο 0,5–1,9% των γυναικών και σε <1% των ανδρών.^{5,9–12} Οι Canaris et al,¹³ σε πρόσφατη εργασία τους σε κατοίκους του Colorado των ΗΠΑ, που αφορούσε 25.862 υγιή άτομα ηλικίας 18 μέχρι άνω των 74 ετών, βρήκαν υψηλή TSH στο 9,4% των περιπτώσεων (9% σε υποκλινικό και 0,4% σε κλινικό υποθυρεοειδισμό). Η TSH στο 74% των περιπτώσεων κυμαινόταν μεταξύ 5,1 και 10 mU/L και στο 26% ήταν μεγαλύτερη των 10 mU/L. Η TSH γενικά αυξανόταν με την ηλικία. Έτσι, από 4% στις γυναίκες και από 3% στους άνδρες, αυξήθηκε στην τελευταία δεκαετία στο 21% και στο 16%, στις γυναίκες και στους άνδρες, αντίστοιχα.

Η συχνότητα της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας εκφράζεται καλύτερα από το νεκροτομικό υλικό και τα θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα και όχι από τα επίπεδα της TSH, τα οποία μπορεί να αυξηθούν και από άλλες αιτίες.

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

3.1. Παθογένεια

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι μια αυτοάνοση διαταραχή, που προκαλείται από παθολογική άνοση απάντηση χυμικού και κυτταρικού τύπου. Στην παθογένειά της συμμετέχουν τα T-λεμφοκύτταρα και παράγονται δευτεροπαθώς πολυκλωνικά αντισώματα, τα οποία στοχεύουν τα θυρεοειδικά κύτταρα. Θεωρείται ότι η αυτοάνοση διεργασία αρχίζει με την ενεργοποίηση των CD4 (βοηθητικών) T-λεμφοκυττάρων ειδικά ως προς τα θυρεοειδικά αντιγόνα. Στη βιβλιογραφία προβάλλονται δύο υποθέσεις για τον τρόπο ενεργοποίησης των κυττάρων αυτών.

Σύμφωνα με την πρώτη υπόθεση, μια λοίμωξη με ιό ή βακτηρίδιο που περιέχει πρωτεΐνη παρόμοια με μια θυρεοειδική πρωτεΐνη, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ειδικών για το θυρεοειδή T-λεμφοκυττάρων (θεωρία της μοριακής μίμησης). Εναλλακτικά, τα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς παρουσιάζουν τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες τους στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα. Μετά την ενεργοποίησή τους, τα αυτοαντιδραστικά CD4 T-λεμφοκύτταρα μπορεί να διεγείρουν αυτοαντιδραστικά B-λεμφοκύτταρα προς έκκριση αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα συγκεντρώνουν κυτταροτοξικά (CD8) T-λεμφοκύτταρα καθώς και B-λεμφοκύτταρα στο θυρεοειδή.¹⁴ Ο άμεσος θάνατος των θυρεοειδικών κυττάρων από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα πιστεύεται ότι αποτελεί τον κύριο μηχανισμό για την εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα μπορεί επίσης να έχουν κάποιο παθογενετικό ρόλο.

Αυξημένη απόπτωση έχει προταθεί ότι συμμετέχει στο μηχανισμό της καταστροφής των θυρεοειδικών κυττάρων στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα καταστρέφουν τα κύτταρα-στόχους επάγοντας το μηχανισμό της απόπτωσης. Αυξημένη απόπτωση μέσω του Fas-FasL^{15,16} παρατηρείται στα θυρεοειδικά κύτταρα που βρίσκονται κοντά στα διηθούμενα λεμφοκύτταρα και η δραστηριότητα αυτή έχει προταθεί ως ένας μείζων μηχανισμός της καταστροφής των θυρεοειδικών κυττάρων στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto.¹⁷

3.2. Ιστολογικά ευρήματα

Στη μορφή της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας με βρογχοκήλη (Hashimoto) παρατηρείται διάχυτη λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση του αδένα με σχηματισμό λεμφικών θυλακίων με βλαστικά κέντρα. Οι μεταβολές στο επιθήλιο των θυλακίων ποικίλλουν και η πλέον χαρακτηριστική είναι η οξυφιλη μετάπλαση των κυττάρων (κύτταρα Hürthle ή Eskanazy), η οποία μπορεί να είναι εστιακή, διάχυτη ή εκτεταμένη με σχηματισμό όζων. Το επιθήλιο των θυλακίων μπορεί να είναι υπερπλαστικό με θηλώδεις σχηματισμούς ή τα θυλάκια να είναι μικρά και ατροφικά με ελάχιστο κολλοειδές και να εμφανίζουν ρήξη του τοιχώματός τους. Οι πυρήνες των κυττάρων συχνά εμφανίζουν ατυπία. Όταν στην ιστολογική εξέταση διαπιστώνεται μόνο λεμφοκυτταρική διήθηση, η διάγνωση είναι αμφίβολη, εκτός εάν συνυπάρχουν υψηλοί τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Στην ατροφική μορφή ο θυρεοειδής είναι μικρός, με λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση, που αντικαθιστά το θυρεοειδικό παρέγχυμα, καθώς και ίνωση. Φαίνεται ότι η ατροφική θυρεοειδίτιδα αποτελεί το τελικό στάδιο της θυρεοειδίτιδας με βρογχοκήλη.

4. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Γενετικοί και εξωγενείς παράγοντες προδιαθέτουν στην ανάπτυξη χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Η συχνότητα της νόσου είναι αυξημένη σε συγγενείς ασθενών με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Περισσότερο συχνή είναι σε άτομα πρώτου βαθμού συγγένειας, όπου διαπιστώθηκε προσβολή μέχρι και στο 50% από αυτά. Οι Brix et al¹⁸ μελέτησαν τη γενετική επίδραση στην αιτιολογία του αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού σε δίδυμες Δανέζες γυναίκες (2945 ζεύγη, 5890 άτομα) και βρήκαν ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν κάποιο ρόλο.

Οι γενετικοί παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί είναι λίγοι. Σ' αυτούς συμπεριλαμβάνονται τα γονίδια που κωδικοποιούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA)^{19,20} και το γονίδιο που κωδικοποιεί το αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLA-4).^{21,23} Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα γονίδια αυτά συμβάλλουν στην αυξημένη ευπάθεια στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto παραμένουν ασαφείς. Η αναγνώριση των ανωτέρω γονιδίων δεν εξηγεί πλήρως την κληρονομικότητα που παρατηρείται σε οικογένειες ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλοι γενετικοί παράγοντες στο ανθρώπινο γονιδίωμα,

που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και οι οποίοι αναμένεται να ανιχνευθούν στο μέλλον.

Η λοίμωξη και η πρόσληψη ιωδίου έχουν μελετηθεί περισσότερο από τους εξωγενείς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Παρά το γεγονός ότι λοιμώδεις παράγοντες είναι πολύ πιθανό να προκαλούν αυτοάνοση μέσω ιστικής καταστροφής ή μοριακής μίμησης, υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Μεγαλύτερη συχνότητα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων βρέθηκε σε κατοίκους περιοχών με επάρκεια ιωδίου²⁴ από ό,τι σε κατοίκους περιοχών με ανεπάρκεια του στοιχείου, ενώ σε ανεπάρκεια του ιωδίου η παρουσία αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας συσχετιζόταν με υψηλότερη αποβολή ιωδίου στα ούρα.²⁵ Η αντιγονικότητα της θυρεοσφαιρίνης αυξάνει όταν είναι πλούσια σε ιώδιο²⁶ και το ιώδιο μπορεί να αντιδρά με ενεργούς μεταβολίτες του οξυγόνου και να παράγει ελεύθερες ρίζες ιωδίου με προφλεγμονώδεις ιδιότητες.²⁷

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα πιο συχνά ευρήματα στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι η βρογχοκήλη, ο υποθυρεοειδισμός ή και ο συνδυασμός τους.

Σε ό,τι αφορά τη βρογχοκήλη, ο θυρεοειδής είναι διάχυτα διογκωμένος, έχει ημίσκληρη σύσταση και συχνά η επιφάνειά του είναι ανώμαλη. Σε μερικές περιπτώσεις η διογκωση είναι ασύμμετρη και μπορεί να προσλαμβάνει τη μορφή όζου ή πολυοζώδους βρογχοκήλης. Σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, υπάρχει εκτεταμένη ίνωση, που καταλήγει σε σκληρή διογκωση του θυρεοειδούς, η οποία μπορεί να συγχέεται με κακοήθειες του αδένα. Η βρογχοκήλη εγκαθίσταται βραδέως και το μέγεθός της κυμαίνεται από μικρό μέχρι μεγάλο, αλλά συνήθως είναι μέτριο. Γενικά, δεν υπάρχουν συμπτώματα από τη βρογχοκήλη, εκτός από αίσθημα πίεσης του τραχήλου και, σπανιότερα, πόνος ή ευαισθησία στην πίεση. Συμπτώματα από πίεση της τραχείας, του οισοφάγου ή των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων είναι πολύ σπάνια και παρατηρούνται σε ταχεία αύξηση της βρογχοκήλης, κυρίως στην ινώδη μορφή. Τα συμπτώματα αυτά χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, γιατί απαντώνται και στο λέμφωμα ή στο καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Λέμφωμα παρατηρείται στο 0,1% των ασθενών με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, συχνότητα 80 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη.²⁸

Σε ό,τι αφορά τον υποθυρεοειδισμό, από τα άτομα με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα το 50–75% είναι ευθυρεοειδικά, το 25–50% έχουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και το 5–10% εμφανίζουν κλινικό υποθυρεοειδισμό. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ασθενείς με θετικά αντισώματα και φυσιολογική ή αυξημένη TSH (με φυσιολογική T4) μπορεί να μεταπέσουν με την πάροδο των ετών σε κλινικό υποθυρεοειδισμό. Στη μελέτη Whickham, μετά από 20 χρόνια, κλινικό υποθυρεοειδισμό παρουσίασε το 27% των γυναικών με φυσιολογική TSH και το 55% εκείνων με αυξημένη TSH.⁷ Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι άτομα που έχουν φυσιολογική TSH και θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα πρέπει να παρακολουθούνται για το ενδεχόμενο ανάπτυξης υποκλινικού ή κλινικού υποθυρεοειδισμού. Στον κλινικό υποθυρεοειδισμό η διάγνωση είναι εύκολη, αφού υπάρχει η σχετική συμπτωματολογία. Στον υποκλινικό όμως υποθυρεοειδισμό δεν υπάρχουν συμπτώματα, αν και σε ορισμένες εργασίες αναφέρεται ότι, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα, στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα σωματικών σημείων και συμπτωμάτων (δυσανεξία στο ψύχος, ξηρό δέρμα, εύκολη κόπωση κ.ά.), διαταραχές διάθεσης και αντίληψης, καθώς και άτυπες απαντήσεις σε συνήθεις ψυχιατρικές παρεμβάσεις.^{29,30} Ακόμα, οι Canaris et al,¹³ συγκρίνοντας τα σημεία και συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού μεταξύ 22842 φυσιολογικών ατόμων, 2236 ασθενών με υποκλινικό και 114 ασθενών με κλινικό υποθυρεοειδισμό, βρήκαν ότι στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό η σχετική συμπτωματολογία ήταν ενδιάμεση μεταξύ των ευθυρεοειδικών ατόμων και εκείνων με κλινικό υποθυρεοειδισμό. Ορισμένα όμως από τα συμπτώματα αυτά, ακόμα και εάν υπάρχουν, δεν μπορούν να θέσουν κλινικά τη διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, η οποία θα γίνει μόνο με τη μέτρηση της TSH.

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας θα γίνει από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τον εργαστηριακό έλεγχο.

6.1. Ιστορικό και κλινική εικόνα

Στο ιστορικό θα αναζητηθεί η ενδεχόμενη παρουσία και άλλων ατόμων με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα στην οικογένεια, αφού η νόσος είναι συχνά οικογενής. Εάν υπάρχει βρογχοκίλη, έχει σημασία το πότε αυτή πρωτοεμφανίστηκε και εάν η αύξηση του μεγέθους της

έγινε σε βραχύ ή μακρό χρονικό διάστημα, αφού στη συγκεκριμένη νόσο ο θυρεοειδής αυξάνεται βραδέως με την πάροδο του χρόνου. Τέλος, θα αναζητηθεί από το ιστορικό εάν υπάρχουν συμπτώματα από πίεση της τραχείας, του οισοφάγου ή των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων ή σημεία και συμπτώματα υποθυρεοειδισμού (πίν. 1).³¹

Από την κλινική εξέταση θα ληφθεί υπόψη η σύσταση του αδένου, που, όπως προαναφέρθηκε, είναι ημίσκληρη με επιφάνεια συχνά ανώμαλη, καθώς και εάν υπάρχουν ευρήματα υποθυρεοειδισμού.³¹ Σημειώνεται ότι μια σπάνια εκδήλωση της νόσου είναι η εγκεφαλοπάθεια (αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως Hashimoto's encephalopathy), η οποία υποχωρεί από μόνη της ή με τη χορήγηση κορτιζόνης.

6.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει το βιοχημικό έλεγχο, το υπερηχογράφημα του αδένου, το σπινθηρογράφημα και τη βιοψία με λεπτή βελόνα.

6.2.1. Βιοχημικός έλεγχος. Το κύριο χαρακτηριστικό της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας είναι ο υψηλός τίτλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Υψηλοί τίτλοι των αντι-TPO αντισωμάτων διαπιστώνονται στο 95% και των αντι-TG στο 60% των περιπτώσεων και είναι υψηλότεροι στην ατροφική μορφή από ό,τι στη μορφή με βρογχοκίλη. Σε μικροζώδη βρογχοκίλη, η συχνότητα της θυρεοειδίτιδας Hashimoto είναι πολύ μεγάλη. Οι Yeh et al,³⁴ σε ασθενείς με μικροζώδους 1–6,5 mm, ανίχνευσαν αντιθυρεοειδικά αντισώματα στο 94,7% των περιπτώσεων. Αυξημένοι τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ανευρίσκονται και σε άλλες παθήσεις του θυ-

Πίνακας 1. Εκατοστιαία συχνότητα συμπτωμάτων και σημείων σε υποθυρεοειδικά άτομα (μερικώς συμπληρωμένο).³¹

Συμπτώματα (%)	Σημεία %		
Αίσθημα καταβολής	88	Δέρμα ξηρό-τραχύ	90
Ψυχοφοβία	84	Βράγχος φωνής	87
Ξηρό δέρμα	77	Οίδημα προσώπου-βλεφάρων	76
Βράγχος φωνής	74	Αργές κινήσεις	73
Βαρκοτα	40	Βραδυψυχισμός	54
Υπνηλία	68	Σφύξεις <60/min	10
Ελάττωση μνήμης	66	Σφύξεις >60/min	90
Αύξηση βάρους	72		
Παραισθησία	56		
Δυσκοιλιότητα	52		
Τριχόπτωση	41		

ραιοειδούς, αλλά σε χαμηλότερα ποσοστά. Στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι αυξημένα συνήθως και τα δύο αντισώματα και, σπανιότερα, το ένα μόνο από τα δύο. Οι Takamatsu et al,³⁵ σε 437 ασθενείς, βρήκαν θετικά και τα δύο αυτοαντισώματα στους 316, το ένα από τα δύο στους 85 και κανένα στους 36.

Στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ανιχνεύονται και αντισώματα έναντι των υποδοχέων της TSH. Οι Ducornet et al,³⁶ σε εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, την οποία δημοσίευσαν το 1995, βρήκαν μέσο όρο TBII (TSH-Binding-Inhibitory Immunoglobulins) στο 9% των ασθενών με θυρεοειδίτιδα και βρογχοκήλη και στο 21% αυτών με ατροφική θυρεοειδίτιδα. Τα αντίστοιχα ποσοστά ανίχνευσης των TSBAb (TSH Stimulating Blocking Antibodies) ήταν 12% και 33%. Σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, οι Takasu et al³⁷ ανίχνευσαν TSBAb στο 10% των ασθενών με θυρεοειδίτιδα και βρογχοκήλη και στο 25% αυτών με ατροφική θυρεοειδίτιδα. TBII έχουν βρεθεί στο 0,8–38% των νεογέννητων με υποθυρεοειδισμό, ενώ στις μήτρες τους διαπιστώθηκαν TBII στο 5% και TSBAb στο 4% των περιπτώσεων. Σημειώνεται ότι τα δύο αυτά αντισώματα δρουν διαφορετικά στον υποδοχέα της TSH. Τα TBII δεσμεύουν τον υποδοχέα χωρίς να έχουν διεγερτική δράση και ως εκ τούτου εμποδίζουν τη σύνδεση της TSH με τον υποδοχέα της, ενώ τα TSBAb αναστέλλουν τη λειτουργία του. Τα αντισώματα αυτά έχουν σημασία, γιατί με τη χορήγηση θυροξίνης μπορεί να εξαλειφθούν και ο υποθυρεοειδισμός να υποχωρήσει.

Οι ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα τις περισσότερες φορές είναι ευθυρεοειδικοί και σπανιότερα έχουν υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό. Για να διαπιστωθεί η κατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας, γίνεται μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα. Στην εκτίμηση όμως των αποτελεσμάτων αυτών θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη τα διάφορα φάρμακα που επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία και τα οποία αναφέρονται στον πίνακα 2. Από αυτά, (α) τα φάρμακα της ομάδας 1 μπορεί να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό, εκτός από την αμιωδαρόνη και τα ιωδιούχα, που μπορεί να προκαλέσουν και υπερθυρεοειδισμό, (β) τα φάρμακα της ομάδας 4 μπορεί να προκαλέσουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό, (γ) από τα φάρμακα της ομάδας 5, εκείνα που αυξάνουν την TBG μπορεί να αυξήσουν την T3 ή και την T4, αυτά που ελαττώνουν την TBG μειώνουν την T4 και αυτά που εμποδίζουν τη σύνδεση της TBG με την T4 αυξάνουν αρχικά την FT4 και σε συνεχή χορήγηση ελαττώνουν την T4 και την FT4 και, τέλος, (δ) από τα φάρμακα της ομάδας 6, αυτά

Πίνακας 2. Φάρμακα που επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία.

1. *Ελαττώνουν την έκκριση της TSH*
Ντοπαμίνη
Γλυκοκορτικοειδή
Οκτρεοτρίδη
2. *Επηρεάζουν την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών*
Αμιωδαρόνη
Ιωδιούχα
Λίθιο
Αμινογλουτεθιμίδη
3. *Ελαττώνουν την απορρόφηση θυροξίνης*
Θειικός σίδηρος
Χολεστυραμίνη
Κολεσιπόλη
Υδροξείδιο του αργιλίου
Σουκραλφάτη
4. *Μπορεί να αυξήσουν τον τίτλο των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων*
Ιντερφερόνη-α
Ιντερλευκίνη-2
5. *Επηρεάζουν τη μεταφορά της T3 και T4 στον ορό*
Αυξάνουν την TBG στον ορό: Οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, ηρωίνη, μεθαδόνη, μιποτίνη, φθοριοουρακίλη
Ελαττώνουν την TBG στον ορό: Ανδρογόνα, αναβολικά στεροειδή, γλυκοκορτικοειδή
Εμποδίζουν τη σύνδεση της T3 και T4 με την TBG: Φουροσεμίδη, σαλικυλικά, ηπαρίνη
6. *Μεταβάλλουν το μεταβολισμό της T3 και T4*
Αυξάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό: Φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη (μπορεί να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό)
Ελαττώνουν τη δραστηριότητα της T4 5'-αποϊωδινάσης:
Προπυλθειουρακίλη, αμιωδαρόνη, β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

που αυξάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό μπορεί να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό και από εκείνα που ελαττώνουν τη δραστηριότητα της T4 5'-αποϊωδινάσης, η αμιωδαρόνη μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό, ενώ σε μεγάλες δόσεις οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές (πάνω από 160 mg ημερησίως) ελαττώνουν ελαφρώς την T3 και σε λίγες περιπτώσεις αυξάνουν ελαφρώς την T4. Τέλος, τα γλυκοκορτικοειδή (π.χ. 4 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως) μπορεί να ελαττώσουν την T3.

6.2.2. Υπερηχογράφημα. Το υπερηχογράφημα μπορεί να είναι διαγνωστικό της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, αλλά δεν δίνει πληροφορίες για τη λειτουργία του αδένου. Στο 18–77% των περιπτώσεων αναδεικνύει αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς με διάχυτη υποηχογενή εικόνα.^{38,39} Εστίες μικτής ή αυξημένης ηχογένειας είναι διασκορπισμένες σε όλο τον αδένου και πιθανόν να αποτελούν δευτεροπαθή εκδήλωση της ίνωσης και ουλοποίησης του. Ενίοτε, πολλαπλοί μικροί υποηχογενείς όζοι μπορεί να απεικονιστούν εντός του παρεγχύματος του προσβεβλημένου αδένου. Οι όζοι αυτοί είναι συναθροίσεις λεμφικού ιστού ή υπόλοιπα θυρεοειδικών

θυλακίων και δεν μπορεί να διαχωριστούν εύκολα από την οζώδη βρογχοκίλη.

6.2.3. Σπινθηρογράφημα. Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση του θυρεοειδούς δεν βοηθάει ιδιαίτερα στη διάγνωση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιείται στην καθημέρα πράξη για τον ανωτέρω σκοπό. Διαπιστώνεται ανομοιογενής κατανομή του ραδιοφαρμάκου, που προσομοιάζει με την εικόνα που παρατηρείται στην πολυοζώδη βρογχοκίλη ή σε υπερλειτουργούντα ή υπολειτουργούντα όζο.⁴⁰ Η πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου είναι φυσιολογική ή αυξημένη στη μορφή της θυρεοειδίτιδας με βρογχοκίλη, ακόμα και σε παρουσία υποθυρεοειδισμού, ενώ στις περιπτώσεις της υποξείας ή σιωπηλής θυρεοειδίτιδας η πρόσληψη είναι χαμηλή.

6.2.4. Βιοψία με λεπτή βελόνα (FNA). Η βιοψία με λεπτή βελόνα δεν είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, αφού σημαντικά υψηλοί τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων διαπιστώνονται σε πολύ μεγάλο ποσοστό στους ανωτέρω ασθενείς. Πρέπει όμως να διενεργείται παρά την παρουσία θετικών αντισωμάτων στις περιπτώσεις ταχείας αύξησης του μεγέθους της βρογχοκίλης ή όταν υπάρχουν όζοι ύποπτοι για κακοήθεια.

Ύποπτοι για κακοήθεια είναι οι όζοι στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ιστορικό πολυαδενικού οικογενούς συνδρόμου, προηγηθείσα ακτινοβολία στην περιοχή της κεφαλής, του τραχήλου ή του θώρακα, ταχεία ανάπτυξη του όζου, συμπτώματα τοπικής διήθησης (βράγχος φωνής, προοδευτική δυσφαγία και δύσπνοια) και όταν κατά την ψηλάφηση ο όζος είναι σκληρός, ανώμαλος ή συμφύεται με τους υπερκείμενους και υποκείμενους ιστούς ή όταν ψηλαφώνται τραχηλικοί λεμφαδένες. Σημειώνεται ότι η πιθανότητα κακοήθειας είναι μεγαλύτερη στις μικρές και μεγάλες ηλικίες και ιδιαίτερα στους άνδρες. Οι Nys et al,⁴¹ σε 165 περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας Hashimoto που είχαν όζους ή ψευτοόζους, διαπίστωσαν διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς στο 4% και μη Hodgkin λέμφωμα στο 1% των περιπτώσεων. Οι Kamarasinghe και De Silva,⁴² σε 100 ασθενείς όπου σε βιοψία με λεπτή βελόνα είχε διαγνωστεί αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, βρήκαν μετά από εγχείρηση ένα θηλώδες καρκίνωμα και ένα καρκίνωμα από κύτταρα Hürthle (2%). Οι συγγραφείς αυτοί επισημαίνουν τις παγίδες που μπορεί να υποκρύπτουν τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης, αφού από τις 100 βιοψίες με FNA η διάγνωση ήταν βέβαιη στις 78 και στις υπόλοιπες 22 ήταν μόνο υπαινικτική της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Οι δύο καρκίνοι που τελικά βρέθηκαν μετά από

παρακολούθηση των 22 αυτών περιπτώσεων δεν είχαν τα τυπικά ευρήματα της κακοήθειας. Ως δυνητικές παγίδες, οι συγγραφείς θεωρούν την κυτταρική ατυπία που παρατηρείται στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, την άφθονη ή ελάχιστη παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και τη μικρή κυτταροβρίθεια. Η υπεροχή των επιθηλιακών κυττάρων έναντι των φλεγμονωδών, ο συνωστισμός των πυρήνων, η έντονη ατυπία και η μεμονωμένη διάταξη των κυττάρων αποτελούν στοιχεία πιθανής νεοπλασματικής εξεργασίας παρά τα άλλα ευρήματα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

Η παρουσία πυρηνικής ατυπίας στα οζύφιλα κύτταρα της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, εφόσον υπάρχουν και τα άλλα ευρήματα από την κυτταρολογική εξέταση, που οριστικοποιούν τη διάγνωσή της, δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ως οφειλόμενη σε θυλακιώδες νεόπλασμα, που θα οδηγήσει τον ασθενή σε μη απαραίτητη εγχείρηση.

Για τη διάγνωση της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή συνύπαρξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων ή άλλων καταστάσεων, στις οποίες η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Έτσι, χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει βρεθεί στο 70% των ασθενών με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2C (μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύτωμα, πολλαπλά νευρινώματα βλεννογόνων και μαρφανοειδής εμφάνιση), στο 50% των ασθενών με σύνδρομο POEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθειες, Μ-πρωτεΐνη και μεταβολές δέρματος), στο 50% των ασθενών με σύνδρομο Turner, στο 20% των ασθενών με νόσο Addison, στο 20% των ασθενών με σύνδρομο Down, καθώς και σε άλλα νοσήματα (γαστρίτιδα, κακοήθη αναιμία, λεύκη, κατά τόπους αλωπεκία, ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη κ.λπ.).

7. ΣΙΩΠΗΛΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΟΚΕΤΟ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

Όπως προαναφέρθηκε, η σιωπηλή και η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα θεωρούνται ως εκδηλώσεις της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.

7.1. Σιωπηλή θυρεοειδίτιδα

Η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα θεωρείται η δεύτερη ή τρίτη πιο συχνή αιτία υπερθυρεοειδισμού στις ΗΠΑ. Ονομάζεται σιωπηλή, γιατί δεν συνοδεύεται από πόνο, σε αντίθεση με την υποξεία, που είναι επώδυνη. Προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι πρόσφατης έναρξης, ήπιος και δεν υπάρχει πρό-

σφατο ιστορικό λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού. Ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε έκλυση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα λόγω της κυτταρικής λύσης και υποχωρεί σε 6–12 εβδομάδες ή μεταπίπτει στο 50% περίπου των περιπτώσεων σε παροδικό υποθυρεοειδισμό, που υποχωρεί σε 2–12 εβδομάδες ή, σπανιότερα (σε ποσοστό 5%), παραμένει μόνιμος. Ασθενείς με σιωπηλή θυρεοειδίτιδα είναι δυνατό, σπανίως, να μεταπέσουν αργότερα σε νόσο Graves ή, αντίστροφα, να αναπτυχθεί σιωπηλή θυρεοειδίτιδα σε ασθενείς με ιστορικό νόσου Graves. Το μέγεθος του θυρεοειδούς είναι φυσιολογικό ή λίγο αυξημένο και δεν υπάρχουν εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις της νόσου Graves.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, οι θυρεοειδικές ορμόνες ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Το πλέον χαρακτηριστικό στοιχείο της σιωπηλής θυρεοειδίτιδας είναι η χαμηλή πρόσληψη του ιωδίου-131 από το θυρεοειδή. Τα αντι-TPO αντισώματα ανιχνεύονται στο 60% των περιπτώσεων και τα αντι-TG στο 25%.

Θεραπευτικά, δεν χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα, επειδή ο υπερθυρεοειδισμός είναι ήπιος και γιατί, σε δεύτερη φάση, μπορεί να μεταπέσει σε υποθυρεοειδισμό. Πιθανόν να απαιτηθούν μόνο β-αναστολείς. Σημειώνεται ότι νέα επεισόδια σιωπηλής θυρεοειδίτιδας μπορεί να εμφανιστούν στο μέλλον. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση έχει βρεθεί υποτροπή της νόσου στο 65% των περιπτώσεων.⁴³

7.2. Μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα

Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι συχνή. Εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό και προσβάλλει το 5–10% των γυναικών. Συχνά παραμένει αδιάγνωστη, γιατί οι γιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με τη νόσο και πολλά από τα συμπτώματά της δεν αξιολογούνται και αποδίδονται σε συγκινησιακές ή άλλες καταστάσεις που παρουσιάζουν οι γυναίκες μετά τον τοκετό. Η διάγνωση τίθεται από την έλλειψη ιστορικού διαταραχής των θυρεοειδικών ορμονών πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την αύξηση ή ελάττωση της TSH και την απουσία αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της TSH (για να αποκλειστεί η νόσος Graves) ή τοξικού αδενώματος.

Στην κλασική της μορφή αρχίζει με παροδικό υπερθυρεοειδισμό, συνήθως 6 εβδομάδες έως 6 μήνες μετά τον τοκετό. Ακολουθεί υποθυρεοειδισμός, που υποχωρεί συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο από τον τοκετό. Εκτός από την κλασική αυτή μορφή, που αφορά το 26% των περιπτώσεων, η θυρεοειδίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί μόνο

με υπερθυρεοειδισμό (38%) ή μόνο με υποθυρεοειδισμό.⁴⁴ Ο υπερθυρεοειδισμός είναι σχεδόν πάντα ήπιος και έχει μικρή διάρκεια. Δεν απαιτεί θεραπεία, εκτός από ορισμένες συμπτωματικές περιπτώσεις, οπότε χορηγούνται β-αναστολείς. Ο υποθυρεοειδισμός, όμως, έχει πιο έκδηλα συμπτώματα και πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση θυροξίνης για χρονικό διάστημα περίπου 6 μηνών. Σημειώνεται ότι στο 25% των ασθενών ο υποθυρεοειδισμός παρέμενε μετά από 4 ή περισσότερα χρόνια παρακολούθησης.^{45,46}

Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα θεωρείται αυτοάνοση νόσος. Η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος ανοσοκαταστολής, που ακολουθείται από ανοσολογική αναπίδση μετά τον τοκετό. Έτσι, ο τίτλος των θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μετά τον τοκετό αυξάνεται σε επίπεδα υψηλότερα από τα αρχικά και στη συνέχεια ελαττώνεται. Η υψηλότερη τιμή των αντισωμάτων παρατηρείται 5–7 μήνες μετά τον τοκετό. Οι Kent et al⁴⁷ μελέτησαν τη συχνότητα της θυρεοειδίτιδας σε 748 γυναίκες 4,5–5,5 μήνες μετά τον τοκετό. Διαπίστωσαν θυρεοειδίτιδα στο 11,5% των περιπτώσεων και, από αυτές, θετικά αντι-TPO στο 63,9% και θετικά αντι-TM (αντιμικροσωματικά) στο 46,5%, έναντι 4,9% και 1,7%, αντίστοιχα, των γυναικών χωρίς θυρεοειδίτιδα.

Το 33–85% των γυναικών με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα στην περίοδο της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό θα παρουσιάσουν θυρεοειδίτιδα.^{48–50} Η παρουσία θετικών αντισωμάτων δεν επηρεάζει τη σύλληψη, αλλά αναφέρεται ότι αυξάνει στο διπλάσιο τις αυτόματες αποβολές.

Στις περισσότερες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού στην εγκυμοσύνη, ο οποίος κατά κανόνα είναι υποκλινικός, διαπιστώνεται αυξημένος τίτλος αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Σε 25216 έγκυες γυναίκες, οι Haddow et al⁵¹ βρήκαν υποθυρεοειδισμό σε ποσοστό 0,25%. Θετικά αντι-TPO διαπιστώθηκαν στο 77% των ασθενών με υποθυρεοειδισμό, έναντι 14% της ομάδας ελέγχου. Τα παιδιά των γυναικών αυτών, τα οποία μελέτησαν σε ηλικία 7–9 ετών και από τα οποία κανένα δεν είχε υποθυρεοειδισμό μετά τον τοκετό, βρέθηκε να παρουσιάζουν συχνότερα νευροψυχιατρικές διαταραχές, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού στις έγκυες γυναίκες φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη. Σε μελέτες που περιελάμβαναν περίπου 14000 έγκυες γυναίκες στην Ιαπωνία, το Βέλγιο και τις ΗΠΑ, υποθυρεοειδισμός βρέθηκε στο 0,3%, 2,2% και 2,5%, αντίστοιχα.^{52–54} Συνεπώς, κρίνεται σκόπιμη η μέτρηση της TSH στις έγκυες γυναίκες για τυχόν υποθυρεοειδισμό, εκτός από τον προσ-

διορισμό των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων λόγω της αυξημένης επίπτωσης θυρεοειδίτιδας των γυναικών αυτών μετά τον τοκετό. Η μέτρηση της TSH πρέπει να γίνεται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, γιατί ο θυρεοειδής του εμβρύου ενεργοποιείται περίπου στη 12η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής του.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι τίτλοι των θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων δεν προσδιορίζουν το επίπεδο της θυρεοειδικής λειτουργίας και δεν αποτελούν ένδειξη χορήγησης θεραπείας με θυροξίνη, εκτός εάν υπάρχει υποκλινικός ή κλινικός υποθυρεοειδισμός.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, όπως αναφέρθηκε, είναι συχνός και στο 50% των περιπτώσεων είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας. Το υπόλοιπο 50% των περιπτώσεων οφείλεται σε φάρμακα (πίν. 2) ή σε άλλα αίτια, ενώ υπάρχουν και καταστάσεις όπου η TSH είναι αυξημένη χωρίς την παρουσία υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (πίν. 3). Επομένως, το πρώτο βήμα στη θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι να επιβεβαιωθεί ότι οφείλεται σε χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Σε ασθενείς με αυξημένη TSH και θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα, πολλοί κλινικοί γιατροί χορηγούν θυροξίνη, παρά το γεγονός ότι οι εν λόγω ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, επειδή ο κίνδυνος μετάπτωσής τους σε κλινικό υποθυρεοειδισμό είναι μεγάλος. Στη μελέτη Whickham,⁷ το 55% των γυναικών ανέπτυξε κλινικό υποθυρεοειδισμό σε 20 χρόνια παρακολούθησης. Ο κίνδυνος αυτός είναι 5 φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες και αυξάνει ακόμα περισσότερο στις γυναίκες μετά την ηλικία των 45 ετών. Η συχνότητα μετάπτωσης σε κλινικό υποθυρεοειδισμό είναι μεγαλύτερη όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της TSH και ο τίτλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Στις συστάσεις που δίνονται από μεγάλες εταιρείες και κολέγια ιατρών (πίν. 4),⁵⁵⁻⁵⁹

Πίνακας 3. Αίτια αύξησης της TSH.

Με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

Χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
Θεραπεία υπερθυρεοειδισμού (αντιθυρεοειδικά φάρμακα, εγχείρηση, ραδιενεργό ιώδιο)
Υποθυρεοειδισμός που δεν θεραπεύεται σωστά

Χωρίς υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

Ανάρρωση από σύνδρομο μη θυρεοειδικής νόσου (euthyroid sick syndrome)
Αδένωμα υπόφυσης που παράγει TSH
Αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες

για την ανάγκη ή όχι χορήγησης θεραπείας στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, όλοι συμφωνούν ότι πρέπει να χορηγείται θυροξίνη όταν υπάρχουν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Εξαιρέση αποτελεί το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρών, το οποίο δεν παίρνει θέση.

Στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που οφείλεται σε χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα θα πρέπει να δίνεται θεραπεία, γιατί, εκτός από την πιθανότητα μετάπτωσής του σε κλινικό υποθυρεοειδισμό, υπάρχει αυξημένη χοληστερίνη ορού. Οι Bindels et al,¹² σε πρόσφατη εργασία τους σε 1191 άτομα, ηλικίας 40–60 ετών, διαπίστωσαν συχνότητα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού 1,9% στους άνδρες και 7,6% στις γυναίκες (3 άνδρες και 3 γυναίκες είχαν κλινικό υποθυρεοειδισμό, ποσοστό 0,5%). Σε επίπεδα χοληστερίνης αίματος κάτω από 193 mg/dL, η συχνότητα του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στους άνδρες ήταν 1,5% και στις γυναίκες 4%, σε επίπεδα 193–309 mg/dL ήταν 2% και 8,5% και σε επίπεδα πάνω από 309 mg/dL ήταν 1,6% και 10,3%, αντίστοιχα. Σε κάθε αύξηση της TSH κατά 1 mU/L, η χοληστερίνη αυξανόταν στις γυναίκες κατά 3,47 και στους άνδρες κατά 6,18 mg/dL. Σημειώνεται ότι δεν βρέθηκε διαφορά των επιπέδων χοληστερίνης μεταξύ τιμών TSH 0,05–2 και 2–4 mU/L. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι Michalopoulou et al,⁶⁰ σε άτομα με υπερχοληστεριναιμία και TSH στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση θυροξίνης ελάττωσε τη χοληστερίνη του ορού. Οι ανωτέρω συγγραφείς θέτουν το ερώτημα εάν ο ορισμός του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού θα πρέπει να διευρυνθεί προς τα κάτω.

Πίνακας 4. Πρακτικές οδηγίες από μεγάλες εταιρείες και κολέγια για την ανάγκη ή μη θεραπείας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, με βάση τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα.

Αντισώματα	Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (θεραπεία)			
	AACE ⁵⁵	ATA ⁵⁶	ACP ^{57,58}	RCP ⁵⁹
Θετικά	Ναι	Ναι	;	Ναι
Αρνητικά	Ναι/(Όχι)	Ναι/Όχι	Όχι (Ναι)	Όχι (Ναι)

AACE (American Association of Clinical Endocrinologists): Σε πολλούς συστήνεται η χορήγηση θεραπείας και ειδικά εάν τα αντισώματα είναι θετικά. Επιφύλαξη σε ηλικιωμένους ή καρδιοπαθείς με ελαφρώς αυξημένη TSH
ATA (American Thyroid Association): Πιθανώς ναι, ειδικά αν τα αντι-TPO είναι θετικά, ή παρακολούθηση κάθε χρόνο
ACP (American College of Physicians): Γενικά, δεν δικαιολογείται θεραπεία. Σε γυναίκες άνω των 50 ετών: Ναι, αν υπάρχουν συμπτώματα υποθυρεοειδισμού, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής χοληστερίνης. Όχι σε νέες γυναίκες και άνδρες ή σε ελαφρώς αυξημένη TSH (0,6–9 mU/L), γιατί δεν φαίνεται να είναι ωφέλιμη
RCP (Royal College of Physicians, United Kingdom): Ναι, αν τα αντι-TPO είναι θετικά ή TSH >10 mU/L. Παρακολούθηση αν τα αντι-TPO είναι αρνητικά και η TSH <10 mU/L

Επομένως, κρίνεται σκόπιμη η εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας στα άτομα με υπερχοληστεριναιμία και βέβαια σε όλες τις γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών, όπου ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός απαντάται σε ποσοστό περίπου 10%. Η αύξηση της χοληστερίνης του ορού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου και η μικρή μείωσή της με τη χορήγηση θυροξίνης μπορεί να ελαττώσει τον ανωτέρω κίνδυνο. Υπάρχουν όμως δεδομένα που αμφισβητούν τη δυσμενή αυτή επίδραση της χοληστερίνης, όπως η πρόσφατη εργασία των Hak et al,⁶¹ που διαπίστωσαν σε ηλικιωμένες γυναίκες ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αθηρωμάτωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου, άσχετα από τα επίπεδα της ολικής χοληστερίνης, τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, το κάπνισμα και διάφορους άλλους παράγοντες. Από την άλλη μεριά, η χορήγηση θυροξίνης στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, επιδείνωση στεφανιαίας νόσου, νευρική και πιθανώς οστεοπόρωση. Χρειάζεται επομένως προσοχή στη χορήγησή της και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα.

Η θυροξίνη στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό μπορεί να χορηγηθεί εξαρχής σε πλήρη δόση σε νέα άτομα χωρίς καρδιακή νόσο. Όμως, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 μg την ημέρα και να αυξάνει κατά 25 μg κάθε 4-6 εβδομάδες. Μέτρηση της TSH πρέπει να γίνεται κάθε 4 περίπου εβδομάδες, μέχρις ότου επανέλθει στα φυσιολογικά όρια. Στη συνέχεια, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών μία φορά το χρόνο. Η δοσολογία της θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη εκτιμάται σε 1,6 μg/kg βάρους την ημέρα και σχετίζεται με την ηλικία. Τα ηλικιωμένα άτομα συνήθως χρειάζονται το 50% της δόσης των ενηλίκων, ενώ στα παιδιά απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις (3,8 μg/kg βάρους). Στον κλινικό υποθυρεοειδισμό, η θεραπεία με θυροξίνη πρέπει να αρχίζει με μικρές δόσεις, 12,5-25 μg την ημέρα, οι οποίες αυξάνονται προοδευτικά, περίπου κάθε μήνα. Σε ασθενείς με βαρύ και μακροχρόνιο υποθυρεοειδισμό ή σε άτομα μεγάλης ηλικίας χρειάζεται μεγαλύτερη προσοχή, τόσο στην έναρξη της αγωγής, όσο και στην αύξηση της δόσης.

Ο υποθυρεοειδισμός στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα δεν είναι πάντα μόνιμος και σ' ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να υποχωρήσει χωρίς υποτροπή μετά τη διακοπή της θυροξίνης. Η αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας φαίνεται να σχετίζεται με την αρνητικοποίηση των αντισωμάτων κατά του υποδοχέα της TSH και όχι με τα αντι-TPO ή αντι-TG αντισώματα, ο τίτλος των οποίων πολύ λίγο μπορεί να επηρεαστεί από τη χορήγηση θυροξίνης. Το ποσοστό μόνιμης ίασης του υποθυρεοειδισμού μετά από χορήγηση θυροξίνης κυμαίνεται στη βιβλιογραφία από 0-24%, με μέσο όρο γύρω στο 10%.^{7,62-66} Στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, θετικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH διαπιστώνονται σε ποσοστό περίπου 20%.^{37,62,64} Η υποχώρηση των αντισωμάτων αυτών με τη χορήγηση θυροξίνης δεν αποκαθιστά πάντοτε τον υποθυρεοειδισμό. Τα ποσοστά υποχώρησης των αντισωμάτων κυμαίνονται από 30-75% και από τις περιπτώσεις αυτές αποκατάσταση του υποθυρεοειδισμού παρατηρείται στο 40-50%.^{37,64} Ένας πρακτικός τρόπος για να διευκρινιστεί αν έχει αποκατασταθεί ο υποθυρεοειδισμός είναι να ελαττωθεί η δόση της θυροξίνης μετά από ένα χρόνο και, εάν η TSH είναι στα μέσα προς κατώτερα φυσιολογικά όρια, να διακοπεί η χορήγησή της και να γίνει μέτρηση της TSH μετά από 4-6 εβδομάδες. Αν η TSH είναι φυσιολογική, διακόπεται οριστικά η χορήγηση της θυροξίνης και ο ασθενής τίθεται απλώς σε παρακολούθηση. Το μέγεθος της βρογχοκήλης ελαττώνεται με τη χορήγηση θυροξίνης στους ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και, συγκεκριμένα, μειώνεται περίπου κατά το ένα τρίτο στο 50-90% των ασθενών μετά από 6 μήνες αγωγής.

Συμπερασματικά, η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι μια πολύ συχνή πάθηση, που προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες από ό,τι τους άνδρες. Οι αρνητικές επιπτώσεις του υποθυρεοειδισμού, που πολλές φορές δημιουργεί, επιβάλλουν την έγκαιρη διάγνωσή του. Κρίνεται σκόπιμη η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως στις γυναίκες μετά την ηλικία των 50 ετών, στις έγκυες και μετά τον τοκετό, καθώς επίσης στις γυναίκες και στους άνδρες με υπερχοληστεριναιμία. Η θεραπεία είναι μακροχρόνια, συνήθως διά βίου, και συνίσταται στη χορήγηση θυροξίνης.

ABSTRACT

Chronic autoimmune thyroiditisK. NTALLES,¹ I. KOSTOGLU-ATHANASSIOU²¹Laboratory of Medical Physics, University of Athens, Athens²Department of Endocrinology, Metaxa Hospital, Pireaus, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(1):30-41*

Both genetic and exogenous factors predispose to the development of chronic autoimmune thyroiditis. It is a common disorder as, based on antithyroid antibody estimation, it affects 10–15% of women at the age of 20 and 30–33% of women over the age of 50 years. It affects women more than men in a ratio of 3–5/1 and is the most common cause of goiter and hypothyroidism. High levels of antithyroid antibodies can be detected in the blood in approximately 90% of patients and are the hallmark of the disorder. Among patients with detectable antithyroid antibodies 50–75% are euthyroid, 25–50% have subclinical hypothyroidism and 5–10% have overt hypothyroidism. On palpation the thyroid is firm and its surface is often irregular and may be nodular. Ultrasonography does not always contribute to the diagnosis, but assists in the identification of thyroid nodules and in estimation of the size of the gland. Scintigraphy assists in the diagnosis only in the case of silent thyroiditis where low radionuclide uptake is observed. Fine needle aspiration biopsy should not be performed routinely, except in the case of nodules which raise the suspicion of cancer. Silent and postpartum thyroiditis are considered to be manifestations of chronic autoimmune thyroiditis. The detection of antithyroid antibodies is not an indication for thyroxine therapy, except in the case of hypothyroidism. As chronic autoimmune thyroiditis is common and hypothyroidism has a negative impact, thyroid hormones should be measured in women over 50 years, in pregnancy and postpartum, and in women and men who have hypercholesterolemia.

Key words: Antithyroid antibodies, Hashimoto's disease, Hypothyroidism, Postpartum thyroiditis, Silent thyroiditis

Βιβλιογραφία

- HASHIMOTO H. Zur kenntnis der lymphomatosen Veränderung der Sshliddruse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912, 97:219–248
- ROITT M, DONIACH D, CAMPBELL PN, HUDSON RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956, ii:820–821
- WILLIAMS ED, DONIACH I. The postmortem incidence of focal thyroiditis. *J Pathol Bacteriol* 1962, 83:256–264
- OKAYASU I, HARA Y, NAKAMURA K, ROSE NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1994, 101:698–702
- TUNBRIDGE WGM, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F ET AL. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977, 7:481–493
- BARBARO MP. Thyroid autoantibodies in an Australian community. *Med J Austr* 1978, 2:511–512
- VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM, APPLETON D, BATES D, CLARK F ET AL. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995, 43:55–68
- MARIOTTI S, SANSONI P, BARBESINO G, CATUREGLI P, MONTI D, GOSSARIZZA A ET AL. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992, 339:1506–1508
- SAWIN CT, CASTELLI WP, HERSHMAN JM, McNAMARA P, BACHARACH P. The aging thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985, 145:1386–1388
- PARLE JV, FRANKLYN JA, CROSS KW, JONES SC, SHEPPARD MC. Prevalence of hypothyroidism in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991, 34:77–83
- KONNO N, YURI K, TAGUCHI H, MIURA K, TAGUCHI S, HAGIWARA K ET AL. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol* 1993, 38:273–281
- BINDELS AJ, WESTENDORP RG, FROLICH M, SEIDELL JC, BLOKSTRA A, SMELT AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding? *Clin Endocrinol* 1999, 50:217–220
- CANARIS G, MANOWITZ N, MAYOR G, RIDGWAY E. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000, 160:526–534
- DEL PRETE GF, VERCELLI D, TIRI A, MAGGI E, MARIOTTI S, PINCHER AA ET AL. *In vivo* activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1986, 65:140–147

15. ABE Y. Apoptosis in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Nippon Rinsho* 1999, 57:1717–1722
16. STASSI G, TODARO M, BUCCHIERI F, STOPPACCIARO A, FARINA F, ZUMMO G ET AL. Fas/Fas ligand driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol* 1999, 162:263–267
17. PHELPS E, WU P, BRETZ J, BAKER JR. Thyroid cell apoptosis. A new understanding of thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29:375–388
18. BRIX TH, KYVIK K, HEGEDUS L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:536–539
19. SHI Y, ZOU M, ROBB D, FARID NR. Typing for major histocompatibility complex class II antigens in thyroid tissue blocks: association of Hashimoto's thyroiditis with HLA-DQA0301 and DQB0201 alleles. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75:943–946
20. VARGAS MT, BRIONES-URBINA R, GLADMAN D, PAPSIN FR, WALFISH PG. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DQ5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Endocrinol Metab* 1998, 67:327–333
21. KOTSA K, WATSON PF, WEETMAN AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated both with Graves disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1997, 46:551–554
22. SALE MM, AKAMIZU T, HOWARD TD, YOKOTA T, NAKAO K, MORI T ET AL. Association of autoimmune thyroid disease with a microsatellite marker for the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in a Japanese population. *Proc Assoc Am Phys* 1997, 109:453–461
23. BRAUN J, DONNER H, SIEGMUND T, WALFISH PG, USADEL KH, BADENHOOP K. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 1998, 51:563–566
24. REIWEIN D, BENKER G, KONIG MP, PINCHERA A, SCHATZ H, SCHLEUSENER H. Hyperthyroidism in Europe: clinical and laboratory data of a prospective multicentric survey. *J Endocrinol Invest* 1986, 9(Suppl 2):1–36
25. TSATSOUKIS A, JOHNSON EO, ANDRICULA M, KALOGERA C, SVARNA E, SPYROU P ET AL. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999, 9:279–283
26. CHAMPION BR, PAGE KR, PARISH N, RAYNER DC, DAWE K, BISWASHUGHES O ET AL. Identification of a thyroxine-containing self epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells. *J Exp Med* 1991, 174:363–370
27. BAGCHI N, BROWN TR, URDANIVIA E, SUNDICK RS. Induction of autoimmune thyroiditis in chicken by dietary iodine. *Science* 1985, 230:325–327
28. KATO I, TAJIMA K, SUCHI T, AOZASA K, MATSUZUKA F, KUMA K ET AL. Chronic thyroiditis as a risk factor for B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1985, 76:1085–1090
29. HAGGERTY J, GARBUTT JC, EVANS DL, GOLDEN RN, PEDERSEN C, SIMON JS ET AL. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990, 20:193–208
30. JACKSON IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998, 8:951–956
31. ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ε, ΝΤΑΛΛΕΣ Κ, ΠΡΟΥΚΑΚΗΣ Χ, ΑΝΟΥΣΗΣ ΣΤ. Κλινικές εκδηλώσεις και χρησιμοποίηση μικροϋπολογιστή στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υποθυρεοειδικών και παχύσαρκων γυναικών. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 1987, 4:30–33
32. KOTHBAUER-MARGREITER I, STUZZENEGGER M, KOMOR J, BAUMGARTNER R, HESS CW. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996, 243:585–593
33. VAN OOSTROM JC, SCHAAFSMA A, HAAXMA R. Variable manifestations associated with Hashimoto's encephalopathy. *Ned Tijdschr Geneeskde* 1999, 143:1319–1322
34. YEH H, FUTTERWEIT W, GILBERT P. Micronodulation: ultrasonographic sign on Hashimoto's thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996, 15:813–819
35. TAKAMATSU J, YOSHIDA T, HIRAI K, KUMA K, OHSAWA N, HOSOYA T. Correlation of antithyroglobulin and antithyroid-peroxidase antibody profiles with clinical and ultrasound characteristics of chronic thyroiditis. *Thyroid* 1998, 8:1101–1106
36. DUCORNET B, MOISSON-MEER A, DUPREY J. Hypothyroidism and blocking antibodies. *Ann Med Interne* 1995, 146:559–574
37. TAKASU N, YAMADA T, TAKASU M, KOMIYA I, NAGASAWA Y, ASAWA T ET AL. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992, 326:513–518
38. NORDMEYER JP, SHAFEH TA, HECKMANN C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis: a prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol* 1990, 122:391–395
39. SOTRE R, REYES MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1991, 14:115–121
40. RAMTOLA S, MAISEY MN, CLARKE SE, FOGELMAN I. The thyroid scan in Hashimoto's thyroiditis: the great mimic. *Nucl Med Commun* 1988, 9:639–645
41. NYS P, MERCERON RE, CORDRAY JR, GUILLERD X, VOILLEMOT N, TRAMALLONI J ET AL. Nodular or pseudonodular Hashimoto's thyroiditis. Value of cytologic examination. *Presse Med* 1995, 24:675–678
42. KAMARASINGHE MP, DE SILVA S. Pitfalls in cytological diagnosis of autoimmune thyroiditis. *Pathology* 1999, 31:1–7
43. OZAWA Y. Painless (silent) thyroiditis. *Nippon Rinsho* 1999, 57:1770–1774
44. STAGNARO-GREEN AS. Postpartum thyroiditis: prevalence, etiology and clinical implications. *Thyroid* 1993, 16:1–11
45. TACHI J, AMINO N, TANAKI H, AOZASA M, IWATANI Y, MIYAI K. Long-term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:480–484
46. OTHMAN S, PHILLIPS DI, PARKES AB, RICHARDS CJ, HARRIS B, FUNG H ET AL. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990, 32:559–564
47. KENT GN, STUCKEY B, ALLEN J, LAMBERT T, GEE V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric effective morbidity. *Clin Endocrinol* 1999, 51:429–438
48. VARGAS MT, BRIONES-URBINA R, GLADMAN D, PAPSIN F, WALFISK P. Antithyroid microsomal antibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:327–333

49. GERSTEIN HC. How common is postpartum thyroiditis: a methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990, 150:1397–1400
50. STAGNARO-GREEN AS, ROMAN SH, COBIN RH, EL-HARAZY E, WALLENSTEIN S, DAVIES TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74:645–653
51. HADDOW J, PALOMAKI G, WALTER B, ALLAN JW, WILLIAMS J, KNIGHT G ET AL. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999, 341:549–555
52. KAMIJO K, SAITO T, SATO M, YACHI A, MUKAI A, FUKUSI M ET AL. Transient subclinical hypothyroidism in early pregnancy. *Endocrinol Jpn* 1990, 37:397–403
53. KLEIN RZ, HADDOW JE, FAIX JD, BROWN RS, HERMOS RJ, PULKKINEN A ET AL. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991, 35:41–46
54. GLINOER D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997, 18:404–433
55. ANONYMOUS. American Association of Clinical Endocrinologists releases clinical guidelines for thyroid disease. *Am Fam Phys* 1995, 51:679–680
56. SINGER PA, COOPER DS, LEVY EG, LADENSON PW, BRAVERMAN LE, DANIELS G ET AL. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995, 273:808–812
57. HELFAND M, REDFERN C. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998, 129:144–158
58. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998, 129:141–143
59. VANDERPUMP MP, AHLQUIST JA, FRANKLYN JA, CLAYTON RIN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *Br Med J* 1996, 313:539–544
60. MICHALOPOULOU G, ALEVIZAKI M, PIPERINGOS G, MITSIBUNAS D, MANTZOS J, ADAMOPOULOS P ET AL. High serum cholesterol levels in persons with "high-normal" TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998, 138:141–145
61. HAK AE, POLS H, VISSER T, DREXHAGE H, HOFMAN A, WITTEMAN J. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000, 132:270–278
62. RIEU M, RICHARD A, ROSILIO M, LAPLANCHE S, ROPION V, FOMBEUR JP ET AL. Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994, 40:529–535
63. BATTELINO T, KRZISNIK C, GOTTSCHALK ME, ZELLER WP. Testing for thyroid function recovery in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis. *Ann Clin Lab Sci* 1994, 24:489–494
64. KHOO DH, ENG PH, HO SC, FOK AC. Differences in the levels of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in goitrous and agoitrous autoimmune thyroiditis after twelve months of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1999, 51:73–79
65. COMTOIS R, FAUCHER L, LAFLECHE L. Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1995, 155:1404–1408
66. TAKASU N, KOMIYA I, ASAWA T, NACASAWA Y, YAMADA T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990, 336:1084–1086

Corresponding author:

K. Ntalles, 115 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 21 Athens, Greece

.....